

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

фармацевтичний факультет
кафедра заводської технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ОБҐРУНТУВАННЯ ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ ТА
ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ВИРОБНИЦТВА КАПСУЛ З
КВІТКАМИ ВОЛОШКИ СИНЬОЇ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм17 (5,6з)-1б
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Аліна КОШЛЕЦЬКА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри заводської
технології ліків, д.фарм.н., доцент
Галина СЛІПЧЕНКО

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри технології
фармацевтичних препаратів,
к.фарм.н., доцент Ніна НІКОЛАЙЧУК

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури та доповнень. Зміст роботи викладено на 40 сторінках основного тексту і містить 10 таблиць і 11 рисунків.

Кваліфікаційна робота присвячена дослідженню діючої речовини – подрібнених квіток волошки синьої з метою створення твердих желатинових капсул.

Автором проведено вивчення допоміжних речовин для розробки гранул та утворення на їх основі капсул. Визначено речовини, які необхідно ввести до складу (зв'язуючі, наповнювачі, антифрикційні, вологоадсорбуючі).

Ключові слова: квітки волошки синьої, допоміжні речовини, капсули, фармакотехнологічні властивості, гранули

ANOTATION

The qualification work consists of an introduction, three chapters, general conclusions, references and appendices. The content of the work is set out on 40 pages of the main text and contains 10 tables and 11 figures.

The qualification work is devoted to the study of the active substance - crushed flowers of blue cornflower to create hard gelatin capsules.

The author studied the auxiliary substances for the development of granules and the formation of capsules on their basis. The substances that need to be introduced into the composition (binders, fillers, antifricition, moisture-absorbing) are determined.

Keywords: blue cornflower flowers, excipients, capsules, pharmacotechnological properties, granules

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ ФІТОТЕРАПІЇ. СУЧАСНІ ПРЕПАРАТИ З РОСЛИННОЮ СИРОВИНОЮ.	8
1.1. Цікаві факти з історії фітотерапії.	8
1.2. Допоміжні речовини в виробництві капсул.	12
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	15
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	16
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	16
2.1. Опис та характеристика діючої речовини	16
2.2. Характеристика допоміжних речовин з метою виробництва капсул	17
2.3. Методи оцінки фармакотехнологічних характеристик досліджуваних порошків і гранулятів	18
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	19
РОЗДІЛ 3. ОБГРУНТУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ	20
2.1 Дослідження фармакотехнологічних властивостей сухих екстрактів	20
3.2. Розробка складу та технології одержання гранул з рослинною сировиною	23
3.3. Дослідження кількості кальцію гідрофосфата у складі гранул	28
3.4. Вивчення параметрів сушіння гранул при виробництві капсул	31
3.5. Вивчення гігроскопічності готових продуктів	34
3.6. Технологічний процес одержання у формі капсул	35
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	38

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	40
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	41
ДОДАТКИ	45

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ВООЗ – Всесвітня охорона здоров'я

БАР – біологічно-активні речовини

ДФУ – Державна Фармакопея України.

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛФ – лікарські форми

МКЦ – целюлоза мікрокристалічна

ПАР - поверхнево-активні речовини

ППКВ – подрібнений порошок квіток волошки

ВСТУП

Актуальність теми. Сьогодні стрімко зростає популярність фітотерапії. ВООЗ наголошує на тому, що близько 75 % хворим доцільно застосовувати препарати рослинного походження. Натепер в Україні реалізується стратегія лікарського забезпечення населення за рахунок впровадження імпортозамінних рослинних препаратів, але незважаючи на значні зусилля в цьому напрямі число нових ліків з рослинної сировини, які досягли ринку, залишається невеликим.

Фітотерапію використовують і як самостійний вид лікування, і як допоміжний у комплексі з іншими лікарськими засобами. Особливо ефективні фітотерапевтичні препарати в лікуванні й профілактиці хронічних захворювань.

При пошуку нових рослин, наша увагу була зупинена на волошці синій.

Мета дослідження. Метою даної кваліфікаційної роботи є обґрунтування способу подрібнення сировини, дослідження її фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей, вибору допоміжних речовин з метою створення твердих желатинових капсул.

Завдання дослідження. Необхідно було:

- здійснити вивчення літературних джерел щодо історії фітотерапії;
- провести аналіз асортименту допоміжних речовин, які використовують в виробництві капсул;
- вивчити фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості подрібненої сировини та капсульних мас.

Об'єкти дослідження. Подрібнені квітки волошки синьої, допоміжні речовини, суміш обраних компонентів, отримані проміжні продукти.

Предмет дослідження. Дослідження допоміжних речовин та дослідження впливу на фармакотехнологічні властивості капсульної маси

та готової лікарської форми – капсул.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань в роботі використовували загальноприйняті фізичні, хімічні та фармакотехнологічні дослідження.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати досліджень відображено в матеріалах конференції: III Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», 7-8 грудня 2022, м. Харків.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури та доповнень. Зміст роботи викладено на 40 сторінках основного тексту і містить 10 таблиць і 11 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ІСТОРИЯ РОЗВИТКУ ФІТОТЕРАПІЇ. СУЧАСНІ ПРЕПАРАТИ З РОСЛИННОЮ СИРОВИНОЮ.

1.1. Цікаві факти з історії фітотерапії.

Дослідники встановили, що народи стародавнього світу використовували близько 21 тис. видів трав. Уже на ранніх стадіях розвитку людства трави були не тільки джерелом харчування людей, але й засобом лікування хвороб у народній медицині, а пізніше – у фітотерапії. Старовинний переказ розповідає про те, як давньоіндійського лікаря Чараки вчитель відправив у ліс принести декілька абсолютно некорисних рослин, але Чараки не зміг виконати завдання вчителя, не знайшов жодної некорисної рослини. Як писав американський філософ Р. Емерсон, «навіть будь-який бур'ян – це рослина, користь якої ще не розкрита». Кожна рослина дарована нам природою на благо, а завдання людини – правильно зрозуміти її призначення [2] .

Найдревніший з медичних трактатів, що дійшов до нас, – це табличка, знайдена при розкопках шумерського міста (III тис. до н.е.). У 145 рядках шумерською мовою наведено прописи 15 рецептів. З них стало відомо, що лікарі Древнього Шумеру використовували в основному такі рослини, як гірчиця, ялиця, сосна, чебрець, верба, плоди сливи, груші й ін. Окрім рослин, до складу ліків вводили мінеральні речовини: нафту, куховарську сіль, частини тварин (панцир черепахи, органи водяних змії й ін.). Майже у всіх народів цілющі властивості трав вважали за надприродні й відкривали тільки посвяченим. Тому в багатьох народів лікування було привілеєм жерців [5].

Ще в 3216 р. до н.е. китайський імператор Шен-нун написав роботу з медицини «Бен-цао» («Травник»), де в основному описано рослинні засоби.

Китайська медицина використовувала більше, ніж 1500 рослин. Найчастіше застосовували солодку, примулу, женьшень, лимонник китайський, шоломницю, цибулю, часник, спаржу, астрагал, корицю, імбир, мандарин, кизил [3].

Перша китайська книга про лікарські рослини, у якій наведено опис 900 видів рослин, датована 2500 р. до н.е. У 695 р. китайський вчений Лі-Ді, разом з іншими спеціалістами, написав працю «Синь-Сю-Бен-Цао», у якій описано 844 видів рослинних засобів. Ця праця фактично є першою у світі державною фармакопеею, що написана колективом спеціалістів [4].

Староіндійська медицина, викладена в «Аюверді» (I ст. до н.е.), використовувала близько 800 рослин, які застосовують і сьогодні. З III ст. н.е. в Індії розпочалось культивування лікарських рослин. Медицина Тибету виникла на базі індійської, і в трактаті з медицини Тибету «Джуд-ши» є великий розділ, присвячений використанню лікарських рослин. Медицина Тибету була довгий час оточена містикою, але Петро Бадмаєв переклав «Джуд-ши» російською мовою в 1898 р., створив кабінет медицини Тибету в Петербурзі й дуже успішно лікував жителів Петербургу східними травами, які йому привозили з Монголії. У книзі Авіценни «Канон лікарської науки» описано близько 900 рослин і наведено способи їх застосування. «Канон» як своєрідна медична скарбниця містить усі питання, пов'язані з теоретичною та практичною медициною середньовічного періоду [13].

