

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**факультет фармацевтичний**  
**кафедра заводської технології ліків**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ КАПСУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ  
ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ»**

**Виконав:** здобувач вищої освіти групи

Фм17(5,5з)-2а

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

Сона ДАВРУШЕВА

**Керівник:** професор закладу вищої освіти кафедри  
заводської технології ліків, д.фарм.н., професор  
Лариса БОБРИЦЬКА

**Рецензент:** доцент закладу вищої освіти кафедри  
технології фармацевтичних препаратів, к.фарм.н.,  
доцент Антоніна СІЧКАР

**Харків – 2023 рік**

## АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 49 сторінок, 7 таблиць, 19 рисунків, список літератури з 32 найменувань.

Обґрунтовано доцільність застосування технології роздільного приготування капсульних мас з олії м'яти перцевої та плантаглюцида. Теоретично та експериментально обґрунтовано фармацевтичну розробку у вигляді капсул для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту.

*Ключові слова:* плантаглюцид, олія м'яти перцевої, капсули, технологія.

## ANNOTATION

Qualification work contains 49 pages, 7 tables, 19 figures, bibliography of 32 titles.

The expediency of using the technology of separate preparation of capsule masses from peppermint oil and plantaglucid is substantiated. Pharmaceutical development in the form of capsules for the treatment of diseases of the gastrointestinal tract is theoretically and experimentally substantiated.

*Key words:* plantaglucid, peppermint oil, capsules, technology.

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО- КИШКОВОГО ТРАКТУ .....	8
1.1 Анатомо-морфологічні особливості розвитку гастриту та виразкової хвороби шлунку .....	8
1.2 Сучасні засоби лікування та профілактики захворювань шлунково- кишкового тракту .....	19
1.3 Засоби рослинного походження, що застосовуються для лікування та профілактики захворювань ШКТ .....	22
Висновки до розділу 1.....	26
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	27
2.1 Об'єкти досліджень .....	27
2.1.1 Характеристика біологічно активних речовин .....	27
2.1.2 Характеристика допоміжних речовин.....	27
2.2 Методи досліджень .....	28
Висновки до розділу 2.....	31
РОЗДІЛ 3 Розробка складу та технології комбінованих капсул для лікування захворювань ШКТ.....	32
3.1 Обґрунтування комбінації діючих речовин для капсул.....	32
3.2 Вибір допоміжних речовин.....	36
3.2.1 Приготування маси олії м'яти перцевої з $\beta$ -ЦД (маса А).....	36
3.2.2 Отримання маси для інкапсулювання з плантаглюцидом (маса В).....	39
3.3 Розробка складу капсул для лікування захворювань ШКТ.....	45
Висновки до розділу 3 .....	49
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	50
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	51
ДОДАТКИ	

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активні речовини

ДРЛЗ – Державний реєстр лікарських засобів

ДФУ – Державна фармакопея України

ЄФ – Європейська фармакопея

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

МБЧ – мікробіологічна чистота

МКЯ – методи контролю якості

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

НАМН – Національна академія медичних наук

НТД – нормативно-технічна документація

НФаУ – Національний фармацевтичний університет

## ВСТУП

**Актуальність теми.** На сьогоднішній день наряду з найпоширенішими хворобами цивілізації, такими як атеросклероз, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, ожиріння, значне місце посідають захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Здебільшого, це пов'язано з великою кількістю негативних чинників, якими себе оточують люди. Такими є: шкідливі звички, малорухливий спосіб життя, генетична спадковість, неправильне харчування та швидкі перекуси, стреси, погана екологія, велика кількість токсинів, вплив лікарських препаратів, мікроорганізми. Все це призводить до того, що у багатьох людей спостерігаються захворювання, в тому числі і травної системи. Кожен хоча б раз зустрічався з такими проблемами, як печія, нудота, здуття живота, закреп або діарея, проте мало хто приділяв цьому велику увагу. Але всі ці симптоми можуть призвести до виникнення тяжких наслідків. Сучасні світові дані про хронічні захворювання шлунку, печінки, підшлункової залози, кишок постійно оновлюються, змінюються погляди на етіологію і патогенез, з'являються нові методи діагностики і лікування захворювань органів травлення.

Шлунково-кишковий тракт відіграє велику роль в організмі людини. Найважливішою його функцією є переробка їжі, всмоктування з неї необхідних нутрієнтів та поживних речовин, розповсюдження їх по організму з метою використання для його потреб в процесі його життєдіяльності, а також очищення та виведення з організму залишків, які не перетравлюються.

При порушеннях одного з відділів шлунково-кишкового тракту, пригнічується робота не тільки травної системи, але й організму в цілому. Для правильного функціонування, клітини організму також повинні отримувати всі необхідні речовини, адже їх нестача може призвести до розвитку патологічних станів та серйозних захворювань.

Серед найбільш розповсюджених симптомів, патологічних станів та захворювань шлунково-кишкового тракту можна виділити: запальні захворювання (гастрит, дуоденіт, коліт, ентероколіт, панкреатит), виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, дисбактеріоз, печія, закреп, здуття, діарея та інші. З них найбільш розповсюдженими є виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, гастрит.

На сьогоднішній день, за статистикою, гастрит зустрічається у кожній третій людині, а виразковою хворобою шлунку та дванадцятипалої кишки страждає приблизно 20% населення світу. В Україні лише число зареєстрованих складає 5 млн. чоловік.

Фармацевтичний ринок України представлений великою кількістю препаратів для лікування гастриту, коліту, панкреатиту та інших захворювань, проте кожен препарат має свої недоліки. Саме тому, постає питання розробки найбільш ефективних та безпечних лікарських засобів.

Перевагами рослинних лікарських засобів в терапії захворювань ШКТ є безпечність, комплексний спектр дії біологічно активних речовин у складі лікарських форм (обволікаюча, спазмолітична, заспокійлива, протизапальна, в'язуча, знеболювальна, вітрогінна, кровоспинна, репаративна і т.д.).

Завдяки цьому лікарські рослини та препарати з них, і в наш час продовжують залишатись цінними засобами для лікування та попередження загострень хронічної форми захворювань ШКТ.

**Мета дослідження.** Метою роботи є розробка складу капсул для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту.

**Завдання дослідження.** Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити сучасні літературні дані щодо класифікації захворювань ШКТ;
- обґрунтувати комбінацію діючих речовин фармацевтичної розробки;
- провести комплекс фармакотехнологічних досліджень лікарських субстанцій з метою обґрунтування оптимального складу лікарського

препарату;

- розробити склад капсул для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту.

**Об'єкт дослідження.** Об'єктом дослідження є комбінація порошку плантаглюциду та рідини ефірної олії м'яти перцевої.

**Предмет дослідження.** Розробка складу лікарського засобу у формі капсул для лікування захворювань ШКТ.

**Методи дослідження.** При вирішенні поставлених у роботі завдань були використані різні технологічні, фізичні, фізико-хімічні та аналітичні методи.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Результати проведених досліджень були обговорені на: X Міжнародній науково-практичній інтернет – конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (м. Харків, 10-11 листопада 2022 р.)

Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Халілова С. Н. Застосування технології капсулювання при розробці нових лікарських засобів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали X міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 10-11 листопада 2022 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2022. С. 125.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Робота викладена на 49 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 7 таблицями та 19 рисунками. Список використаних джерел містить 32 найменування.

# РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

## 1.1 Анатомо-морфологічні особливості розвитку гастриту та виразкової хвороби шлунку

Шлунок – серпоподібно зігнутий орган, що розміщується у верхній частині черевної порожнини під діафрагмою. Його стінки складаються з трьох шарів. Внутрішній – слизова оболонка – продукує складний секрет; середній – м'язова оболонка – складається з гладеньких м'язів, що мають поздовжній, косий та коловий напрямки, завдяки яким шлунок може виконувати складні рухи. Зовнішня – сполучнотканинна оболонка, є частиною очеревини – вологої сполучнотканинної оболонки, що вистилає черевну порожнину і вкриває всі внутрішні органи [1-9].

Шлунковий сік виробляють клітини залоз слизової оболонки шлунку по 2-2,5 л за добу. Ці залози розташовані в різних відділах шлунку. Усього їх близько 35 млн., а загальна їхня поверхня становить 3-4 м<sup>2</sup>. Клітини, що продукують слиз, містяться у так званих шлункових полях, їх приблизно 3 млн. розміром 1-1,6 мм. Вони мають вигляд дрібненьких горбочків, між якими є шлункові ямки. І в горбочки, і в ямки виходять отвори шлункових залоз. Кожні три дні відбувається повне оновлення всіх клітин слизової оболонки шлунку.

Соляна кислота незаражує харчову кашку; розпушує білки, на які краще діють травні ферменти; переводить в активну форму неактивний фермент, що виробляють залози шлунку для перетравлювання білків; допомагає всмоктуватися вітаміну групи В, який запобігає виникненню недовокрів'я. Реакція шлункового соку кисла: рН близько 1 без їжі і близько 3 під час травлення, бо їжа трохи розбавляє сік, зменшуючи його кислотність.



Ферменти розщеплюють білки тваринного та рослинного походження. Вони утворюються у спеціальних клітинах слизової оболонки шлунку в неактивній формі. Коли харчова кашка потрапляє до шлунку, залози якого почали виробляти слиз, соляну кислоту і фермент, соляна кислота миттєво діє на неактивний фермент, перетворюючи його на активний. Починається перетравлювання білків. Якби фермент вироблявся в активній формі, це спричинило б самоперетравлювання білків у стінках шлунку [8, 9].

Головні клітини пілоричної частини продукують протеолітичний фермент – пепсин, ліпазу, хімозин (від його дії зсідается молоко). Амілолітичних ферментів у шлунку немає. Пепсин виділяється у вигляді неактивного пепсиногену і тільки в присутності соляної кислоти він набуває своїх ферментних властивостей. Пепсин розщеплює білки до поліпептидів – альбумоз і пептонів, які розщеплюються в інших відділах травного тракту. Шлункова ліпаза дуже слабка і діє тільки на емульговані жири (молоко). У грудних дітей шлункова ліпаза може розщеплювати половину всього жиру, що надходить з молоком. У дорослих цей фермент не має великого значення.

Додаткові клітини виділяють слиз – лужний мукоїдний секрет, який змочує і захищає слизову оболонку шлунку від дії ферментів. Слиз допомагає харчовій грудці просуватися до тонкого кишечника, захищає стінку шлунку від самоперетравлювання під дією соляної кислоти і шлункових ферментів.

Завдяки соляній кислоті та пепсину шлунковий сік має яскраво виражені бактерицидні властивості. У здоровому шлунку більшість хвороботворних бактерій гине. Відсутність або послаблення діяльності шлункових залоз спричинює втрату шлунком бактерицидних властивостей. Слизова оболонка шлунку виробляє так званий внутрішній шлунковий фактор, який з вітаміном В<sub>12</sub> регулює кровотворення. Коли людина не їсть, залози шлунку виробляють дуже мало шлункового соку їжа стимулює його вироблення завдяки різним нервовим та гуморальним механізмам, що регулюють кількість соку та його склад.

Гальмують або навіть припиняють шлункову секрецію такі чинники: нерегулярне харчування, сухоїдіння, зловживання жирами й солодощами. І, навпаки, надто збільшують секрецію переважно білкове харчування, зловживання солоною, маринованою та гострою їжею. При порушенні шлункової секреції можуть виникнути гастрит або виразкова хвороба.

У шлунку майже нічого не всмоктується в кров, крім хіба що алкоголю та деяких ліків. Шлункове соковиділення залежить від виду їжі, вмісту в ній тих чи інших компонентів. На білкову їжу виділяється більше соляної кислоти і пепсину. Рослинна їжа знижує активність шлункового соку.

Гастрит – одне з самих поширених захворювань травної системи. Це запально-дистрофічний процес у слизовій оболонці шлунка, що характеризується порушенням її регенерації, зменшенням кількості залозистих клітин, а при прогресуванні захворювання – атрофією залозистого епітелію, порушенням секреторної, моторної та інкреторної функцій шлунка.

При виникненні гастриту їжа починає погано перетравлюватися, що призводить до занепаду сил і брак енергії. Гастрит, як і багато хвороб, буває гострим і хронічним. Крім того, поділяють гастрит зі зниженою, нормальною та підвищеною кислотністю шлунка. (рис. 1.1).

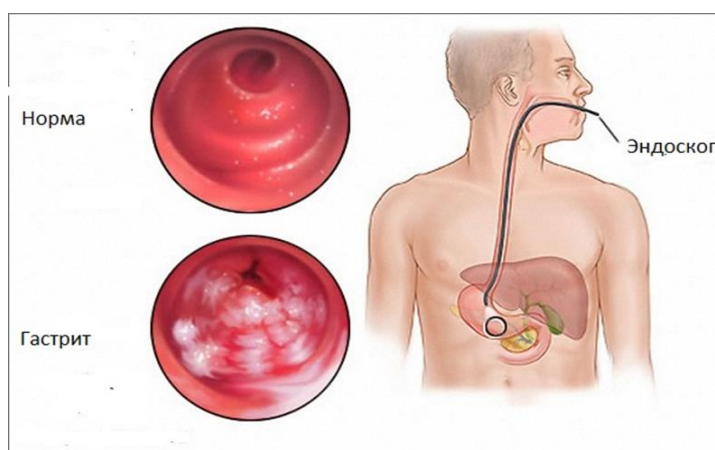


Рисунок 1.1 Фото шлунка в нормі і при гастриті

Розділяють два типи гастриту, в залежності від причини походження. Хронічний гастрит типу А викликаний білковими структурами обкладових

клітин, які продукують соляну кислоту. Вони виконують роль антигенів, які викликають інфільтрацію оболонки шлунку лімфоцитами і плазматичними клітинами, що виробляють антитіла до обкладових клітин. Це призводить до передчасного відмирання і порушення утворення нових обкладових клітин. Виникає атрофія залоз слизової оболонки фундального відділу шлунку. Симптомами можуть бути біль ниючого характеру, відчуття тяжкості, зниження апетиту, рефлюкс, здуття, втрата маси тіла, гіповітаміноз [1,2, 9].

Розвивається, в той час коли імунна система людини сприймає клітини слизової, як «чужорідні». Ці самі клітини відповідають за вироблення соляної кислоти, і якщо, присутні подібні порушення, кислотність шлункового соку падає, перетравлююча здатність погіршується. Перистальтика шлунка зменшується, їжа довго затримується в ньому. Серйозним наслідком аутоімунного гастриту є недовкрів'я, викликане нестачею вітаміну В12 (рис. 1.2).

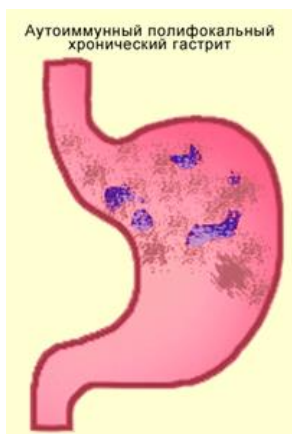


Рисунок 1.2 Вид шлунка при аутоімунному гастриті

Хронічний гастрит типу В викликається бактеріями *Helicobacter pylori*, які виділяють ферменти фосфоліпазу, протеазу, що руйнують слизову оболонку шлунку, викликають посилення секреції соляної кислоти та

підвищення кислотності шлункового соку. Характеризується нападоподібним інтенсивним болем в епігастральній ділянці, «голодними» болями, стихає при дотриманні дієти, печія, рефлюкс повітрям або кислим, схильністю до закріпів [10-15].

В залежності від форми перебігу запального процесу гастрит у дорослих може бути гострим або хронічним, в залежності від рівня соляної кислоти у шлунку розрізняють: гастрит зі зниженою кислотністю; з нормальною кислотністю; з підвищеною кислотністю.

70% гастритів виникають через патогенного дії бактерій *Helicobacter pylori* (рис. 1.3). Вони виробляють речовини, які пошкоджують слизову шлунка, тим самим посилюють дію шкідливих факторів, таких як неправильний режим харчування, алкоголь, куріння, стресові впливу. Намагаючись захиститися, клітини збільшують секрет соляної кислоти і запускають імунні реакції. Це і підсилює запалення і пошкодження слизової оболонки. Симптоматика аутоімунного і хелікобактерної гастриту схожа. Тяжкість і болю в шлунку, які виникають відразу після прийому їжі, відрижка, неприємний запах, блювота, печія.

Хелікобактер виявляються у 20-60 чоловік з 100. Але не у всіх цей мікроорганізм викликає захворювання. Стреси, порушення харчування, інфекції провокують його активізацію у людей з природного схильністю. Підвищена чутливість слизової до *Helicobacter pylori* може викликати гострий гастрит.

Ось той час коли наш імунітет ставати найважливішим інструментом в боротьбі зі збудником. Якщо він достатній, організм здобуває перемогу і знищує хелікобактерії. При нестачі імунної реакції бактерії розвиваються і виділяють токсин, який сприяє появі виразок, через які гастрит може ускладнитися на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки.

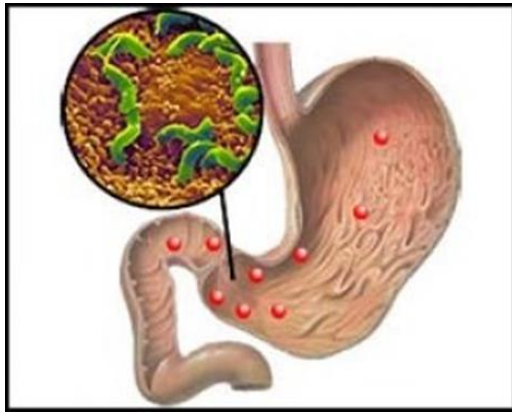


Рисунок 1.3 Вид шлунка при хронічному хелікобактерному гастриті

Істотним фактором ризику виникнення хронічного гастриту є тривалий прийом ліків, особливо таких як жарознижуючі, знеболюючі та протизапальні, які надають подразнюючу дію на слизову оболонку шлунку. Особливу небезпеку надають техногенні забруднення: промислова запиленість, хімічні речовини, радіонукліди, жирні кислоти і луги. Розвиток реактивного гастриту може спровокувати дуоденогастральний рефлюкс. В результаті скорочення відбувається закид жовчі і вмісту 12-палої кишки, що має лужну реакцію, в шлунок. В результаті з'єднання з соляною кислотою в шлунку починається реакція нейтралізації, яка призводить до пошкодження слизової пілоричного відділу, зменшення кислотності і порушення перетравлюючої здібності (рис. 1.4). Спастичний біль, що виникають до їжі і через годину після неї, печія, здуття живота, нудота, блювота жовчю все це - симптоми реактивного гастриту.

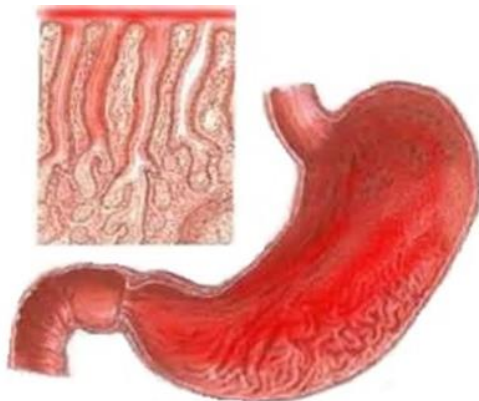


Рисунок 1.4 Вид шлунка при хронічному реактивному гастриті

Причини появи гастриту можуть бути як зовнішні (екзогенні), так і внутрішні (ендогенні) [1,5, 8,9].

Так як найбільш поширеною причинного виникнення гастриту є бактерія *Helicobacter pylori*, її опису слід приділити особливу увагу. *Helicobacter pylori* - це спіралеподібна грамнегативна бактерія, яка інфікує різні області шлунка і дванадцятипалої кишки (рис. 1.5). Спіральна форма бактерії, від якої походить назва роду *Helicobacter*, як вважають, визначає здатність цього мікроорганізму проникати в слизову оболонку шлунка і дванадцятипалої кишки і полегшує рух бактерії в слизовому гелі, що покриває слизову шлунка.

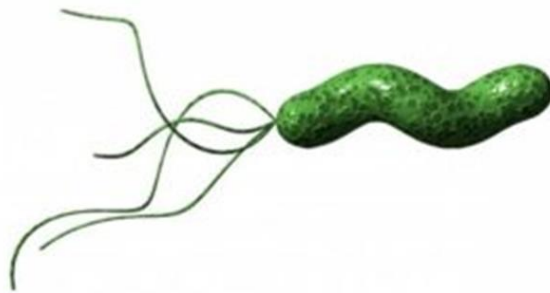


Рисунок 1.5 Бактерія *Helicobacter pylori*

*Helicobacter pylori* має здатність формувати біоплівки, що сприяють несприйнятливості бактерії до антибіотикотерапії і захищають клітини бактерій від імунної відповіді хазяїна. Припускають, що це збільшує її виживання в кислому і агресивному середовищі шлунка.

У 1875 році німецькі вчені виявили спиралевидну бактерію в слизовій оболонці шлунка людини. Бактерія не росла в культурі (на відомих в той час штучних поживних середовищах), і це випадкове відкриття було забуто.

У 1994 році Національний інститут охорони здоров'я США опублікував експертну думку, в якому стверджувалося, що більшість рецидивуючих виразок шлунка і гастритів з підвищеною кислотністю викликаються інфікуванням *H. pylori*, і рекомендував включати антибіотики в терапевтичні

режими при лікуванні виразкової хвороби шлунка, а також гастритів з підвищеною кислотністю. Поступово накопичувалися дані також про те, що виразки дванадцятипалої кишки і дуоденіти також асоційовані з інфікуванням *H. Pylori* [1,2, 10-14].

У 2005 році першовідкривачі медичного значення бактерії Робін Уоррен і Баррі Маршалл були удостоєні Нобелівської премії з медицини.

Здатність *H. pylori* колонізувати слизову шлунка і викликати гастрит або виразку шлунка залежить не тільки від стану імунітету організму господаря, але і від індивідуальних особливостей конкретного штаму бактерії (рис. 1.6).



Рисунок 1.6 Будова бактерії *Helicobacter pylori* і функції її складових

Одним з важливих чинників вірулентності бактерії є наявність у нього джгутиків, завдяки яким забезпечується швидкий рух мікроорганізму в шарі густого слизу, що захищає слизову шлунка від впливу кислоти, її хемотаксис в місця скупчення інших бактерій цього виду і швидка колонізація слизової [14].

Ліпополісахариди і білки зовнішньої оболонки бактерії мають властивість адгезії до зовнішньої оболонки мембран клітин слизової шлунка. Крім того,

ліпополісахариди зовнішньої оболонки *H. Pylori* викликають імунну відповідь організму господаря і розвиток запалення слизової [1,5, 14-17].

Дуже важливу роль у вірулентності бактерії і в її здатності виживати в кислому середовищі шлунка відіграє секреція бактерією уреазу - ферменту (рис. 1.7), що розщеплює сечовину з утворенням аміаку. Аміак нейтралізує соляну кислоту шлунка і забезпечує бактерії локальне підтримку комфортного для неї рН (близько 6-7). Одночасно з цим аміак викликає хімічне подразнення і запалення, а згодом і загибель, клітин слизової шлунка [5,15,17].



Рисунок 1.7 Молекулярна модель уреазу *Helicobacter pylori*

Продукція бактерією різних екзотоксинів, зокрема, вакуолізуються екзотоксину (продукту гена *vacA*), також викликає вакуолізацію, пошкодження і загибель клітин слизової шлунка.

Спеціальна «инжекторная система», що є у *H. pylori*, призначена для безпосереднього впорскування в клітини слизової оболонки шлунка різних ефекторних білків (зокрема, продуктів гена *cagA*), що викликають запалення, підвищення продукції інтерлейкіну-8, пригнічення апоптозу і надмірний ріст певних типів клітин. Вважають, що саме цим обумовлена спостерігається при інфікуванні бактерією гіперплазія паріетальних (кислотообразуючих) клітин шлунка, гіперсекреція соляної кислоти і пепсину.

На початковому етапі після потрапляння в шлунок *H. pylori*, швидко рухаючись за допомогою джгутиків, долає захисний шар слизу і колонізує



слизову оболонку шлунка. Закріпившись на поверхні слизової, бактерія починає виробляти уреазу, завдяки чому в слизовій оболонці і шарі захисного слизу поблизу від зростаючої колонії росте концентрація аміаку і підвищується рН. За механізмом негативного зворотного зв'язку це викликає підвищення секреції гастрину клітинами слизової шлунка і компенсаторне підвищення секреції соляної кислоти і пепсину, з одночасним зниженням секреції бікарбонатів.

Муциназа, протеаза і ліпаза, що виробляються бактерією, викликають деполимеризацію і розчинення захисного слизу шлунка, в результаті чого соляна кислота і пепсин отримують безпосередній доступ до оголеною слизової шлунка і починають її роз'їдати, викликаючи хімічний опік, запалення і виразка слизової оболонки.

Ендотоксин VacA, що виробляється бактерією, викликають вакуолізацію і загибель клітин епітелію шлунка. Продукти гена *capA* викликають дегенерацію клітин епітелію шлунка, викликаючи зміни фенотипу клітин (клітини стають видовженими, набуваючи так званий «колібри фенотип»). Залучені запаленням (зокрема, секрецією інтерлейкіну-8 клітинами слизової шлунка) лейкоцити виробляють різні медіатори запалення, що призводить до прогресування запалення і виразки слизової, бактерія також викликає окислювальний стрес і запускає механізм програмованої клітинної смерті клітин епітелію шлунка (рис. 1.8).

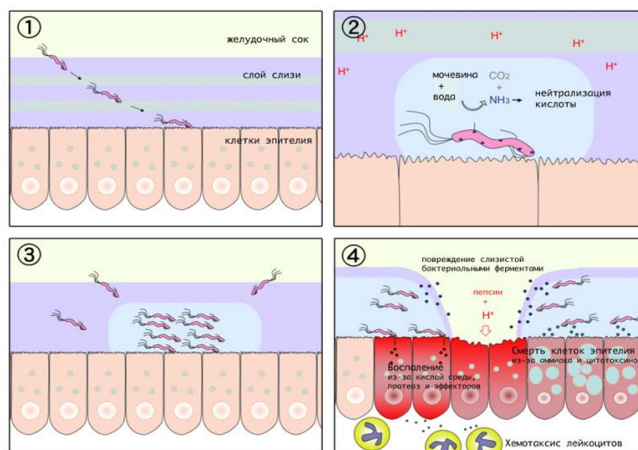


Рисунок 1.8 Процес зараження бактерією *Helicobacter pylori* клітин епітелію шлунка

Виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки – хронічне рецидивуюче захворювання з циклічним перебігом і схильністю до прогресування. Характеризується виникненням виразкового дефекту слизової оболонки шлунку або дванадцятипалої кишки унаслідок зниження її захисних властивостей та підвищенням агресивності шлункового вмісту через *Helicobacter pylori*. Виникає як результат порушення балансу між чинниками агресії та захисту (терези Шия – рис. 1.9) слизової оболонки шлунку. Основними скаргами є болі, нудота, рефлюкс кислим, блювота, зникнення болю після приймання їжі та пізні болі, можливі такі ускладнення, як перфорація, пенетрація, кровотечі [7-9].