У Древньому Римі медицина розвивалася під сильним впливом грецької медицини. Праця видатного лікаря й фармацевта Клавдія Галена мала велике значення не лише для давньоримської медицини, але і для подальшого розвитку медицини й фармації. Найбільше значення мають два його травники, у яких описано більше, ніж 300 лікарських засобів з рослин. Гален, на відміну від Гіппократа, вважав, що в рослин є два шляхи дії: один з них має лікувальну дію на організм хворого, інший – даремний або навіть

шкідливий. Найбільш ефективним шляхом застосування він вважав рідкі лікарські форми з рослин, а не висушені рослини. Для цього лікарську рослину слід настояти або прокип'ятити з водою, вином, оцтом. Гален ввів технологію отримання таких лікарських форм, як настойки й екстракти. Витяги з лікарських рослин швидко завоювали популярність у всіх країнах Європи. Гален мав свою аптеку в Римі, де сам готував ліки для хворих. Він описав виготовлення порошків, капсул, мазей, пластирів, гірчичників, зборів. Його праця є основою гомеопатії.

Праця видатного лікаря й фармацевта Клавдія Галена мала велике значення не лише для давньоримської медицини, але і для подальшого розвитку медицини й фармації. Найбільше значення мають два його травники, у яких описано більше, ніж 300 лікарських засобів з рослин. Гален, на відміну від Гіппократа, вважав, що в рослин є два шляхи дії: один з них має лікувальну дію на організм хворого, інший – даремний або навіть шкідливий. Найбільш ефективним шляхом застосування він вважав рідкі лікарські форми з рослин, а не висушені рослини. Для цього лікарську рослину слід настояти або прокип'ятити з водою, вином, оцтом [15].

У період пізнього Середньовіччя на розвиток науки про лікарські рослини значний вплив мало учіння Парацельса, лікаря зі Швейцарії. Він вважав, що діє не вся рослина, а лише особлива речовина, що в ній міститься. При виборі рослин Парацельс дотримувався учіння про сигнатури, що виникло ще у древності. Згідно із цим учінням ознаки зовнішнього виду рослини (колір, форма, запах, смак тощо) вказують на захворювання, при якому його слід застосовувати. Наприклад, якщо якийсь орган рослини мав форму округлу (полин, родовик), то рослина вважалась засобом від головного болю, рослини з вузькими ниткоподібним листям (спаржа, кріп) – засобом для укріплення волосся; квітки троянд, маргаритки, що нагадують за формою око, – засобом для лікування захворювань ока [1].

У період Першої світової війни, коли населення й армія опинилися перед загрозою «лікарського голоду», було активізовано роботи з виявленню ресурсів вітчизняних замінників імпортової сировини, широко розвернулися фітохімічні дослідження. У роки Великої Вітчизняної війни збір лікарських рослин був справою оборонного значення. До 1945 р. збирали понад 100 видів сировини (у 1941-му – лише 25). Як активні антисептики використовували фітонциди цибулі й часнику, препарати з календули, олію звіробою, бальзам з ялиці. Дефіцит перев'язувальних матеріалів допомагав вирішити торф'яний мох – сфагнум, який володіє гігроскопічністю й бактерицидними властивостями, що сприяє швидкому загоєнню ран. Використовували також знежирений тополиний пух, заготівлю якого проводилася населенням. У 1941 р. в госпіталях вперше почали застосовувати настойку з лимоннику китайського, яка не лише допомагала швидко відновити сили поранених, але й сприяла підвищенню гостроти зору в льотчиків, що вилітають у нічні польоти. Для лікування шлункових захворювань були запропоновані супліддя вільхи, коріння родовику, бадану, трава льнянки. Вперше було організовано виробництво синтетичної камфори, вітамінних препаратів з хвої сосни, околоплідників незрілих волоських горіхів. Застосування лікарських рослин і препаратів на їх основі [16, 18, 20].

Відомості про лікувальні ефекти лікарських рослин, зібрані по крупницях, безцінні, особливо якщо вони належать до важких захворювань (рак, діабет та ін.). Вони представляють по суті результат фармакологічних клінічних випробувань – складних і дорогих досліджень. Така інформація може врятувати життя, вилікувати безліч людей. Ось чому вважається недоцільним нехтувати народним досвідом застосування рослин, якщо навіть він отриманий емпіричним шляхом. У цьому випадку особливого значення набувають компетентність джерела інформації й кваліфікація самого фітотерапевта. Як мінімум, такий досвід є джерелом ідей і

фактичним матеріалом для порівняльного аналізу засобів і методів лікування [17, 23, 24].

Навіть перелічені історичні факти свідчать про велику історичну спадщину лікування травами. Не виключенням є і сьогоднішня [25, 28, 30].

3.2. Допоміжні речовини в виробництві капсул.

Відомо, що фармакологічні властивості БАР визначають специфіку застосування препарату [8].

Однією з таких форм є капсула – дозована лікарська форма, що є лікарським препаратом в оболонці, основним компонентом якої є желатин [11, 19].

Висока популярність капсул, як лікарської форми пояснюється цілою низкою переваг і позитивних характеристик, зокрема: [27]

- точність дозування — сучасне обладнання забезпечує високу точність заповнення капсул наповнювачем (відхилення не перевищує $\pm 3\%$) і мінімальні втрати;
- коригуюча здатність - оболонка капсул допомагає приховати неприємний смак, які мають багато лікарських речовин;
- висока продуктивність — залежно від обладнання, методів наповнення, характеристик наповнювача і його дозування, сучасні автомати дозволяють отримувати до 120 тисяч капсул за одну годину;
- висока біодоступність — проведені дослідження вченими довели, що капсули швидше розпадаються, ніж таблетки або драже, а їх неспресований твердий вміст швидше і легше абсорбується;
- розширення показань до застосування — в деяких випадках капсули, як лікарська форма, виявляють новий вид фармакологічної активності, який не виявлявся при однакових дозах в інших лікарських формах;
- висока стабільність - оболонка капсул забезпечує достатньо високу

герметичність і ізоляцію лабільних компонентів вмісту від різних несприятливих чинників зовнішнього середовища (кисень повітря, пряме сонячне світло, перепади вологості та ін.), завдяки чому можна уникнути необхідності застосування антиоксидантів або стабілізаторів, чи знизити їх кількість;

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

- висока естетичність – за рахунок застосування різних барвників при отриманні оболонки капсул. На сьогодні провідними фармацевтичними фірмами застосовується близько 1000 різних кольорів і відтінків для оболонки капсул;

- щадні технологічні режими — технологічні прийоми капсулювання дозволяють уникнути небажаних для багатьох лабільних речовин дії вологи (вологоме гранулювання), тиску (пресування таблеток).

У зв'язку з вищевикладеним слід зазначити, що капсули вельми перспективні для застосування в наш час.

Номенклатура та кількість допоміжних речовин при розробці капсульованих препаратів залежить від технологічних характеристик діючих речовин та їх кількості в капсулі. Окрім активної речовини до складу маси для наповнення капсул, з метою додання необхідних технологічних характеристик і біофармацевтичних властивостей додають допоміжні інгредієнти, які повинні бути індиферентними [10, 11].