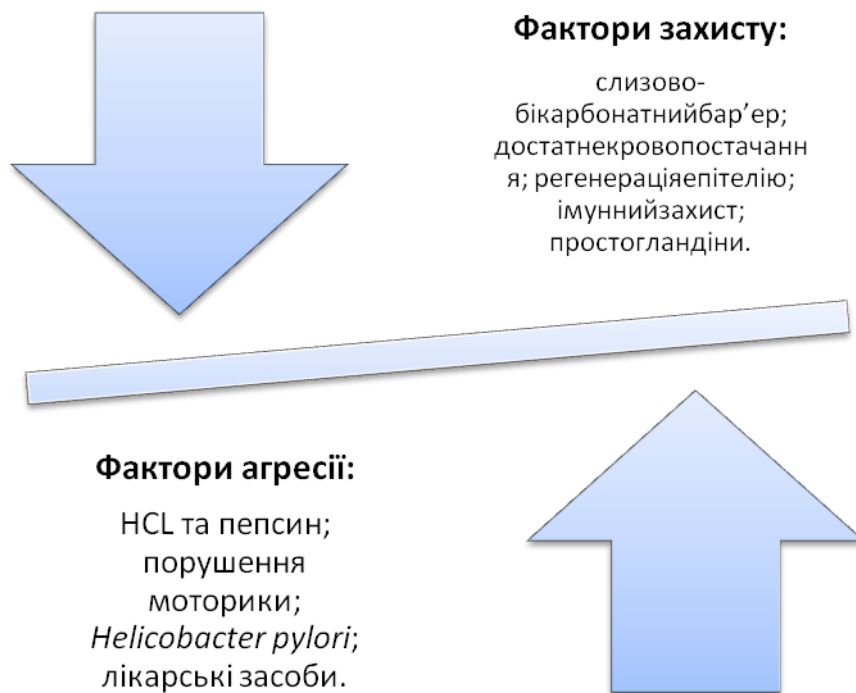


Рисунок 1.9 Терези Шия

## 1.2 Сучасні засоби лікування та профілактики захворювань шлунково-кишкового тракту

При гастриті хворому показано комплексне лікування, що включає в себе наступні групи препаратів, як блокатори протонної помпи, блокатори  $H_2$ -гістамінових рецепторів, антациди, в'язучі, обволікаючі засоби, гастроцитопротектори та репа ранти [1,2,11].

*Блокатори протонної помпи* – група ліків, дія яких полягає в тривалому подавленні виділення шлункового соку. За механізмом дії ці ліки – інгібітори протонного насосу системи  $H^+/K^+$ -АТФ-аза парієтальних клітин шлунку. Це найефективніші інгібітори шлункової секреції, наявні сьогодні. Як наслідок порушується надходження іонів водню в порожнину шлунка і пригнічується утворення соляної кислоти. Вони значно перевершують інший клас ліків, які використовуються для цієї ж цілі, але з іншим механізмом дії, блокаторів  $H_2$ -рецепторів. За структурою, більшість інгібіторів протонної помпи – похідні бензімідазолу, нові препарати включають також похідні імідазопіридину.

На ринку України вони представлені такими препаратами: Омепразол (Омес, Омепразол-Тева, Омепразол 20 Аната), Пантопразол (Проксіум, Пантасан, Пантекс), Ланзопразол (Ланпро, Норміцид), Рабепразол (Рабімак, Рабізол), Езомепразол (Езоксіум, Нексіум), Декслансопразол (Дексілант).

*Блокатори  $H_2$ -гістамінових рецепторів* – знижують на 80% базальну секрецію соляної кислоти, гальмують синтез пепсину, на 70% знижують нічну продукцію соляної кислоти. Мають потужну антисекреторну дію, стимулюють продукцію захисного слизу, нормалізують моторику гастродуоденальної зони. Використовуються для лікування дуоденальних і шлункових виразок з підвищеною секрецією і для профілактики рецидивів.

На ринку України вони представлені такими препаратами: Ранітидин, Фамотидин, Нізатидин. [2-5, 11,15, 16].

*M<sub>1</sub>-холіноблокатори* вибірково блокують  $M_1$ -холінорецептори слизової оболонки шлунка, що пригнічує секрецію соляної кислоти та пепсиногену залозами шлунка. Ця група ЛЗ при лікуванні гастритів представлена : Пірензепін, Телензепін.

*Антациди* – препарати, що знижують кислотність шлункового вмісту.

Вони вступають у хімічну реакцію з хлористоводневою кислотою шлункового соку і нейтралізують її.

Класифікують на однокомпонентні: алюмінію фосфат та комбіновані: Алюмаг, Альмагель, Гастал, Маалокс, Ренні.

*Обволікаючі засоби* – це високомолекулярні сполуки, що утворюють у воді колоїдні розчини. Покриваючи тонким шаром поверхню шкіри і слизові оболонки, такі препарати захищають нервові закінчення від подразнюючих речовин. Більшість обволікаючих лікарських засобів мають адсорбуючі властивості.

*В'язучі засоби* реагують із тканинними білками (ексудати клітинних мембран, слиз) і, утворюючи альбумінати, викликають перетворення золю на гель і часткову коагуляцію білка. Альбумінати, які у вигляді плівки покривають поверхню шкіри чи слизової оболонки, захищають нервові закінчення від подразнень, зменшуючи патологічну імпульсацію, в тому числі больового (ноцицептивного) характеру. Крім того, еластична плівка механічно стискає судини, внаслідок чого зменшується проникність їх стінок і сповільнюється процес ексудації. Реалізується протизапальна, дезодоруюча, незначна знеболююча та гемостатична дія. При прийомі препарату всередину має місце протипроносний, у деяких випадках і дезінтоксикаційний ефект. При цьому пригнічується активність ферментів і утворення медіаторів запалення. Таким чином, місцева дія в'язучих засобів спрямована на зменшення запального процесу. Такими лікарськими засобами є препарати вісмуту, сукральфат [1, 2, 11, 15].

*Гастроцитопротектори* – підвищують резистентність слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки до агресивних факторів шлункового соку.

*Репаранти* – покращують регенераторні процеси у слизовій оболонці гастродуоденальної зони та прискорюють рубцювання виразок [2,8,9].

*Антихелікобактерні препарати* діють бактерицидно на *Helicobacter pylori* [ 20 ].

*Комбіновані та інші противиразкові ЛЗ.* Дротаверин та мебеверин пригнічують фосфодієстеразу, викликають накопичення цАМФ і знижують вміст іонів кальцію в клітинах, унаслідок чого зменшується тонус і скорочувальна активність гладких м'язів ШКТ. Мебеверин є вибіркоким міотропним спазмолітиком, який діє на м'язи ШКТ. Мізопростол є препаратом простагландину Е, який стабілізує слизову оболонку шлунку і покращує мікроциркуляцію. Метилурацил стимулює процеси регенерації в слизовій оболонці шлунку. Механізм дії комбінованих та монокомпонентних препаратів рослинного походження зумовлений складом, що забезпечує протизапальну, антиоксидантну, мембраностабілізуювальну і гастропротекторну дії.

Основними показаннями до застосування більшості противиразкових препаратів є виразка шлунку і дванадцятипалої кишки з підвищеною кислотністю та гіперацидний гастрит.

Антисекреторні препарати застосовують також у терапії рефлюкс-езофагіту, синдрому Золлінгера — Еллісона, антацидні препарати — при печії, мізопростол — у разі НПЗП-гастропатії, комбіновані та інші противиразкові препарати — при гіпоацидному гастриті, виразці шлунку і дванадцятипалої кишки з нормальною чи зниженою кислотністю.

Безпосередньо для ерадикації *Helicobacter pylori* за рішенням Маастрихтських погоджувальних конференцій («Маастрихт – IV») було рекомендовано наступні ерадикаційні схеми :

- *перша лінія* : трьохкомпонентна терапія, яка була запропонована на першій Маастрихтській конференції і стала універсальною схемою лікування

інфекції *H. pylori*. Вона рекомендована всіма світовими погоджувальними конференціями. Схема включає препарати:

- один з інгібіторів протонного насоса (ІПН) в «стандартній дозі» (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, езомепразол 20 мг, або рабепразол 20 мг 2 рази на день) не менше 7 днів

- кларитроміцин (500 мг 2 рази на день) 7 днів
- амоксицилін (1000 мг 2 рази на день) або метронідазол (500 мг 2 рази на день) 7 днів.

- *друга лінія* : чотирьохкомпонентної терапія:

- один з ІПН в «стандартній дозі» не менше 10 днів +
- вісмуту субсалицилат / субцитрат (120 мг 4 рази на день) 10 днів +
- метронідазол (500 мг 3 рази на день) 10 днів +
- тетрациклін (500 мг 4 рази на день) 10 днів.

### **1.3 Засоби рослинного походження, що застосовуються для лікування та профілактики захворювань шлунково-кишкового тракту**

Широкого застосування для профілактики та терапії гастриту та виразкової хвороби шлунку знайшли і фітопрепарати. Перевагою лікування лікарських засобів на рослинній основі є довготривалий прийом без виражених побічних ефектів, а акож сумісність один з одним та препаратами синтетичного походження [1-5, 15,17].

При запальних захворюваннях ШКТ, таких як гастрит (особливо змішаного типу), виразкова хвороба, гастродуоденіт, показано використання протизапальних рослинних лікарських препаратів. До рослин протизапальної дії можна віднести айр, алоє, березу, звіробій, тисячолістник, кульбабу, ромашку, евкаліпт, чистотіл, льон, а також м'ята та подорожник.

Особливо відзначається їх поєднання для підсилення терапевтичного ефекту та надання широкого спектру терапевтичної дії [2-5, 9,13-17].

Зупинимось детально на поєднанні м'яти та подорожника для лікування запальних процесів шлунково-кишкового тракту.

Головними критеріями в лікуванні є антимікробна, протизапальна дія, здатність знижувати кількість соляної кислоти, здатність захищати слизову від механічного та хімічного ураження, здатність активізувати процес регенерації слизової оболонки. Саме через це існує ряд препаратів синтетичного походження, що володіють антимікробною, анальгезуючою, гастропротекторною, спазмолітичною діями, проте використання рослинної сировини м'яти та подорожника поєднують в собі всі ці ефекти [2-4, 6,10].

Подорожник великий (*Plantago major* L.) – багаторічна трав'яниста рослина родини Подорожникові (*Plantaginaceae*) (рис.1.10).



Рисунок 1.10 Зовнішній вигляд подорожнику великого

Рослина містить полісахариди, представлені пектиновими речовинами та нейтральними гліканами. Наявні також маніт, сорбіт, алантоїн, іридоїди (аукубін та каталпол), стероїди, флавоноїди (похідні лютеоліну, кверцетину, апігеніну та ін.), дубильні речовини. Листя й трава містять каротиноїди, вітаміни С і К, холін, аденін, сапоніни, сліди алкалоїдів, слиз, оксикоричні кислоти (хлорогенова і неохлорогенова), фактор Т (бере участь у процесі згортання крові). У насінні є значна кількість слизу, жирна олія, аукубін, олеанолова кислота, стероїдні сапоніни та вуглеводи [1-5, 10-15,17].

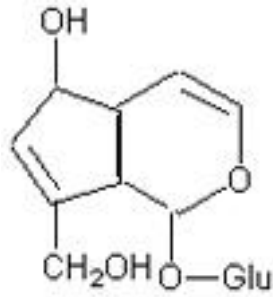


Рисунок 1.11 Аукубін

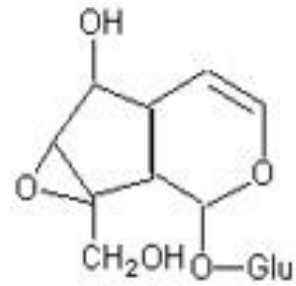


Рисунок 1.12 Каталпол

Фармакологічна дія: Галенові препарати з листя подорожника виявляють секретолітичну, протизапальну, знеболювальну, кровоспинну, ранозагоювальну, бактеріостатичну, седативну (навіть снодійну), гіпотензивну та протиалергічну дії. Відвар із листя подорожника призначають при бронхітах, туберкульозі легень, коклюші, пневмосклерозі та інших захворюваннях дихальних органів, що супроводжуються виділенням густих секретів, при катарах шлунка з недостатньою кислотністю, гострих шлунково-кишкових захворюваннях (гастрити, ентерити, ентероколіти), гострих і хронічних колітах, хронічних нефритах і виразковій хворобі.

М'ята перцева (*Mentha piperita* L.) – багаторічна трав'яниста опушена рослина родини Глухокропівові (*Lamiaceae*) (рис. 1.14).