Найчастіше застосовуються:

- наповнювачі, або розріджувачі - надають масі для наповнення капсул необхідний оптимальний обсяг. Для цих цілей при виготовленні препаратів у формі твердих капсул застосовуються цукор буряковий і молочний, целюлоза мікрокристалічна (МКЦ), кальцію дифосфати та трифосфати, різні солі кроскармелози, які дозволяють регулювати

насипний об'єм і надавати наповнювачу капсул необхідну текучість, а МКЦ дозволяє сповільнити процес усмоктування, що важливо при пролонгації дії препарату;

- еднальні - вода, етанол, цукор, желатин, крохмаль, ультрапектин, полівініловий спирт (ПВС), полівінілпіролідон, метилцелюлоза, оксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, натрій-КМЦ та ін.

- антифрикційні або ковзні (змазуючі) - надають наповнювачу для твердих капсул необхідну текучість. Звичайно використовують стеарати кальцію й магнію, стеаринова кислота, тальк. Їх кількість, як правило, становить 0,5-3 %. Також використовують висушений крохмаль картопляний і натрію кроскармелозу;

- дезінтегранти або розпушувачі - речовини, що сприяють деагрегації інкапсульованої маси. Встановлено, що пресовані порошки в капсулах розпадаються в 2 рази довше, ніж вільнозаповнені, але різниця стає незначною при введенні дезінтегрантів. У цій якості застосовують в основному крохмаль, пектин, альгінати, бентоніти, аеросил, різні ПАР, суміш натрію карбонату з винною або лимонною кислотою;

- при необхідності можуть вводити інші добавки.

Наповнювачі для капсул можуть мати різну консистенцію. У той же час практичне застосування знаходять тверді капсули, заповнені рідким вмістом (жиророзчинні вітаміни). Для запобігання можливості витікання наповнювача герметично закупорюють місця з'єднання корпусу і кришечки, що досягається різними способами: механічним термічним зварюванням, накладенням бандажа багатокомпонентними розчинами, що містять желатин, ультразвуковим зварюванням, низькомолекулярним, термічною герметизацією, нанесенням плівкового покриття на поверхню капсули.

По статистиці, частка капсульованих лікарських препаратів у номенклатурі деяких розвинених країн становить: у США – 10,5 %; у Німеччині – 12 %; у Франції – 9,4 %, в Італії – 16,7 %. Таким чином, за кордоном серед дозованих лікарських форм по огляду промислового виробництва препарати в капсулах посідають третє місце після таблеток і розчинів в ампулах [9, 21, 22].

Серед великої номенклатури капсульованих препаратів найбільше поширення одержали тверді желатинові капсули, що містять сипучі наповнювачі. Це обумовлено як агрегаційним станом більшості лікарських речовин, так і високою технологічністю процесу інкапсулювання таких наповнювачів. У цей час у світі випускається близько 1000 найменувань лікарських засобів у формі твердих желатинових капсул.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Вивчено історичні аспекти виникнення фітотерапії та створення фітопрепаратів.
2. Розглянуто актуальність вибору капсул, як лікарської форми та поширені групи допоміжних речовин при виробництві капсул за функціональним призначенням.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА
РОЗДІЛ 2.
ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Опис та характеристика діючої речовини

В якості діючої речовини було обрано волошку синю.

Волошка (лат. *Centaurea*) – найвідоміша в Україні небесно-синя польова квітка з роду трав'янистих рослин сімейства айстрових (або складноцвітих). Крім чисто декоративного, волошка має також лікарське і харчове застосування. Листя волошки використовується при консервуванні в якості приправи, воно володіє делікатним ароматом м'яти, гвоздики і лимона. Волошки є медоносами, а також часто їх можна зустріти в якості красивої і невибагливої садової рослини [6].

Сині волошки застосовуються і в медицині, і в косметичній промисловості. Вони мають сечогінну дію, а тому використовуються в якості сировини для виготовлення препаратів проти набряків і хвороб нирок. У косметології їх використовують для отримання приємного аромату.

Ботаніки налічують понад 730 видів волошок, і всі вони походять з Південної Європи. Багато з них ростуть тільки в дикій природі, але деякі культивуються в садах, парках і оранжереях з декоративними цілями [7, 12].

У більшості людей волошки асоціюються з різними відтінками синього кольору, але насправді ці квіти можуть бути дуже різними. Залежно від виду зустрічаються і білі, і жовті, і помаранчеві, і рожеві, і лілові.

Свою латинську назву (*centaurea*) волошка отримала лише у XVIII столітті, коли її, як і всю іншу відому тоді флору, класифікував

знаменитий натураліст Карл Лінней. До цього використовувалися різні інші назви, що сходили до слова «centauri», тобто «кентавр». Згідно з однією давньогрецькою легендою, міфологічний кентавр після битви з Гераклом лікував свої рани саме волошковим соком.

У сировині знайдено антоціани, флаволи, флавоноли. Флавонова група глікозидів рослин є похідними апігеніну, лютеоліну та їхніми метокислюваними похідними. Окрім того, в рослині виявлено рутин, дубильні речовини, органічні кислоти, смоли, мінеральні солі.

Квітки волошки синьої застосовують при захворюванні нирок і сечовивідних шляхів, що супроводжуються затримкою виділення сечі, при лікуванні курячої сліпоти, ангіни, ларингіті, сечокам'яній хворобі, респіраторних захворюваннях, лихоманці, головному болю.

2.2. Характеристика допоміжних речовин з метою виробництва капсул.

Таблиця 1

Допоміжні речовини, що використовувались при розробці складу капсул

Назва допоміжної речовини	Функціональне призначення
1	2
Лактози моногідрат	наповнювач, формоутворювач
Полівінілпіролідон (ПВП) К-25	зв'язуючий компонент
Крохмаль кукурудзяний	зв'язуючий компонент
Метилцелюлоза (МЦ)	зв'язуючий компонент
Мікрокристалічна целюлоза	формоутворювач
Кальцію стеарат	змащуюча речовина
Аеросил марки силоїд AL ₁	змащуюча речовина, вологоадсорбент
Кальцію гідрофосфат	формоутворювач
Вода очищена	розчинник

ПВП К-25 є полімерною сполукою вінілпіролідону, що складається з нерозгалужених молекул з елементарними ланками. За фізичними параметрами є білим кристалічним порошком, який розчиняється і в воді, і в спирті. Має високу адгезивну здатність. Для нього характерний пластичний тип деформації, який необхідний при пресуванні, оскільки не трапляється розривів зв'язків. Додавання у рецептуру ПВП покращує зовнішній вигляд гранул [11].

Крохмаль – білий або жовтувато-білий порошок, який має набухаючі, гідрофілізуючі та капіляроутворюючі властивості. Найчастіше використовується в якості наповнювача або з'вязуючого компонента [11].

Метилцелюлоза (МЦ) – білий порошок нерозчинний у гарячій воді та розчинний у холодній воді з утворенням колоїдного розчину [11]. Розчини використовуються як зволожувач [11].

Кальцію стеарат - типовий компонент змащувальний у виробництві капсул, який використовується для поліпшення текучості маси [11].

2.3. Методи оцінки фармакотехнологічних характеристик досліджуваних порошків і гранулятів

Для найбільш якісного виконання технологічного процесу нам необхідно було вивчити основні технологічні властивості вихідних інгредієнтів, які входять до складу, а саме: порошку квіток волошки.

Серед технологічних властивостей порошків особливу увагу ми приділили таким технологічним показникам, як фракційний склад, текучість, кут природного укосу, насипна густина, вологопоглинання [10, 26, 29].

Для визначення фракційного складу використовували вібросито зі стандартними розмірами отворів 2,0; 1,0; 0,5; 0,25 мм.

Вивчення фармакотехнологічних характеристик проводили за

методами, наведеними в ДФУ [10].

Кут природного укусу. Це непряма величина швидкості витікання порошку з лійки. Визначення проводили за допомогою приладу ВП-12А. За результатами 5 повторних дослідів розраховували середнє значення кута природного укусу. Для добре текучих порошоків кут повинен відповідати значенням $(20-30)^\circ$, для менш) - $(50-70)^\circ$.