Рисунок 1.13 Зовнішній вигляд м'яти перцевої

Хімічний склад м'яти перцевої представлений ефірною олією, до складу якої входить ментол (як вільний, так і в формі складних ефірів валеріанової та оцтової кислот), а також лимонен, пінен, цинеол, пулегон,



феландрен, дипентен та ряд інших терпеноїдних сполук. У листі, окрім цього, містяться також флавоноїди, каротин, бетаїн, олеанолова та урсолова кислоти, гесперидин, дубильні речовини та ряд мікроелементів (марганець, мідь, стронцій) [1-5, 10-15,17].

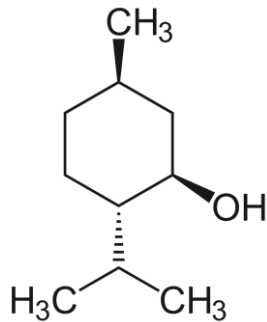


Рисунок 1.14 Ментол

Терапевтичні властивості м'яти перцевої зумовлені наявністю ряду біологічно активних сполук, найефективнішою з яких вважається ментол – речовина, що відноситься до розряду терпенів та характеризується властивими даній групі сполук антисептичними, подразнюючими і знеболюючими властивостями. Слід зазначити, що подразний вплив ментолу має вибірковий характер [2-5,10].

М'ята перцева часто використовується як засіб для внутрішнього застосування. При внутрішньому вживанні ліки з цієї рослини підсилюють перистальтику кишечника і шлунку, покращують апетит, посилюють виділення травного соку, пригнічують бродіння і гниття в травній системі, зменшують тонус гладеньких м'язів сечовивідних та жовчних шляхів, сприяють виділенню жовчі та її відходу в дванадцятипалу кишку. Встановлено, що жовчогінна функція м'яти значно сильніша за дію ментолу. Крім цього рослина проявляє помірну гіпотензивну та седативну дію.

Препарати з м'яти перцевої призначається при різноманітних хворобах травної системи, нудоті, блюванні, кишкових коліках, катаральних станах, метеоризмі, поганому перетравлюванні жирної їжі, а також при таких захворюваннях печінки, як холангіт, гепатит, холецистит, жовтяниця і

жовчнокам'яна хвороба. Допомагає м'ята перцева при безсонні, неврозах, вегето-судинній дистонії та різного роду невротичних порушеннях.

Під комбінованою дією лікарських речовин розуміють одночасне введення декількох препаратів. Якщо комбіновані речовини діють в одному напрямку, посилюючи дію одна іншу тоді їх називають синергістами, а явище синергізмом.

Синергізм - збільшення ефекту при одночасній взаємодії лікарських речовин.

За локалізацією дії є такі варіанти синергізму:

- а) прямий (адитивний) - обидві речовини мають спільну мішень;
- б) алостеричне потенціювання - одна лікарська речовина взаємодіє з алостеричним центром, внаслідок чого полегшується взаємодія іншої речовини з активним центром цього рецептора;
- в) непрямий - дві речовини мають різні мішені [2,11,15,16].

## **ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1**

1. Проаналізовано сучасні дані літератури щодо факторів виникнення захворювань шлунково-кишкового тракту. Наведено анатомо-морфологічні особливості розвитку гастриту та виразкової хвороби шлунку.
2. Описано сучасні засоби лікування та профілактики захворювань шлунково-кишкового тракту. Наведені засоби рослинного походження, що застосовуються для лікування та профілактики захворювань ШКТ.

## РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

### 2.1 Об'єкти досліджень

#### 2.1.1 Характеристика біологічно активних речовин

*Плантаглюцид* (СПЦ / ВК ФК «Здоров'я») - порошок від світло-коричневого до темно-коричневого кольору, зі слабким специфічним запахом. Допускається сіруватий відтінок. Розчинний у воді з утворенням слизових і борошняних розчинів, практично не розчинний в етанолі. Зміст відновлюючих цукрів, в перерахунку на глюкозу, від 9% до 20%. Втрата в масі при висушуванні не більше 10%.

*Ефірна олія м'яти перцевої* («Фармацевтична фабрика», м. Київ, Україна) – прозора, безбарвна рідина з характерним запахом і пекучим охолоджуючим смаком. До її складу входять такі речовини, як ментол, феландрен, цинеол, флаваноїди, дубильні речовини та органічні кислоти. Її приймають всередину у складі багатьох лікарських препаратів.

#### 2.1.2 Характеристика допоміжних речовин

β-циклодекстрин (Ph Eur, p.1291 ), Betadex (BP, USP NF). На сьогодні β-ЦД є єдиною сполукою, що описана у фармакопєях із класу циклодекстранів
Натрію кроскармелоза ( Ph Eur, p.4865, «Yung Zip Chemical Ind. Co., LTD», Тайвань) - порошок білого кольору, не розчинний у воді але при контакті з водою швидко набухає
Натрію крохмальгліколят (Ph Eur, 2002, «Yung Zip Chemical Ind. Co., LTD», Тайвань) – білий, вільно плинний порошок, практично не розчинний у воді
Кросповідон (Ph Eur, 2002, «Yung Zip Chemical Ind. Co., LTD», Тайвань) – порошок білого кольору, не розчинний у воді
Мікрокристалічна целюлоза 102 (Ph Eur, с. 4080, «Mingtai Chemical», Тайвань) – кристалічний порошок білого кольору, практично не розчинний у воді

Ди-кальцію фосфат 9214 (Ph Eur, с. 4600, «Budenheim», Німеччина) – кристалічний порошок білого кольору, не розчинний у воді
Таблетоза 70 (Ph Eur, с. 1887, «Meggle», Німеччина) – білий або майже білий кристалічний порошок, повільно розчинний у воді
Магнію стеарат (ТУ У 22942814.004-2000, Ph Eur, р. 5989, НВП «Електрогазохім») – Magnesium stearate (Ph Eur) – білий, дуже тонкий, легкий порошок, жирний на дотик, практично не розчинний у воді
Натрію стеарилфумарат (BP, PhEur, USP-NF, RO-CEP-2006-313) - дрібний порошок білого кольору з агломератами плоских, круглих частинок, розчинний у воді, практично нерозчинний в ацетоні, хлороформі, етанолі.

## 2.2 Методи досліджень

Були використані органолептичні (опис), фармакотехнологічні (плинність, кут природного укосу, насипна густина, густина після усадки, однорідність маси, розпадання) та фізико-хімічні (газова хроматографія (ГХ) методи досліджень [18,19].

Вивчення фармакотехнологічних характеристик проводили на приладах фірми «Pharma Test» (Німеччина) та Маріупольського заводу технологічного обладнання; плинності та кута природного укосу – на приладі ВП-12А.

Фракційний (гранулометричний) склад, або відсотковий розподіл частинок порошку за розмірами, впливає на ступінь його сипкості, на ритмічну роботу таблеткових машин, стабільність маси одержуваних таблеток, точність дозування лікарської речовини, а також на якісні характеристики таблеток. Найбільш швидким і зручним методом визначення дисперсності є ситовий аналіз, в якому використовували комплект сит певних номерів із різним діаметром і формою отворів, за відомою методикою. Просіювали 100,0 г порошку через стандартний набір сит на

вібраційному пристрої з числом коливань 340-360 на хвилину протягом 5 хвилин (контролюється секундоміром). Потім сита знімали по черзі одне за другим, вміст кожного сита зважували з точністю до 0,01 г і розраховували склад кожної фракції в досліджуваній наважці у відсотках.

Плинність – здатність порошкоподібного матеріалу висипатися з лійки під дією сили власної ваги і забезпечувати рівномірне заповнення матричного каналу. Плинність порошоків є комплексною характеристикою, зумовленою дисперсністю і формою частинок, вологістю мас, гранулометричним складом, коефіцієнтом міжчастинкового і зовнішнього тертя, насипною густиною.

Визначення плинності порошоків проводили за методикою ДФУ (п. 2.9.16) на вібраційному пристрої моделі ВП-12А Маріупольського заводу технологічного обладнання. Наважку порошоків, взяту з точністю 0,5%, поміщали у закриту знизу лійку, після ущільнення протягом 20 секунд, відкривали вихідний отвір і визначали час повного витікання зразка з лійки.

Плинність може бути оцінена за показником стисливості порошку Carr Index і коефіцієнтом Hausner Index. Класифікація плинності, розроблена Р.Л. Карром, наведена в табл. 2.2.

Таблиця 2.1

### Шкала плинності

Hausner Index	Carr Index	Плинність	Кут природного укосу, град.
1.05-1.18	5-15	Дуже добра	< 25
1.14-1.19	12-16	Добра	25-30
1.22-1.27	18-21	Задовільна	30-40
1.30-1.54	23-35	Незадовільна	> 40
1.49-1.61	33-38	Незадовільна	> 70
> 1.67	> 40	Відсутня	відсутній

Кут природного укосу – непряма характеристика плинну, яка визначає потенційну плинність матеріалу і характеризує форму, розмір, питому поверхню частин та когезійні властивості сипкого матеріалу. Вимірювання кута природного укосу проводили за допомогою візирної лінійки і шкали, що додаються до приладу ВП-12 А. У лійку, отвір якої знизу закрито, засипали точну наважку (50,0 г) порошку з точністю 0,01 г. Вмикали вібратор і відкривали вихідний отвір, даючи можливість порошку висипатись. Після цього підводили кутомір і за його шкалою визначали кут, який утворився між конусом та площиною поверхні. Кут природного укосу змінюється в широких межах – 25–35 ° для добре сипких порошоків і 60–70 ° для зв'язаних матеріалів. Звідси, чим менший кут укосу, тим вища сипкість.

Насипний об'єм та насипна густина є характеристиками порошку, які відображають його здатність до заповнення одиниці об'єму і залежать від питомої маси, дисперсності, форми і характеру поверхні частин порошку.

Насипний об'єм визначається як маса одиниці об'єму вільно насипаного порошку, є його характеристикою, що відображає упаковку його частин. Визначення проводили за методикою ДФУ (п. 2.9.15, с. 162).

Густина після усадки – це маса одиниці об'єму порошку, гранично ущільненого струшуванням (вимірюється у г/мл).

Для визначення точну наважку порошку (близько 20,0 г) поміщали в градуйований скляний циліндр. Механізм поступальної дії піднімав циліндр із порошком на певну висоту, звідки циліндр спадав вниз, б'ючись об спеціальний пристрій, після чого знову піднімався до верхнього рівня. Завдяки численним ударам циліндра об підставку в ньому відбувається ущільнення порошку. Густину після усадки визначали на приладі Pharma Test Apparatebau GmbH (Німеччина).

Вологість визначали за методикою ДФУ. Аналітичну пробу сировини подрібнювали до розміру частин 1,0 мм, перемішували і брали три наважки масою 3,0 г (похибка  $\pm 0,01$ ). Кожну наважку поміщали у попередньо

висушений і зважений разом із кришкою бюкс і ставили у нагріту до 100-105 °С сушильну шафу.

Перше зважування проводили через три години. Висушували до постійної маси. Постійна маса вважається досягнутою, коли різниця між двома зважуваннями після 60 хвилин висушування і 60 хвилин охолодження в ексікаторі не перевищує 0,01 г.

Вологість сировини (X) у відсотках обчислювали за формулою (2.1):

$$X = \frac{(m - m_1) \cdot 100}{m}, \quad (2.1)$$

де  $m$  – маса сировини до висушування, г;

$m_1$  – маса сировини після висушування, г.

Статистична обробка результатів. Визначення статистичної достовірності результатів експериментів проводили за ДФУ.

Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики, згідно з вимогами ДФУ, з використанням прикладних комп'ютерних програм STATISTIKA 6.0 та MS EXCEL 7.0.

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Наведено об'єкти дослідження. Представлено основні властивості діючих речовин, а також допоміжних речовин, які широко застосовуються у фармацевтичній технології при виробництві твердих лікарських засобів.
2. Наведено методи фізико-хімічних, фармакотехнологічних, досліджень, що були використані в роботі.

## **РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНИХ КАПСУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКТ**

### **3.1 Обґрунтування комбінації діючих речовин для капсул**

На сьогодні в Україні, як і в усьому світі спостерігається тенденція для лікування захворювань травного тракту препаратами рослинного походження. Саме такі препарати виявляють комплексну дію, мають широкий спектр фармакологічної активності, високу терапевтичну ефективність і одночасно відсутність побічних ефектів у порівнянні з синтетичними препаратами [2-5,10,13-15].

Актуальним та перспективним напрямком для розширення асортименту вітчизняних лікарських засобів є розробка складу нових комбінованих препаратів на основі рослинних субстанцій, зокрема плантаглюциду та ефірної олії м'яти перцевої .

Плантаглюцид як лікарський засіб входить до групи препаратів, що застосовуються при лікуванні деяких захворювань травного тракту і впливають на метаболізм. Активна діюча речовина препарату - плантаглюцид. Відноситься до ліків для лікування хвороб шлунково-кишкового тракту, які є кислотозалежними. Субстанція плантаглюциду має рослинне походження, і отримується з екстракту «подорожника великого». Завдяки активним речовинам має лікувальні властивості [2-5,10,13-15].

Механізм дії пояснюється наявністю в препараті великої кількості суміші полісахаридів (високомолекулярних вуглеводів), що володіють властивістю в процесі гідролізу утворювати моносахариди, а також олігосахариди. Плантаглюцид має властивість посилювати виділення шлункових соків, при цьому сприяючи підвищенню кислотності. В цілому також має протизапальну, спазмолітичну і антисептичну дію.