Гігроскопічність гранул досліджували наступним чином: наважку гранул (10,0 г) поміщали в три ексікатори, де створювалася вологість 45%, 75% і 100% використовуючи розчини калію карбонату, натрію хлориду і води дистильованої [10]. Відбір проб здійснювали через 2, 4, 6, 8, 10, 12 та 24 години.

Отримання гранул проводили методом вологої грануляції.

Подрібнення лікарської рослинної сировини (волошки синьої) проводили на універсальному подрібнювачі та просіювали через сито з розміром отворів 0,5 мм. Допоміжні інгредієнти просіювали тим же способом.

Просіяну сировину змішували з допоміжними речовинами та зволожували, отримуючи гранули та сушили. Висушені гранули обпудрювали та передавали на інкапсулювання.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Наведено короткий опис діючої речовини – волошки синьої та допоміжних речовин.
2. Опрацьовано методики досліджень: фізико-хімічних, фармакотехнологічних, які дозволили об'єктивно оцінити властивості мас та капсульних мас.

РОЗДІЛ 3

ОБГРУНТУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ.

3.1 Дослідження фармакотехнологічних властивостей сухих екстрактів

При розробці технології одержання лікарської форми (капсул) для найбільш якісного виконання технологічного процесу необхідно вивчити основні технологічні властивості вихідних інгредієнтів, які входять до складу лікарської форми, а саме: подрібненого порошку квіток волошки синьої (ППКВ).

Серед технологічних властивостей подрібненої рослинної сировини особливу увагу було приділено таким показникам, як фракційний склад, текучість, кут природного укусу, вологість. Проведені дослідження наведено в табл.3.1

Таблиця 3.1

Фармакотехнологічні показники порошку волошки синьої в залежності
від розміру часток фракцій

Сировина (порошок)	Розмір часток фракцій, мм	Фармакотехнологічні показники		
		текучість, с/100 г	кут природного укусу, град	вологість, %
ППКВ	0,25	130±1,35	50±2,12	4,75
	0,5	125±3,75	49±0,75	
	1,0	110±2,25	48±2,35	
	1,5	108±3,05	47±1,22	

З табл. 3.1. видно, що фракції з усіма розмірами часток володіють незадовільними показниками текучості та кута природного укусу. У всіх випадках витікання порошку з лійки приладу відбувалося нерівномірно і переривчасто з прилипанням до стінок приладу, що також пояснюється високою гігроскопічністю рослинного порошку.

Одержані дані експерименту доводять, що для поліпшення технологічних властивостей суміші необхідне введення допоміжних речовин. В якості наповнювача обрали лактози моногідрат та кальцію гідрофосфат. Склад та властивості запропонованої суміші наведено у табл. 3.2. та 3.3.

Таблиця 3.2

Фармакотехнологічні властивості суміші № 1

Інгредієнти та їх співвідношення	Співвідношення компонентів, %	Текучість маси, с/100г	Кут природного укусу, град	Насипна густина, г/мл	Вміст вологи, %
ППКВ: лактоза моногідрат	50:50	82±0,50	49±1,01	0,50±0,01	3,22
ППКВ: лактоза моногідрат	40:60	78±0,50	47±1,12	0,49±0,01	3,12
ППКВ: лактоза моногідрат	30:70	76±0,50	46±1,11	0,47±0,02	3,02
ППКВ: лактоза моногідрат	20:80	73±0,550	41±1,20	0,46±0,05	3,01

Примітка: n=5, P=95%

Таблиця 3.3

Фармакотехнологічні властивості суміші №2

Інгредієнти та їх співвідношення	Співвідношення компонентів, %	Текучість маси, с/100г	Кут природного укосу, град	Насипна густина, г/мл	Вміст вологи, %
ППКВ: кальцію гідрофосфат	50:50	75±0,32	47±1,01	0,47±0,01	3,12
ППКВ: кальцію гідрофосфат	40:60	73±0,25	45±1,02	0,46±0,01	3,02
ППКВ: кальцію гідрофосфат	30:70	70±0,21	44±1,01	0,44±0,02	2,95
ППКВ: кальцію гідрофосфат	20:80	67±0,18	38±0,92	0,43±0,03	3,01

Примітка: n=5, P=95%

Як бачимо введення індиферентних компонентів (лактози моногідрату та кальцію гідрофосфату) поліпшило показник текучості. Але під час випробування на текучість суміш прилипає до стінок прибору та витікає не рівномірно, а грудкуючись. До того ж, в такій кількості допоміжної речовини, суміш розшарується. Тому подальші дослідження слід проводити з використанням методу вологого гранулювання.

3.2. Розробка складу та технології одержання гранул з рослинною сировиною

Враховуючи одержані результати дослідження фармакотехнологічних властивостей суміші свідчать про складнощі при випуску лікарського препарату у вигляді порошку через незадовільне значення текучості. Окрім того одержана маса є гігроскопічною. Уникнути цих недоліків можна при одержанні гранул через стадію зволоження.

Подальші наші дослідження було направлено на вибір оптимального зволожувача для одержання гранул. Обирали із найбільш вживаних та поширених серед зв'язуючих компонентів: розчин полівінілпіролідону (ПВП К-25), розчин метилцелюлози (МЦ) та крохмальний клейстер. При зволоженні використовувалися розчини у концентраціях 5, 10, 20% - ПВП К-25 та 5, 7, 10% крохмального клейстеру та 1%, 2% МЦ. Результати досліджень наведено у табл. 6.

Як бачимо (табл. 3.4.), використання зв'язуючих розчинів значно поліпшило технологічні показники гранул. Встановлено закономірність щодо покращення значення текучості при збільшенні концентрації зв'язуючої речовини. Гранули, які отримали за допомогою 1%, 2% розчинів МЦ та 5% крохмального клейстеру мали меншу текучість, ніж ті гранули, де використали інші зволожувачі.

З отриманих даних бачимо, що оптимальні показники розпадання гранул (табл. 3.5) мають ті, для яких використали 5%, 10% розчин полівінілпіролідону. Нами обрано 5% розчин ПВП К-25, тому, що окрім розпадання вони мали більш рівномірний розподіл. Також, хоч розпадаємість і задовільна, але для запобігання при зберіганні збільшення часу, бажано до складу ввести розпушувач. Наступним кроком було дослідження впливу розпушувачів на розпадаємість.

Таблиця 3.4

Вплив зволожувача на технологічні властивості гранул

Зволожувач	Параметри			
	Текучість, с/100 г	Насипний об'єм, мл	Кут скосу, град.	Вміст вологи, %
1	2	3	4	5
Крохмальний клейстер 5%	45±0,350	0,48±0,050	30±0,014	2,5±0,006
Крохмальний клейстер 7%	42±0,250	0,47±0,035	28±0,012	2,2±0,004
Крохмальний клейстер 10%	40±0,310	0,46±0,025	27±0,013	2,3±0,003
Розчин ПВП К-25 5%	38±0,250	0,47±0,015	26±0,011	2,2±0,005
Розчин ПВП К-25 10%	35±0,150	0,46±0,022	24±0,008	2,3±0,002
Розчин ПВП К-25 20%	30±0,220	0,44±0,021	23±0,005	2,2±0,001
Розчин МЦ 1%	32±0,280	0,48±0,015	25±0,003	2,1±0,023
Розчин МЦ 2%	30±0,210	0,47±0,027	24±0,004	2,1±0,014

Примітка: n=5, P=95%

У зв'язку з тим, що виникла необхідність корегування складу гранул шляхом введення сучасного дезінтегратора, досить ефективного навіть при низьких концентраціях, натрій кроскармелозу у кількості від 1% до 5%. Отримані дані наведені на рис. 3.1.

Таблиця 3.5

Залежність розпадання гранул від концентрації зволожувача

Зволожувач	Розпадання гранул, хв.
1	2
Крохмальний клейстер 10%	11±1
Крохмальний клейстер 20%	10±2
Розчин ПВП 5%	7±2
Розчин ПВП 10%	8±1
Розчин ПВП 20%	10±2

Примітка: n=5, P=95%

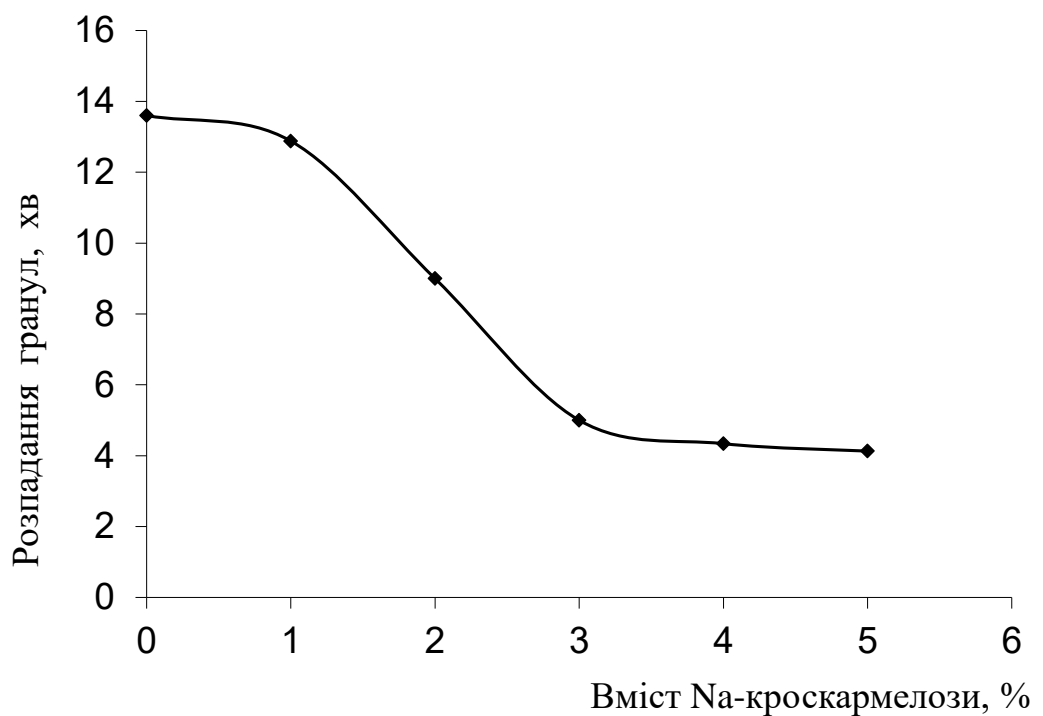


Рисунок 3.1. Вплив концентрації натрію кроскармелози на розпадання

З рис. 3.1 видно, що вже при наявності 3% натрій кроскармелози, як високомолекулярної сполуки гідрофільного характеру, здатна до швидкого водопоглинення та набухання зі значним збільшенням об'єму, що значно покращує розпадання гранул до 3-4 хв.

Наступні дослідження присвячені впливу змащувальних речовин на текучість гранул. Результати наведені на рис. 3.2.

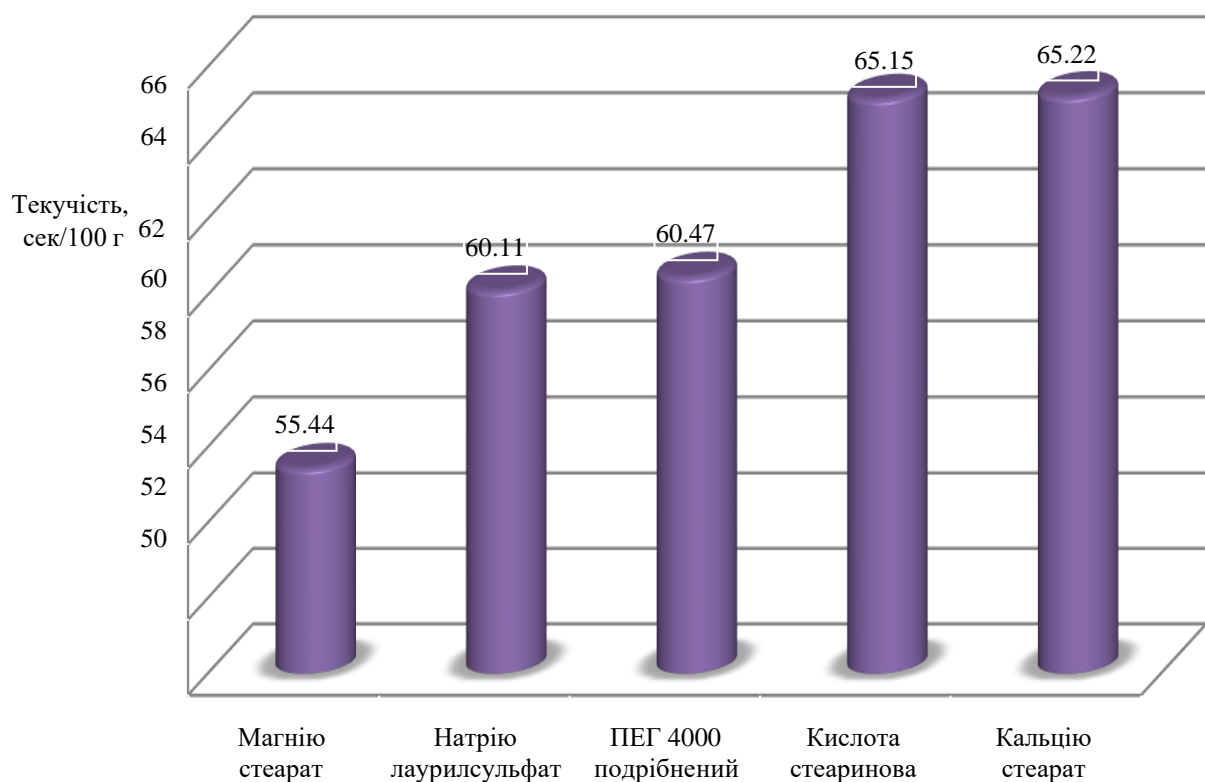


Рисунок 3.2. Вплив змащувальних речовин на текучість гранул

Найменше значення текучості спостерігаємо при використанні магнію стеарату, який має перевагу перед натрію лаурилсульфатом і ПЕГ 4000 та має суттєву перевагу перед кислотою стеариною та кальцію стеаратом. Тому до складу додано магнію стеарат.

Як було з'ясовано в попередніх дослідженнях, порошок волошки синьої має високий ступінь гігроскопічності, що може негативно вплинути на стабільність препарату в процесі зберігання. Тому подальші наші дослідження були присвячені вибору вологорегулятора в складі маси для інкапсулювання. Згідно з даними літератури, як вологорегулюючі речовини нами були обрані магнію оксид, магнію карбонат і аеросил марки сілоїд AL₁ у кількості 10 % (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Состав сумішей з вологорегуляторами

№ зразку	Склад
1	Капсульна маса 90 % Аеросил марки сілоїд AL ₁ – 10 %
2	Капсульна маса 90 % Магнію окис – 10 %
3	Капсульна маса 90 % Магнію карбонат – 10 %

Визначення вологопоглинання сумішей проводили за таких умов: температура навколишнього середовища - 15-25 °С, вологість повітря - 75 %. Дослідження проводили до встановлення рівноважного вологовмісту. Результати залежності вологопоглинання капсульної суміші від вмісту різних вологорегуляторів представлено на рис. 3.3.

Як видно з даних рис. 3.3, оптимальним вологорегулятором для гранул є аеросил, оскільки в даній суміші за підвищеної вологості повітря вміст вологи протягом дослідження не перевищує 4 %. Це, ймовірно, пов'язано з тим, що саме аеросил марки сілоїд AL₁ має чудові сорбційні властивості, поглинає від 15 до 60 % різних рідин залежно від їхньої природи, не

змінюючи при цьому зовнішнього вигляду та текучості порошку. Адсорбційні властивості аеросилу використовують у виробництві порошків, страктів та інших фармацевтичних препаратів.