Плантаглюцид містить полісахариди у формі пектинів, основні фармакологічні ефекти яких представлені на рис. 3.1.[ 2-5,10,13-15]



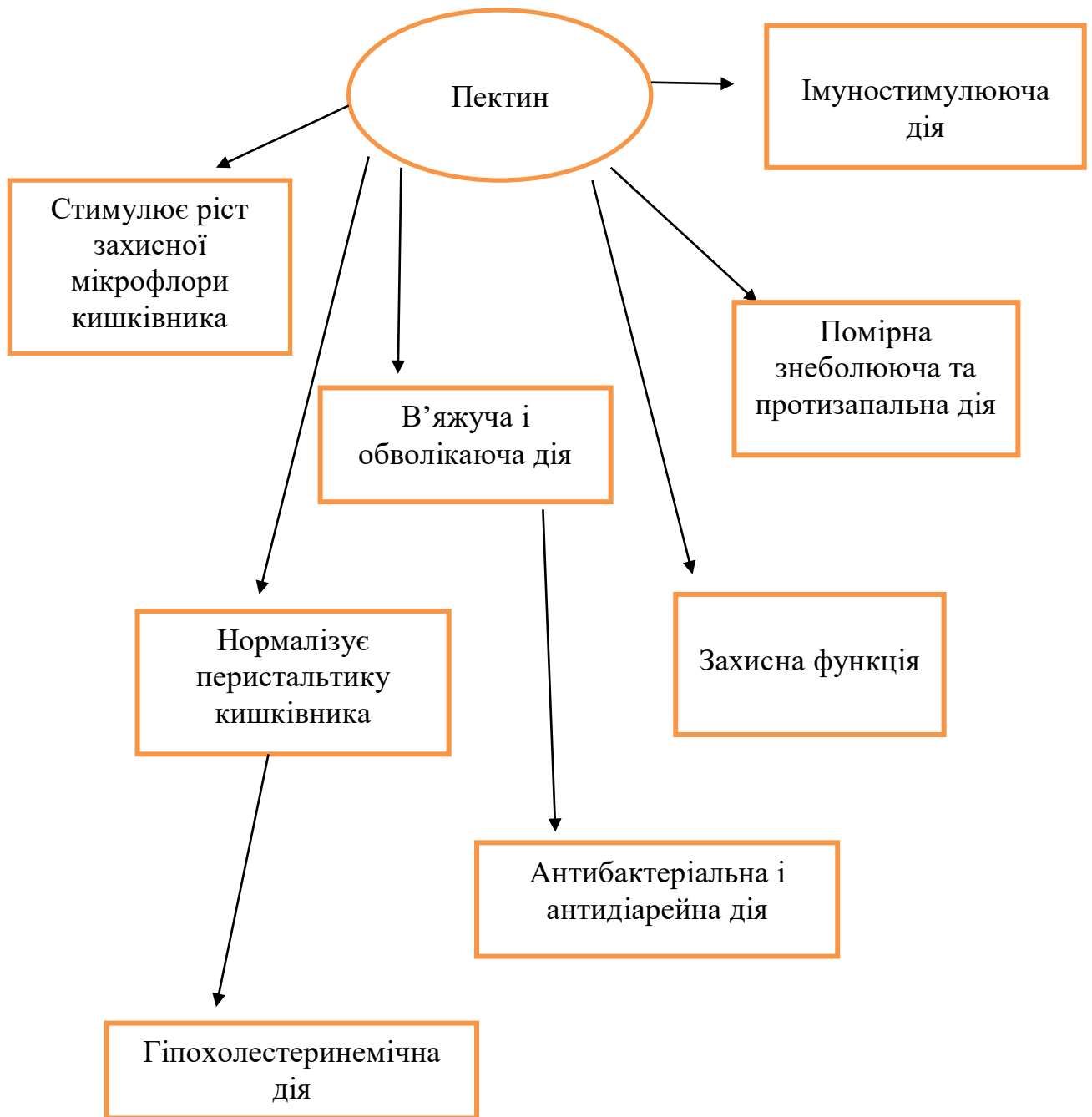


Рисунок 3.1 Основні фармакологічні ефекти пектину

Останніми дослідженнями встановлено [2-5,10,13-15], що плантаглюцид володіє антимікробними властивостями на референтні й клінічні штами *E.coli* (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

## Антимікробні властивості плантаглюциду

Термін врахування (добы)	Кількість колонієутворюючих одиниць			
	<i>E.coli</i> ATCC-25922		<i>E.coli</i> K-127	
	Плантаглюцид		Плантаглюцид	
1	>1000		>1000	
2	>1000		>500	
3	>1000		>500	
4	>1000		>200	
5	>1000		150,2±16,5	
6	>1000		116,8±7,2	
7	>1000		49,4±5,9	
8	>1000		12,9±2,7	
9	>1000		0	
10	>1000		0	

Другою діючою речовиною у складі капсул є ефірна олія м'яти перцевої.

Відомо, що м'ята перцева містить цілий комплекс біологічно активних сполук, має широкий спектр дії. Галенові витяжки сприяють усуненню болю, зняттю спазмів. Володіє стимулюючими і місцево подразнювальними властивостями, завдяки чому посилює перистальтику кишечника, покращує капілярне кровотворення. Лікарські засоби з листя м'яти покращують апетит, посилюють секрецію травних залоз, підвищують жовчовиділення, знижують тонус гладкої мускулатури сечовивідних, жовчовивідних шляхів і кишечника, надаючи спазмолітичну дію. Завдяки високому вмісту ментолу

перцева м'ята має антисептичні властивості. Вона ефективна в боротьбі з патогенними бактеріями, мікробами в шлунково-кишковому тракті.

Вивчені мікробіологічні властивості ефірної олії м'яти перцевої, які свідчать про широкий спектр її антимікробної дії. По відношенню до культур бактерій отримані такі результати: (*S. aureus* ( $21,2 \pm 0,8$  мм), *B. subtilis* ( $22,6 \pm 0,9$  мм), *E. coli* ( $10,6 \pm 0,5$  мм), *C. albicans* ( $9,4 \pm 0,7$  мм) [20].

*Застосування ефірної олії м'яти [2-5,10,13-15]:*

Захворювання шлунково-кишкового тракту: пронос, здуття, нетравлення, болі у шлунку, при морській хвороби, нудоті, коліках і спазмах у шлунку і кишечнику, диспепсії, гастроентериті, запорі, відсутності апетиту, підвищеної кислотності шлунка.

Захворювання органів дихання та вірусні інфекції: застуда і грип, запалення дихальних шляхів, кашель, бронхіт, нежить і подразнення дихальних шляхів, фарингіт, трахеїт.

Знеболюючий засіб: головний біль (мігрень), менструальний біль, зубний біль, невралгії, міалгії, ревматизм, подагра, запалення сідничного нерва.

Як рефлекторний засіб для розширення коронарних судин при нападах стенокардії, тахікардії, синусової аритмії. Полегшує біль у серці при неврозах, стенокардії, тахікардії, аритмії.

Гіпотензивна дія: знижує артеріальний тиск крові.

Судинорозширювальна дія: при захворюваннях, пов'язаних зі спазмами судин головного мозку - покращує мозковий кровообіг.

Противошоковий і тонізуючий засіб: стимулює при станах розумового стомлення і пом'якшує стан шоку і напруги.

Жовчогінний засіб: холецистит, камені в жовчному міхурі.

Засіб проти морської хвороби: усуває нудоту, запаморочення, блювоту і інші симптоми морської хвороби.

*Також :* освіжає і знищує поганий запах з рота, знімає запалення ясен і порожнини рота при стоматиті і карієсі.

При слабкому вестибулярному апараті сприяє подоланню блювотного рефлексу.

Активізує секреторну діяльність ендокринних залоз.

Допомагає відновити сили після розумової перевтоми і великого фізичного навантаження.

Стимулює нервову систему, підвищує концентрацію уваги. Рекомендується використовувати при підвищеній чутливості до зміни погоди, безсонні.

На підставі вищенаведеного матеріалу нами запропонована комбінація діючих речовин: плантаглюцид (0,2 г) та ефірна олія м'яти перцевої (0,01 г).

Зазначаю, що ми обрали таку комбінацію для лікування гіпоацидного гастриту, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки при нормальній або зниженій кислотності.

Гастрит зі зниженою кислотністю проявляється:

- ниючими тупими болями в епігастральній частини
- відрижкою «тухлими яйцями»
- постійна печія
- відсутність апетиту
- запори, діарея

Для одержання капсул з порошком плантаглюциду (0,2 г) та рідиною олії м'яти перцевої (0,01 г), спочатку доцільно отримати порошкоподібні маси. Раціонально застосовувати поетапну технологію: 1. приготування маси олії м'яти перцевої з  $\beta$ -ЦД (маса А); 2. приготування маси з плантаглюцидом (маса В).

## **3.2 Вибір допоміжних речовин**

### **3.2.1 Приготування маси олії м'яти перцевої з $\beta$ -ЦД (маса А)**

Ефірна олія м'яти перцевої – це рідка субстанція з характерним запахом [2]. При розробці складу і технології капсул ефірну олію м'яти перцевої доцільно змінити на тверду речовину.

Із літератури відомо [21-25,30,31], що для стабілізації ефірних олій, застосовують циклодекстрини (ЦД).

Подальші дослідження полягали в отриманні маси з ефірною олією м'яти перцевої.

Спочатку у лабораторному змішувачі готували пасту з  $\beta$ -ЦД. Розраховану кількість  $\beta$ -ЦД змішували з водою у співвідношенні (1:0,4) до отримання маси пастоподібного стану. Олію м'яти перцевої додавали до отриманої маси з  $\beta$ -ЦД поступово при перемішуванні. Отриману суміш сушили на поличній сушарці, періодично перемішуючи (при кімнатній температурі протягом 48 годин). Після сушки масу гранулювали, пропускаючи крізь гранулятор з діаметром отворів 1,0 мм для отримання однорідної маси (маса А).

З літературних джерел відомо [21-25,30,31], що при зберіганні кількість  $\beta$ -ЦД має вплив на стабільність ефірних олій.

З метою визначення кількості  $\beta$ -ЦД нами були отримані зразки капсульних мас олії м'яти перцевої з різним вмістом  $\beta$ -ЦД: 0,015; 0,025; 0,05; 0,10; 0,15 г.

Стабільність при зберіганні на протязі 5 тижнів визначали за кількісним вмістом олії м'яти перцевої, основним компонентом якої є ментол.

Кількісне визначення ментолу проводили методом газової хроматографії (ГХ) в лабораторії контролю якості ВАТ «Червона зірка». Результати проведених досліджень наведені в таблиці 3.2.

Вплив кількості  $\beta$ -ЦД на стабільність олії м'яти перцевої при зберіганні

Кількість $\beta$ -ЦД, г	Тижні				
	1	2	3	4	5
	Кількісний вміст олії м'яти перцевої, г				
0,15 (1:15)	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010
0,10 (1:10)	0,010	0,010	0,010	0,009	0,009
0,05 (1:5)	0,010	0,0082	0,0075	0,0063	0,0054
0,025 (1:2,5)	0,010	0,0067	0,0045	0,0037	0,0025
0,015 (1:1,5)	0,010	0,0045	0,0025	0,0019	0,0013

На підставі отриманих даних з табл. 3.2 видно, що  $\beta$ -ЦД стабілізує олію м'яти перцевої. У капсульній масі з вмістом  $\beta$ -ЦД 0,15 г кількісний вміст олії м'яти перцевої не змінюється і має постійне значення 0,01 г на протязі 5 тижнів дослідження. Таким чином нами обрана кількість  $\beta$ -ЦД 0,15 г для капсульної маси з олією м'яти перцевої.

Наступний етап досліджень полягав у вивченні стабільності капсульної маси з олією м'яти перцевої з  $\beta$ -ЦД у кількості 0,15 г при різних температурах  $(25\pm 1)^\circ\text{C}$  і  $(40\pm 1)^\circ\text{C}$ . Отримані результати наведені на рис 3.2.

Результати досліджень показали, що при температурі  $(25\pm 1)^\circ\text{C}$  кількісний вміст олії м'яти перцевої має стабільне значення на протязі 12 місяців, а при температурі  $(40\pm 1)^\circ\text{C}$  після 3 місяців зберігання кількісний вміст олії м'яти перцевої в масі поступово знижується. Отримані результати досліджень дозволили визначити температуру, при якій олія м'яти перцевої буде стабільною при зберіганні.