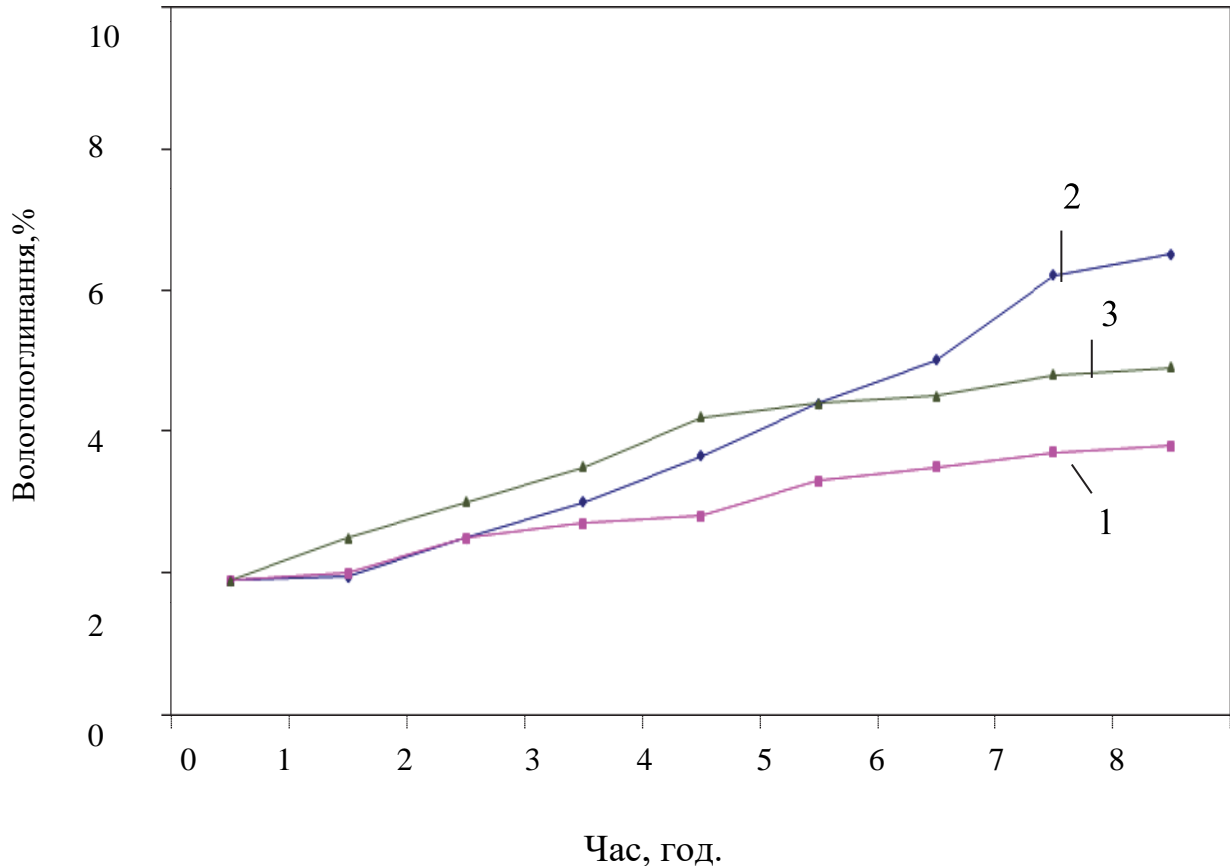


Рисунок 3.3. Залежність вологопоглинання капсульної суміші від вмісту вологорегуляторів:

1 – аеросил марки сілоїд AL₁; 2 – магнею окис; 3 – магнею карбонат

3.3. Дослідження кількості кальцію гідрофосфата у складі гранул

З метою встановлення оптимальної кількості кальцію гідрофосфату були проведені визначення його вмісту, яке необхідно додати з метою створення якісних гранул. Досліджували міцність гранул. Для визначення використовували прилад для випробувань таблеток на стиранисть (фріабілятор). З цією метою у барабан приладу поміщали 10 г гранул. Далі його вмикали на 10 хв. Після чого оцінювали міцність. Гранулометричний

склад оцінювали по кількості дрібної фракції, що мала розмір часток менший за 0,2 мм. Визначали відсотковий вміст кожної фракції після просіву крізь сітку з розміром отворів від 0,5 до 1,5 мм. Результати досліджень наведені на рис. 3.4.

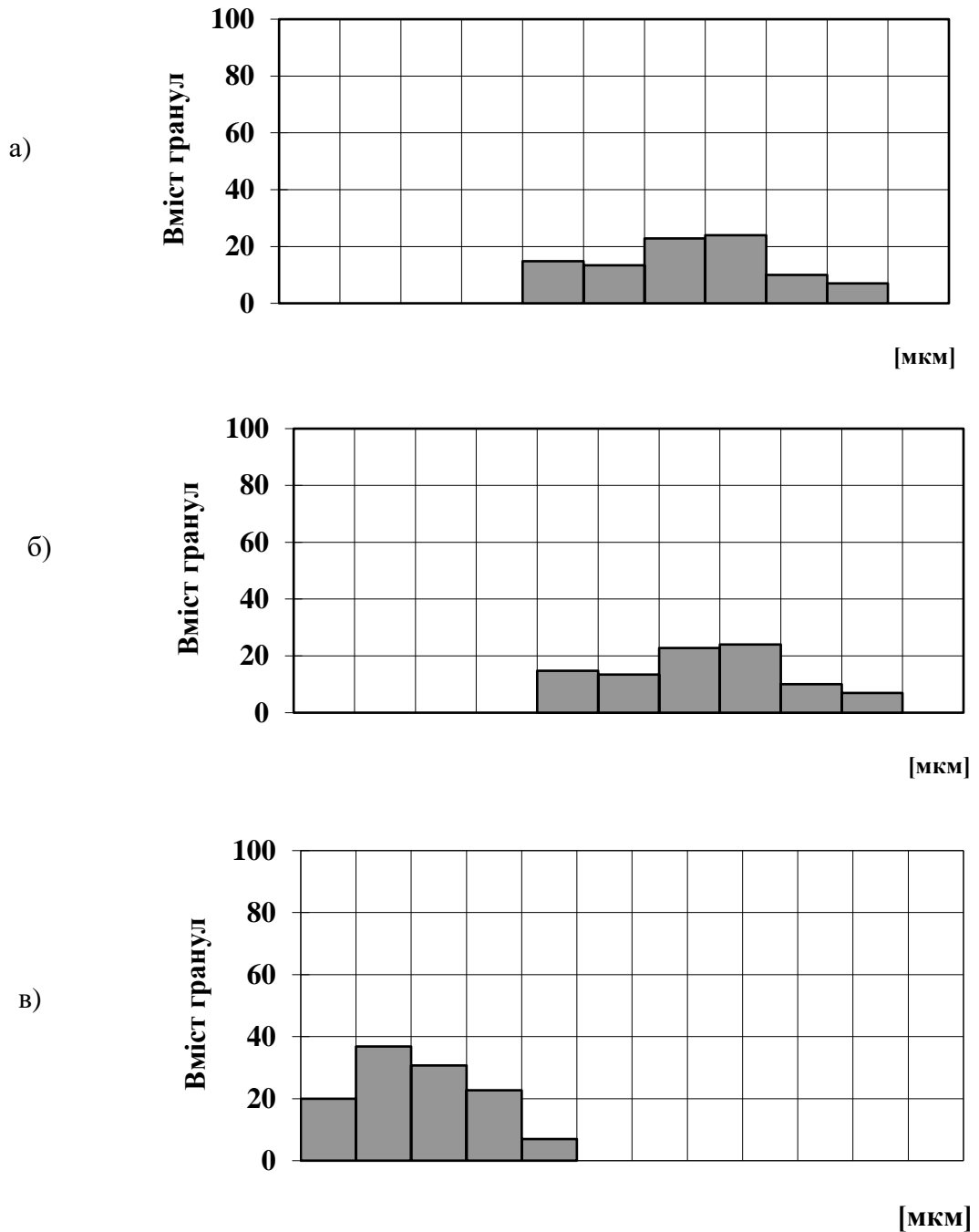


Рисунок 3.4. Вплив міцності гранул від вмісту кальцію гідрофосфату
де: а) – 25 % ; б) – 45 % ; в) – 50 % .

Із даних рис. 3.4. видно, що з підвищенням кількості кальцію гідрофосфату в масі міцність одержаних гранул зростає, про що свідчить зменшення дрібної фракції гранул. Збільшення вмісту в масі кальцію гідрофосфату до 50 % не доцільно, так як отримуємо більшу кількість мілкої фракції за рахунок отримання жорсткого грануляту. Тому оптимальним є його вміст у межах 45-50 % у перерахунку на одну капсулу, що забезпечує необхідну міцність та однорідність розміру гранул.

Розмір гранул впливає на насипну густина. При гранулюванні вивчали вплив розміру на насипну густина. Для цього використовували сита з розміром отворів від 100 до 500 мкм. Отримані дані наведено на рис. 3.5.

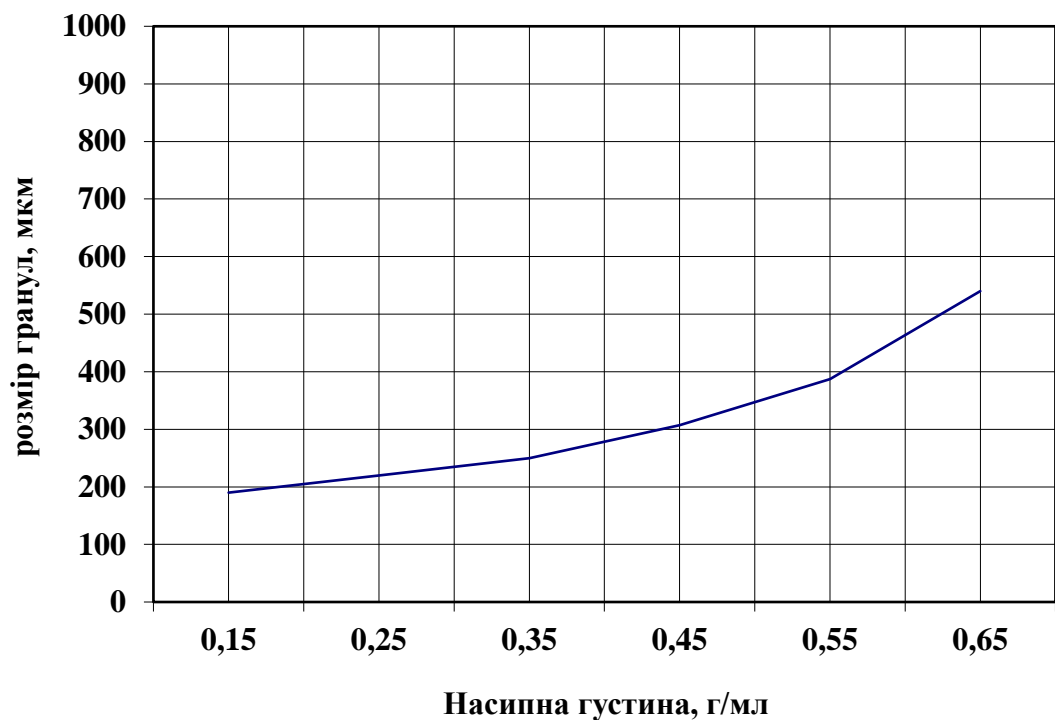


Рисунок 3.5. Залежність насипної густини від розміру гранул.

Із даних рис.3.5. видно, що оптимальним технологічним параметром процесу є сітка гранулятора з розміром отворів 200-350 мкм яка забезпечує одержання якісних гранул з незначною кількістю дрібної фракції (менших за 0,2 мм) та підкреслює оптимальними значеннями насипної густини.

Показники текучості обраних фракцій гранул наведено на рис.3.6.

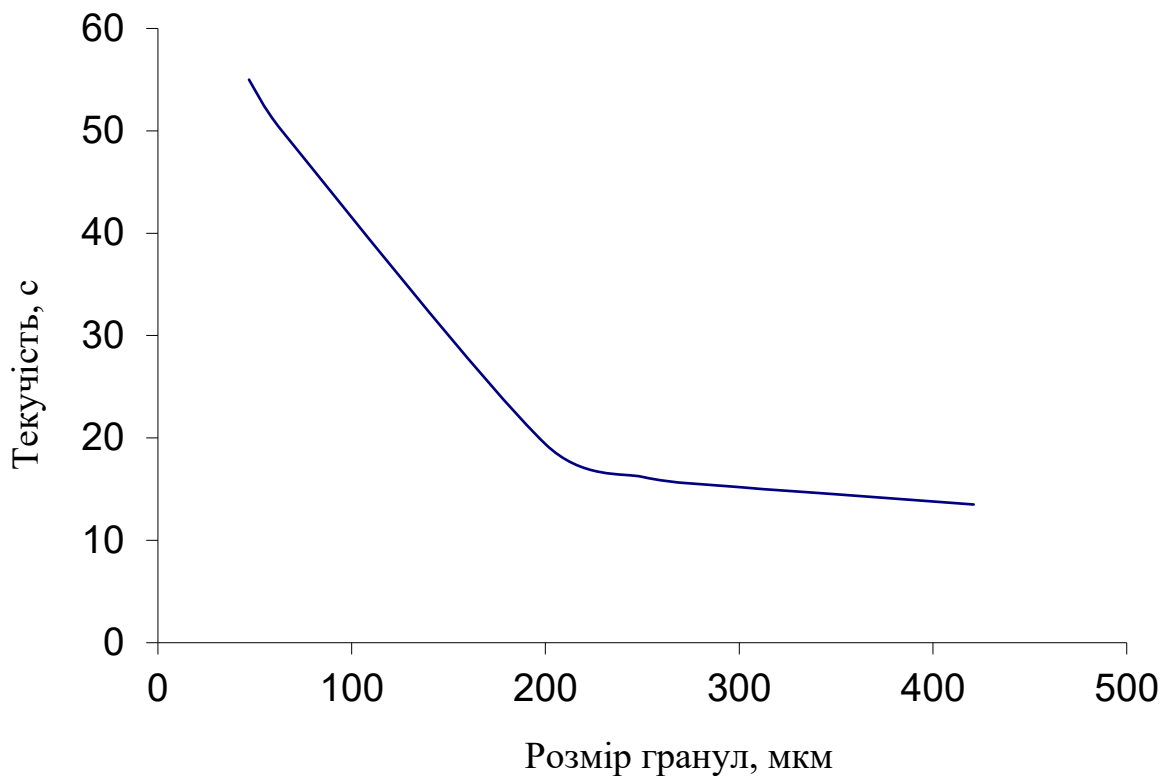


Рисунок 3.6. Залежність текучості від розміру гранул.

Таким чином визначено, що застосування гранулювання крізь сітку з розміром отворів 200-350 мкм дозволяє одержати текучість грануляту у межах 15-20 с. Це оптимальний технологічний показник для постійного рівномірного заповнення об'єму дозатора капсульної машини.

3.4. Вивчення параметрів сушіння гранул при виробництві капсул

При розробці технології лікарського препарату у вигляді твердих желатинових капсул були вивчені оптимальні умови проведення процесу сушіння вологих гранул [14]. Цій стадії було приділено особливу увагу, оскільки від неї залежить якість готового продукту та термін придатності. Для визначення часу сушіння було досліджено кінетику цього процесу. Дослідження проводили у сушарці поличкового типу.

Дані процесу сушіння вологої маси гранул при температурі $55\pm 5^{\circ}\text{C}$ у сушарці поличкового типу наведено на рис. 3.7. Товщина шару гранул при цьому складала 0,8-1 см.