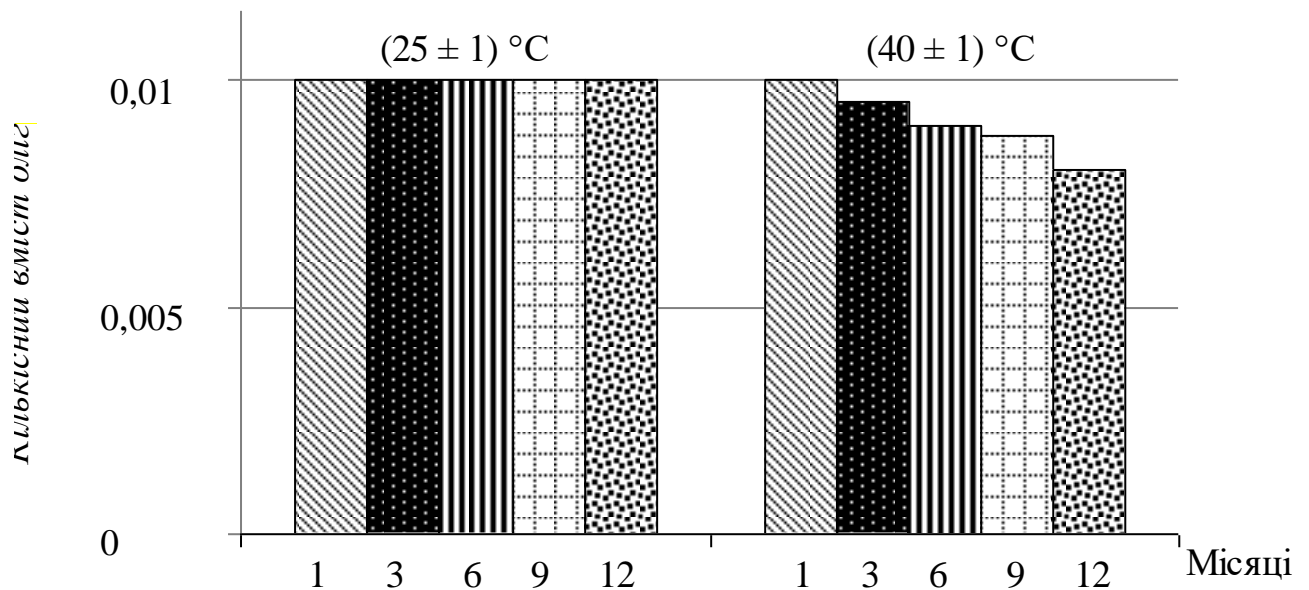


Рисунок 3.2 Дослідження стабільності суміші олії м'яти перцевої з  $\beta$ -ЦД при температурах  $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$  і  $(40 \pm 1)^\circ\text{C}$ .

При зберіганні на протязі 12 місяців при температурі  $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$  кількісний вміст олії м'яти перцевої має стабільні значення.

За допомогою твердофазного методу отримано масу для капсул олії м'яти перцевої з  $\beta$ -ЦД (маса олії м'яти перцевої А).

### 3.2.2 Отримання маси для інкапсулювання з плантаглюцидом (маса В)

З метою визначення складу допоміжних речовин та вибору раціональної технології вивчали фармако-технологічні властивості порошку субстанції плантаглюциду. Результати досліджень наведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Фармакотехнологічні властивості порошку субстанції плантаглюциду

Параметри	Одиниці вимірювання	Значення
1	2	3
Насипна густина	г/мл	$0,47 \pm 0,01$
Густина після усадки	г/мл	$0,62 \pm 0,01$
Плинність	с/100 г зразка	$73,10 \pm 2,50$

1	2	3
Кут природного укосу	Град	63±2,0
Carr Index	%	27,7±1,0
Hausner Index	-	1,37±0,01

Примітка. n = 5, P = 95%.

Результати технологічних властивостей досліджуваної субстанції доводять, що порошок плантаглюциду має досить низьке значення плинності, це підтверджується високим значенням кута природного укосу. Значення показників Hausnera Index та Carr Index також доводять низьке значення плинності .

Проводячи фармакотехнологічні дослідження встановлено, що для покращення значення плинності, необхідно застосовувати речовини з групи наповнювачів. Відомо, що сучасні наповнювачі поліпшують технологічні властивості різних субстанцій [26-29,32,33].

В подальшій роботі нами були використані такі речовини: таблетоза 70, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) 102, ди-кальцію фосфат 9214 (для прямого пресування).

Таблетоза 70 використовується для методу прямого пресування, вона має добру плинність та пресованість.

МКЦ 102 використовується як наповнювач, розпушувач та зв'язуюча речовина при виробництві капсул та таблеток методами прямого пресування та вологої грануляції.

Ди-кальцію фосфат використовують як наповнювач завдяки високому показнику плинності.

Фармакотехнологічні властивості наповнювачів описані в таблиці 3.4.



## Фармакотехнологічні властивості наповнювачів

Назва речовини	Розчинність	Насипна густина, г/мл	Густина після усадки, г/мл	Плинність с/100 г зразка	Індекс Карра, %
Таблетоза 70, «MeggleExcipients», Німеччина	Повільно розчинна у воді	0,53 ± 0,01	0,64 ± 0,01	15,3 ± 0,5	17,0 ± 0,7
МКЦ 102, «MingtaiChemical», Тайвань	Практично не розчинна у воді	0,33 ± 0,01	0,45 ± 0,01	23,0 ± 0,6	26,0 ± 0,8
Ди-кальцію фосфат 9214, «Budenheim», Німеччина	Не розчинний у воді	0,45 ± 0,01	0,71 ± 0,01	9,3 ± 0,2	21,0 ± 1,0

Примітка. n = 5, P = 95%.

Використання наповнювачів значно покращує показник плинності субстанції плантаглюциду при співвідношенні компонентів 1:1.

У подальшій роботі нами були отримані капсульні маси плантаглюцида з наповнювачами (1:1): таблетоза 70, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) 102, ди-кальцію фосфат 9214 (для прямого пресування). Результати наведені на рис. 3.3.

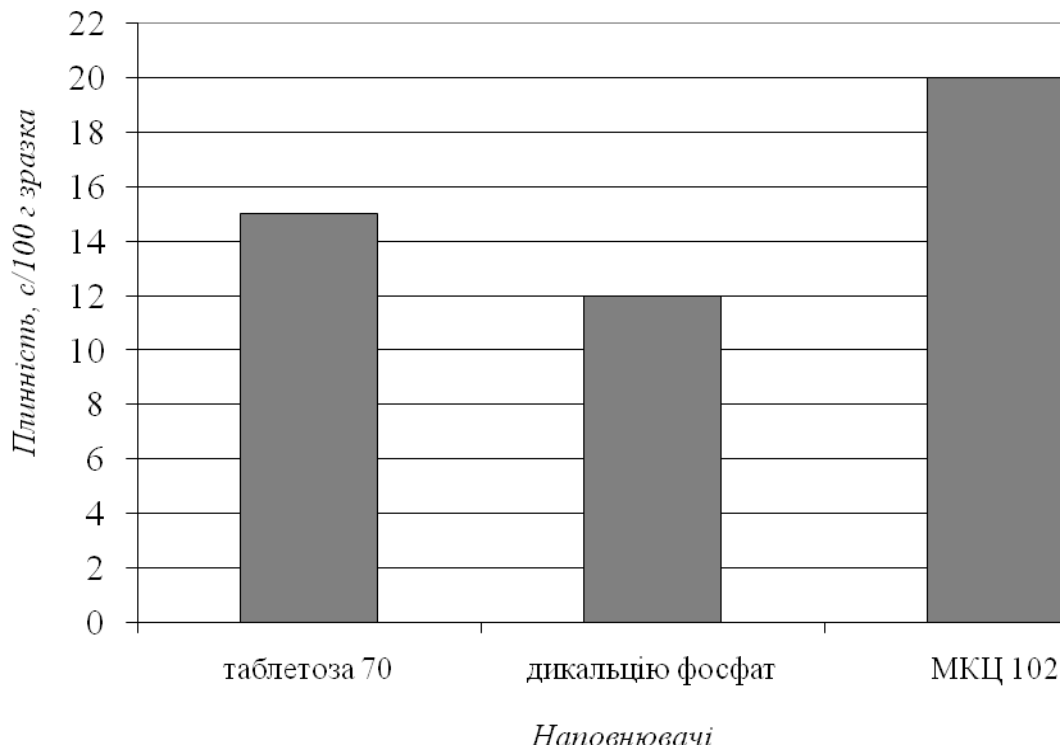


Рисунок 3.3 Порівняльна діаграма плинності

З рис 3.3 видно, що наповнювачі значно впливають на поліпшення значення плинності. Найкращі значення плинності отримано для капсульної маси з ди-кальцію фосфатом 9214 (12 с/100 г зразка), трохи нижче для таблетози 70 (15 с/100 г зразка) та МКЦ 102 (20 с/100 г зразка).

Також нами були визначені технологічні властивості капсульних мас з наведеними наповнювачами. Результати проведених досліджень представлені в таблиці 3.5.

Результати технологічних властивостей капсульних мас з різними наповнювачами (таблиця 3.5), також показали, що маса із ди-кальцію фосфатом 9214 має високе значення плинності. Це підтверджується значенням кута природного укосу і показниками Hausner Index і Carr Index.

## Технологічні властивості капсульних мас

Показники	Одиниця вимірювання	Наповнювачі для субстанції плантаглюциду		
		ди-кальцію фосфат	таблетоза 70	МКЦ 102
Насипна густина	г/мл	0,61 ± 0,01	0,65 ± 0,01	0,63 ± 0,01
Густина після усадки	г/мл	0,64 ± 0,01	0,71 ± 0,01	0,72 ± 0,01
Плинність	с/100 г зразка	12 ± 0,5	15 ± 0,6	20 ± 0,7
Кут природного укоосу	град.	25 ± 1,0	27 ± 1,0	28 ± 1,0
Carr Index	%	5 ± 0,25	8,4 ± 0,4	12,5 ± 0,5
Hausner Index	-	1,05 ± 0,05	1,09 ± 0,05	1,14 ± 0,05

Примітка. n = 5, P = 95%.

На підставі проведених досліджень як наповнювач обрано ди-кальцію фосфат 9214.

При змішуванні плантаглюциду з ди-кальцію фосфатом 9214 отримали масу В.

Подальші дослідження полягали в об'єднанні і змішуванні отриманих мас для капсулювання. У лабораторному змішувачі капсульну масу з олією м'яти перцевої (маса А) об'єднували із масою з плантаглюцидом(маса В), а потім перемішували.

Для забезпечення розпадання капсул до складу додають розпушувачі. На стадії опудрювання в якості розпушувачів застосовували допоміжні речовини: натрію кроскармелоза, натрію крохмалю гліколят і кросповідон, у кількості по 5% [26-29,32,33].

Нами були приготовлені зразки модельних капсул із мас з різними розпушувачами (натрію кроскармелоза, натрію крохмалю гліколят і кросповідон) і натрій стеарилфумаратом. Потім визначили розпадання капсул. Отримані результати наведені на рис. 3.4.

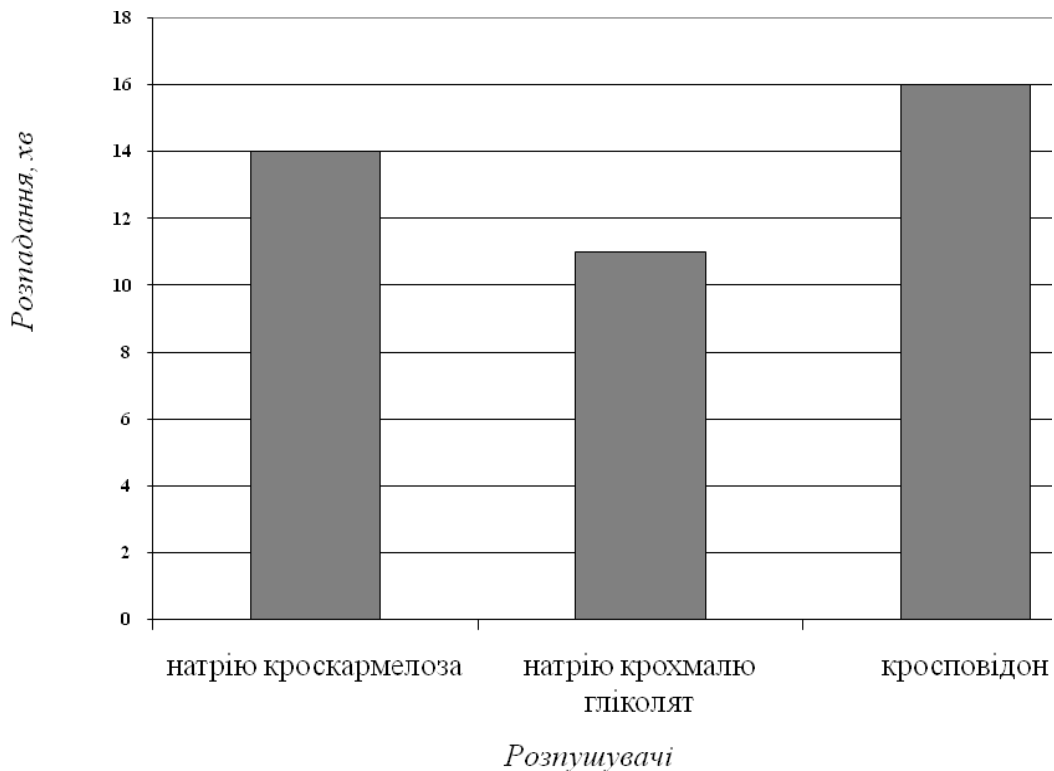


Рисунок 3.4 Вплив розпушувачів на розпадання капсул

На підставі експериментальних даних (рис. 3.4) встановлено, що натрію крохмалю гліколят у складі капсул в якості розпушувача найбільш впливає на час розпадання, який складає 11 хв.

Для запобігання налипання капсульної маси на стінки дозаторів, забезпечення точності дозування, найчастіше до складу додають ефективні змащувальні речовини, як магній стеарат. Власна гідрофобність цієї речовини уповільнює розпадання і розчинність капсул або таблеток.

На сьогодні як альтернатива магнію стеарату застосовується інертна та менш гігроскопічна речовина - натрій стеарилфумарат [26-29,32,33].

На стадії опудрювання до капсульної маси додавали натрій стеарилфумарат та магнію стеарат у кількості 1%. Після перемішування отриманої маси на протязі 5 хв та інкапсуляції, визначали розпадання капсул.

На підставі експериментальних даних встановлено, що час розпадання капсул з магнію стеаратом складає 12 хв, а для натрію стеарилфумарату – 9 хв.

Гідрофобність магнію стеарату привела до збільшення часу розпадання, у порівнянні з натрію стеарилфумаратом.

Проведені дослідження дозволили обрати як змащувальну речовину натрію стеарилфумарат у кількості 1%.

### 3.3 Розробка складу капсул для лікування захворювань ШКТ

На підставі проведених досліджень запропоновано склад лікарського препарату у формі капсул, наведеному в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Склад капсул

Компонент	г	%
Олія м'яти перцевої	0,010	1,70
β-ЦД	0,150	25,00
Плантаглюцид	0,200	33,30
Ди-кальцію фосфат	0,200	33,30
Натрію крохмалю гліколят	0,034	5,70
Натрію стеарилфумарат	0,006	1,00
<u>Разом</u>	<u>0,600</u>	<u>100</u>

Технологія виробництва капсул складається з наступних стадій:

1. Підготовка сировини.
2. Отримання маси олії м'яти перцевої з  $\beta$ -ЦД (маса А).
3. Отримання маси плантаглюциду (маса В).
4. Змішування, просіювання й опудрювання мас А і В.
5. Інкапсулювання.
6. Фасування капсул у блістери.
7. Пакування блістерів у пачки.
8. Пакування пачок у групову тару.

Технологічна схема виробництва капсул представлена на рис. 3.5.

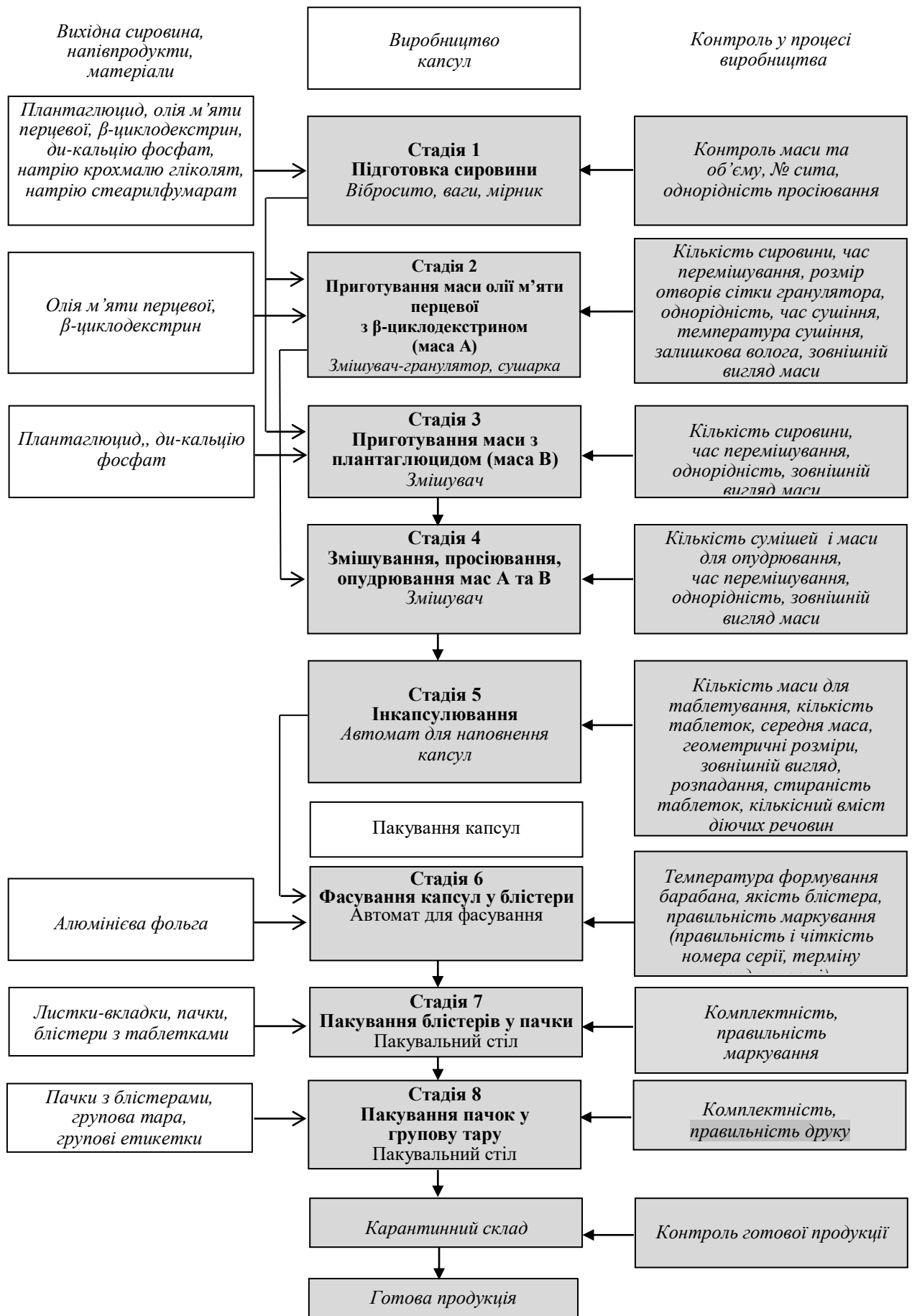


Рисунок 3.5 Технологічна схема виробництва капсул

### ***Стадія 1. Підготовка сировини***

Перед початком роботи всю сировину попередньо зважували на вагах та просіювали на ситах № 1000 у відповідні збірники: плантаглюцид,  $\beta$ -ЦД, ди-кальцію фосфат, натрію крохмалю гліколят, натрію стеарилфумарат. Ефірну олію м'яти перцевої попередньо фільтрували.

### ***Стадія 2. Приготування маси олії м'яти перцевої з $\beta$ -ЦД (маса А)***

У лабораторному змішувачі  $\beta$ -ЦД змішували з водою до отримання пастоподібного стану. Потім до отриманої пасти додавали олію м'яти перцевої, перемішуючи впродовж 5-10 хвилин. На поличній сушарці отриману масу сушили при наступних умовах: кімнатна температура ( $25 \pm 1$ ) °С, протягом 48 год, рівномірно помішуючи. Грануляцію після сушіння проводили в грануляторі. Застосовували сітку з розміром отворів 1,0 мм. Таким чином отримували однорідну масу (маса А).

### ***Стадія 3. Приготування маси з плантаглюцидом (маса В)***

У лабораторному змішувачі ди-кальцію фосфат 9214 змішували з плантаглюцидом. Час перемішування тривав 3-5 хв до однорідного порошкоподібного стану. Передавали на наступну стадію отриману порошкоподібну масу (суміш В).

### ***Стадія 4. Змішування, просіювання й опудрювання маси для інкапсулювання***

Шляхом об'єднання та перемішування мас А та В у змішувачі отримували масу для інкапсулювання. Потім отриману масу просіювали через сітку з розміром отворів 1,0 мм. На стадії опудрювання додавали натрію крохмалю гліколят та натрію стеарилфумарат. Отриману масу передавали на наступну стадію.

### ***Стадія 5. Інкапсулювання***

Процес наповнення капсул № 00 здійснюється на машині «Zanasi 40 F». З проміжного приймача за допомогою совка бункер машини наповнювали порожніми капсулами. Завантажували порційно капсульну масу в бункер для продукту. Масу вмісту капсул контролювали за допомогою електронних ваг,



періодично зважували кожні 15-20 хв. Візуально контролювати цілісність і зовнішній вигляд капсул.

#### ***Стадія 6. Фасування капсул у блістери***

Фасування готових капсул проводили по 10 капсул в контурно-чарункову упаковку з плівки полівінілхлоридної і фольги алюмінієвої. Далі готові блістери в приймачах передавали на наступну стадію.

#### ***Стадія 7. Пакування блістерів у пачки***

Блістери разом з листком-вкладишем на пакувальному столі поміщають в пачки з картону для споживчої тари.

#### ***Стадія 8. Пакування пачок у групову тару***

Пачки поміщали в коробки, оформляли індивідуальною етикеткою. Готову упаковану продукцію транспортували на карантинний склад. Контролер ВКЯ відбирав пробу від серії готової продукції та направляв в лабораторію на фізико-хімічний і мікробіологічний аналізи відповідно до вимог МКЯ. При відповідності препарату вимогам проекту МКЯ готову продукцію направляли на склад готової продукції разом з сертифікатом якості. Стандартизацію розроблених капсул проводили за такими показниками: зовнішній вид, середня маса, однорідність маси, однорідність дозованих одиниць, розпадання, кількісне визначення діючих речовин.

### **ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3**

1. У роботі були використані органолептичні (опис), фармакотехнологічні (плинність, вологовміст, кут природного укосу, насипна густина, густина після усадки, однорідність маси, розпадання) методи дослідження.
2. На підставі результатів фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень олії м'яти перцевої і плантаглюциду, обґрунтовано доцільність застосування технології роздільного приготування капсульних мас із цими речовинами.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. В результаті проведених досліджень розроблено склад і технологію капсул, до складу яких входить комбінація рослинних компонентів із олії м'яти перцевої (0,01 г) і плантаглюцида (0,2 г) для лікування та профілактики розладів травлення.

2. На підставі результатів фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень олії м'яти перцевої і плантаглюциду, обґрунтовано доцільність застосування технології роздільного приготування капсульних мас із цими речовинами.

3. Для отримання капсульованої маси із олією м'яти перцевої застосовано допоміжну речовину  $\beta$ -циклодекстрин. Експериментально встановлено, що концентрація  $\beta$ -циклодекстрину у кількості 0,15 г забезпечує стабільність легкої речовини при зберіганні  $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$ .

4. Для поліпшення технологічних властивостей субстанції плантаглюциду використовували допоміжні речовини з групи наповнювачів: таблетоза 70, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) 102, ди-кальцію фосфат 9214 (для прямого пресування). Установлено, що ди-кальцію фосфат 9214 має суттєвий вплив на значення плинності порошку плантаглюциду.

5. За результатами проведених фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень розроблено технологію і складено технологічну схему виробництва капсул для лікування та профілактики захворювань шлунково-кишкового тракту.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Diaplant: development of technology and pharmacoeconomic evidence of therapy : monograph / T. Germanyuk, L. Bobrytska, T. Ivko, R. Fares ; Edited by Germanyuk T. ; Lambert Academic Publishing of International Book Market Service Ltd., 2019. – P. 60 ISBN 978-620-0-47182-6
2. Изучение антимикробного действия комбинированной лекарственной композиции для лечения кишечных инфекций / Р. Фарес и др. *Annals of Mechnikov Institute*. 2016. № 4. С. 112–115. URL: [www.imiamn.org.ua/journal.htm](http://www.imiamn.org.ua/journal.htm) (дата обращения: 14.07.2017).
3. Research of the pharmacological activity of capsules Diaplant / R. Fares et al. *Likarska sprava*. 2017. № 8. P. 144–148.
4. Державна Фармакопея України / ДП “Науково–експертний фармакопейний центр”. 2–е вид. Харків : Держ. п–во «Науково–експертний фармакопейний центр», 2015. Т. 1. 1128 с.
5. [Kinam P.](#) Solid dosage forms: capsule. *Drug Delivery: Fundamentals and Applications*. 2016. URL: <http://kinampark.com/T-DrugDel/files/3.Capsules%20Text.pdf> (дата обращения: 17.10.19).
6. Physiology of the Gastrointestinal tract. New York, Raven Press, 2016. P. 1556-1865.
7. Gastrointestinal Physiology / ed L. R. Johnson. 5th ed. New York : Plenum Press, 2013. 720 p.
8. Hydrolytic and Reductive Transformations of Nifuroxazide / L. A. Trukhacheva et al. *Pharm. Chem. J.* 2015. Vol. 39, № 7. P. 43–46.
9. Слабкий Г. О., Теряєва О. Г. Виховання здорової людини як засіб первинної профілактики захворювань. *Медичні перспективи*. 2011. Т. 4, № 1. С. 118-120.
10. De Sola Pool N., Loechl K., Radzik A. A comparison of nonsystemic and antidiarrheal agents in the treatment of acute nonspecific diarrhea in adults. *Today's Ther Trends*. 2015. Vol. 5. P. 31–38.

11. Лікарський засіб антимікробної, протизапальної та спазмолітичної дії : пат. 103886 Україна. № у 2015 04344 ; заявл. 05.05.2015 ; опубл. 12.01.2016, Бюл. № 1.
12. Diaplant: Manufacturing technology and rationalization of costs of acute intestinal infection pharmacotherapy / R. Fares et al. *International Journal of Green Pharmacy*. 2017. № 11 (3). P. 584–589.
13. Технологічні та фармакоеконімічні аспекти розробки препарату для комплексної терапії гострих кишкових інфекцій / Р. Фарес та ін. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 3 (63). С. 17-26.
14. Essential oils of aromatic plants with antibacterial, antifungal, antiviral, and cytotoxic properties / J. Reichling, P. Schnitzler, U. Suschke, R. Saller *Forsch. Komplementmed*. 2009. V. 16, № 2. P. 79-90.
15. Drogovoz S. M., Shtrygol S. Y., Shchekina E. G. Pharmacology to help the student, pharmacist and doctor: Textbook-directory. Kharkov, 2013. P. 444-452.
16. Perederiy V. G., Tkach S. M. Principles of Internal Medicine: Textbook 1. Kiev, 2009. P. 359-371.
17. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg : EDQM, 2013.
18. Інфекції – реальна загроза населенню України / Ж. І. Возіанова та ін. *Інфекційні хвороби*. 2017. № 1. С. 347.
19. Hachtette T. F., Farina D. Infectious diarrhea: when to test and when to treat. *CMAJ*. 2011. Vol. 183. P. 339–344.
20. Стрілець О. П. Дослідження мікробіологічних властивостей ефірних олій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2016. Вип. 26. С. 261-266. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo\\_2016\\_26\\_41](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2016_26_41).
21. Buschmann H. J., Schollmeyer E. A. Applications of cyclodextrins in cosmetic products. *J. Cosmet. Sci.* 2012. Vol. 53 (3). P. 185-191.
22. Cyclodextrins in drug delivery: an updated review/ R. Challa et al. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2015. Vol. 6. P. 329-357.

23. George S. J. Studies on the preparation, characterization, and solubility of 2-HP- $\beta$ -Cyclodextrin-Meclizine HCl inclusion complexes. *J. Young. Pharm.* 2012. Vol. 4 (4). P. 220–227.
24. Development of the composition and manufacturing technology of the new combined drug Lavaflam / M. A. Aslanian et al. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2018. № 15 (3). P. 263-270.
25. Фарес Р., Бобрицкая Л. А. Разработка состава и технологии комбинированного лекарственного препарата для лечения кишечных инфекций. *Фармацевтический журнал.* 2016. № 1. С. 72-78.
26. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Х.: Золоті сторінки, 2010. 600 с.
27. Современные направления в технологии твердых лекарственных средств: учеб. пособ. для студентов высш. фармац. учеб. учрежд. / Е. А. Рубан и др. Х.: НФаУ, 2016. 88 с.
28. Технология лекарств промышленного производства: учебник для студ. высш. учеб. завед. / В. И. Чуешов и др. ; НФаУ. Винница: Нова Книга, 2014. 696 с.
29. Cyclodextrins in drug delivery: An updated review/ R. Challa et al. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2005. Vol. 6. P. 329–357.
30. George S. J. Studies on the Preparation, Characterization, and Solubility of 2-HP- $\beta$ -Cyclodextrin-Meclizine HCl Inclusion Complexes. *J Young Pharm.* 2012. Vol. 4 (4). P. 220–227.
31. Разработка методов контроля качества таблеток Лавафлам / М.А.Асланян та ін. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* 2015. № 5 (43). С. 9–14.
32. Technological aspects of development of a new drug in tablets called «Lavaflam» and its pharmacoeconomic evaluation / M. Aslanyan et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2017. № 4 (8). P. 808-814.

## **ДОДАТКИ**

## Додаток А

### ЗАСТОСУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛЮВАННЯ ПРИ РОЗРОБЦІ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

*Злагода В.С., Бобрицька Л.О.\*, Халілова С.Н.\**

Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова

\*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

**Вступ.** На сьогодні капсула є однією з найбільш поширених після таблеток форм для твердих лікарських засобів. Перевагами є те, що капсули розчиняються набагато швидше таблеток, що забезпечує кращу біодоступність препарату за рахунок швидкої розпаду, непресованого порошкоподібного стану активних речовин. Тверда (двосекційна, роз'ємна) капсула завжди представляла сучасність та інноваційність, не дивлячись на її широке застосування у фармацевтичній промисловості. Ця лікарська форма постійно удосконалюється відповідно до вимог GMP і запитів споживачів.

**Мета дослідження.** Розробка складу і технології лікарських засобів на основі рослинної та синтетичної сировини для лікування захворювань різної етіології.

**Методи та об'єкти дослідження.** У роботі були використані органолептичні, фармакотехнологічні (плинність, вологовміст, кут природного укосу, насипна густина, густина після усадки, розпадання), фізико-хімічні (абсорбційна спектрофотометрія, потенціометричне визначення рН, розчинення), мікробіологічні методи. Об'єкти: субстанція сухого екстракту раувольфії, комбінація порошку плантаглюциду та рідини ефірної олії м'яти перцевої, синтетична субстанція триметазидину.

**Основні результати.** Тверді желатинові капсули дозволяють розробляти нові лікарські препарати із застосуванням раціональної технології прямогонаповнення. Для поліпшення основних технологічних властивостей доцільно застосовувати сучасні допоміжні речовини: модифікований крохмаль «Starch 1500», лактозу 80, МКЦ 102, ди-кальцію фосфат 9214, маніт PARTECK M 200 і сахарозу марки В, CompactCel®МАВ (суміш розпушувача, вологорегулятора та ковзної речовини) та ін.

**Висновки.** Тверді капсули є перспективною та раціональною лікарською формою для створення нових лікарських препаратів, зокрема комбінованих, для лікування захворювань різної етіології.

**Національний фармацевтичний університет**

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

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
**Завідувачка кафедри**  
**заводської технології**  
**ліків**

---

**Олена РУБАН**  
«29» вересня 2022 року

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

**Сони ДАВРУШЕВОЇ**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Обґрунтування складу капсул для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту» керівник кваліфікаційної роботи: Лариса БОБРИЦЬКА, д.фарм.н., професор затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року № 238
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: олія м'яти перцевої, плантаглюцид, допоміжні речовини
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти і методи досліджень, експериментальна частина, висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 7, рисунків –19.



## 6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
I розділ	Лариса БОБРИЦЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	вересень 2022 р.	вересень 2022 р.
II розділ	Лариса БОБРИЦЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	жовтень 2022 р.	жовтень 2022 р.
III розділ	Лариса БОБРИЦЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	листопад 2022 р.	листопад 2022 р.

7. Дата видачі завдання: «29» вересня 2022 року.

## КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Характеристика захворювань шлунково-кишкового тракту. Проведення аналізу асортименту противиражкових лікарських засобів, представлених на фармацевтичному ринку України. Дослідження засобів рослинного походження при лікуванні захворювань ШКТ. Перспектива створення комбінованих препаратів. Оформлення розділу 1.	вересень-жовтень 2022 р.	<b>виконано</b>
2.	Визначення та характеристика основних діючих речовин та допоміжних речовин. Оформлення розділу 2.	жовтень-листопад 2022 р.	<b>виконано</b>
3.	Розробка складу, технології капсул з порошком плантаглюциду і ефірної олії м'яти перцевої. Оформлення розділу 3.	листопад-грудень 2022 р.	<b>виконано</b>

Здобувач вищої освіти

\_\_\_\_\_

Сона ДАВРУШЕВА

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Лариса БОБРИЦЬКА

## ВИТЯГ З НАКАЗУ № 238

### по Національному фармацевтичному університету від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Даврушева Сона Нуріддінівна	Обґрунтування складу капсул для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту	Rationale for the composition of capsules for the treatment of diseases of the gast-rointestinal tract	проф. Бобрицька Л. О.	доц. Січкара А. А.

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

*Вірно: пров. фахівець деканату*

*Н. В. Фоменко*

## ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену  
експертизу щодо академічного плагіату у  
кваліфікаційній роботі здобувача вищої освіти**

№ 109929 від «15» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Даврушевої Соні Нуріддінівни, курсу, групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Обґрунтування складу капсул для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту / Rationale for the composition of capsules for the treatment of diseases of the gastrointestinal tract», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

**Голова комісії,**

**Професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

**2%**

**16%**

**ВІДГУК**

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти  
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

**Сони ДАВРУШЕВОЇ**

**на тему: «Обґрунтування складу капсул для лікування захворювань  
шлунково-кишкового тракту».**

**Актуальність теми.** Шлунково-кишковий тракт відіграє велику роль в організмі людини. Найважливішою його функцією є переробка їжі, всмоктування з неї необхідних нутрієнтів та поживних речовин, розповсюдження їх по організму з метою використання для його потреб в процесі його життєдіяльності, а також очищення та виведення з організму залишків, які не перетравлюються. При порушеннях одного з відділів шлунково-кишкового тракту, пригнічується робота не тільки травної системи, але й організму в цілому. Виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, діарея, закреп, здуття, печія, дисбактеріоз, запальні захворювання (гастрит, дуоденіт, коліт, ентероколіт, панкреатит) є найбільш розповсюдженими симптомами, патологічними станами та захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Сучасні фітопрепарати широко використовуються при комплексному лікуванні різних захворювань. Вони відрізняються високою ефективністю, низькою токсичністю і можливістю тривалого вживання без ризику побічних явищ. Важливий напрямок для розширення асортименту вітчизняних лікарських засобів – це створення нових оригінальних комбінованих препаратів на основі рослинних субстанцій, зокрема порошку плантаглюциду та ефірної олії м'яти перцевої, що мають високу ефективність, безпечність, якість і, головне, доступність для широких верств населення, та прискорювати процес одужання, що є актуальним завданням сучасної медицини.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.**

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо перспективи створення препаратів для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту. Теоретичне та експериментальне обґрунтування фармацевтичної розробки у вигляді капсул для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту. Теоретично та експериментально обґрунтований склад капсул.

**Оцінка роботи.** Кваліфікаційна робота виконана на достатньо високому науковому рівні. Результати експериментів статистично оброблені та представлені у роботі у вигляді таблиць та рисунків. Висновки узагальнено, що є логічним завершенням теоретичних та експериментальних досліджень.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.**

Кваліфікаційна робота Сони ДАВРУШЕВОЇ відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник \_\_\_\_\_ Лариса БОБРИЦЬКА

«07» грудня 2022 р.

## РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності  
226 Фармація, промислова фармація**

**Сони ДАВРУШЕВОЇ**

**на тему: «Обґрунтування складу капсул для лікування захворювань  
шлунково-кишкового тракту».**

**Актуальність теми.** Захворювання шлунково-кишкового тракту на сьогодні становить значну медико-соціальну проблему: захворювання вражає населення усіх країн та поширюється на усі соціальні верстви та вікові групи. На сьогоднішній день, за статистикою, гастрит зустрічається у кожній третій людині, а виразковою хворобою шлунку та дванадцятипалої кишки страждає приблизно 20% населення світу. В Україні лише число зареєстрованих складає 5 млн. чоловік. Фармакотерапія захворювань ШКТ є важливою складовою у комплексному їх лікуванні.

Забезпечення економічної доступності основних груп лікарських засобів з доведеною ефективністю та якістю, що відповідають стандартам лікування є одним з найбільш важливих завдань фармації. В певній мірі це стосується комбінованих лікарських засобів, зокрема на основі рослинних компонентів.

**Теоретичний рівень роботи.** Базуючись на літературних даних, автором обґрунтована доцільність створення комбінованого лікарського засобу, зокрема на основі рослинних компонентів.

**Пропозиції автора з теми дослідження.** Технологія виробництва запропонованого препарату передбачає застосування порошку плантаглюциду і ефірної олії м'яти перцевої, які будуть забезпечувати необхідну фармакологічну дію. Вибрано технологію роздільного приготування мас для капсул.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі,

базуються на експериментальних даних і логічно витікають з отриманих результатів.

**Недоліки роботи.** У тексті зустрічаються граматичні помилки та невдалі вирази.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Кваліфікаційна робота Сони ДАВРУШЕВОЇ за результатами досліджень і об'ємом виконання може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент

\_\_\_\_\_

доц. Антоніна СІЧКАР

«15» грудня 2022 р.

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

**ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 4**

«21» грудня 2022 року

м. Харків

**засідання кафедри**

**заводської технології ліків**

**ПРИСУТНІ:** проф. Рубан О.А., проф. Бобрицька Л.О., проф. Гриценко В.І., доц. Хохлова Л.М., доц. Сліпченко Г.Д., доц. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О., ас. Пономаренко Т.О., лаборанти та аспіранти.

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

1. Обговорення кваліфікаційних робіт щодо їх представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

**СЛУХАЛИ:** здобувачку вищої освіти 5 курсу групи Фм17(5,5з)-2а Сону ДАВРУШЕВУ про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Обґрунтування складу капсул для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту» (керівник: д.фарм.н., проф. Лариса БОБРИЦЬКА).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., доц. Ковалевська І.В., доц. Сліпченко Г.Д.

**УХВАЛИЛИ:** рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм17(5,5з)-2а Сони ДАВРУШЕВОЇ на тему: «Обґрунтування складу капсул для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту».

**Голова**

**Завідувачка кафедри ЗТЛ**

**Олена РУБАН**

**Секретар**

**Тетяна ПОНОМАРЕНКО**



## НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

### ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Сона ДАВРУШЕВА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Обґрунтування складу капсул для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Микола ГОЛІК /

#### Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Сона ДАВРУШЕВА в процесі роботи встановила доцільність створення препаратів для лікування захворювань ШКТ. Автором було експериментально обґрунтовано склад лікарського препарату у вигляді капсул з порошком плантаглюциду і ефірної олії м'яти перцевої. Здобувачка вищої освіти Сона ДАВРУШЕВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Лариса БОБРИЦЬКА

«07» грудня 2022 р.

#### Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри  
заводської технології ліків

\_\_\_\_\_

Олена РУБАН

«21» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 07 » лютого 2023 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

\_\_\_\_\_ / Лена ДАВТЯН /