На рис. 3.4. видно, що втрата вологи у грануляті за перші 30 хвилин відбувається досить інтенсивно, потім цей процес уповільнюється. Для одержання необхідної залишкової вологи гранул час сушіння повинен становити 45 хв.

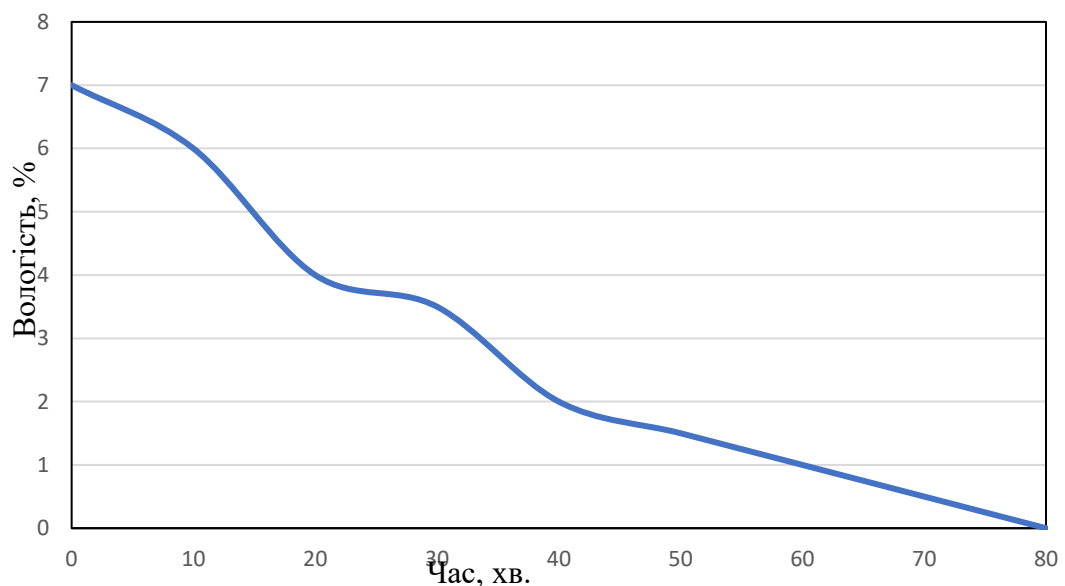


Рисунок 3.7. Кінетика процесу сушіння вологих гранул в сушарці поличкового типу

Також нами було проведено дослідження гранулометричного складу. Отримані дані наведено на рис.3.8.

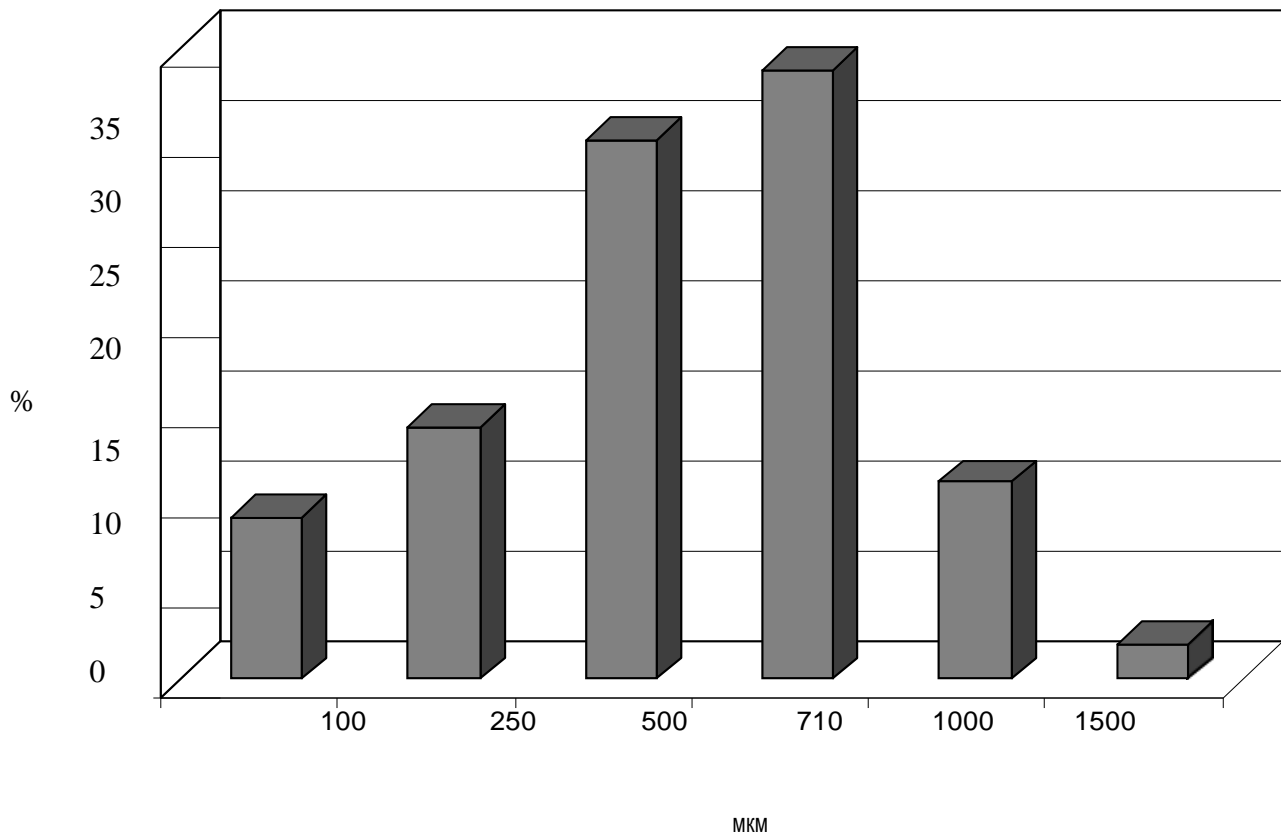


Рисунок 3.8. Дослідження ситового аналізу грануляту

Дослідження свідчать, що гранули мають задовільні гранулометричні показники та однорідність.

Також нами було проведено дослідження фізико-хімічних і технологічних властивостей маси для інкапсулювання. Результати представлені в табл. 3.9.

Як видно з табл. 3.9, маса для інкапсулювання має досить високе значення текучості, що підтверджується низьким значенням кута природного укосу. На підставі значення текучості можна зробити висновок про рівномірність руху маси в бункері та точність дозування під час автоматичного наповнення в тверді желатинові капсули.

Таблиця 3.8

Технологічні властивості маси для інкапсулювання

Показники	Одиниці вимірювання	Результати
Насипний об'єм до усадки, m/V_0	г/мл	$0,45 \pm 0,07$
Насипний об'єм після усадки, m/V_{1250}	г/мл	$0,62 \pm 0,06$
Текучість	с/100 г	$35,01 \pm 0,02$
Кут природного укосу	град.	$33,03 \pm 0,5$
Вологовміст	%	$2,5 \pm 0,1$

Враховуючи проведені дослідження обрано наступний склад капсул (табл. 3.9):

Таблиця 3.9

Склад капсул

Компоненти	Склад, г
ППКВ	0,050
Кальцію гідрофосфат	0,098
ПВП К-25	0,025
Натрію кроскармелоза	0,005
Магнію стеарат	0,002
Аеросил марки сілоїд AL ₁	0,020
Загальна маса таблетки	0,200

3.5. Вивчення гігроскопічності готових гранул

Після отримання гранул ми досліджували їх технологічні властивості. Особливий інтерес мало з'ясування залишкової вологості гранул та їх гігроскопічності.

Гігроскопічність досліджували таким чином: наважку гранул (10,0 г) поміщали в три ексикатори, в яких створювалася вологість 100% за допомогою води дистильованої. Вологість вивчали на експрес-вологомірі ВТ-500. Результати проведених досліджень наведено на рис. 3.10.

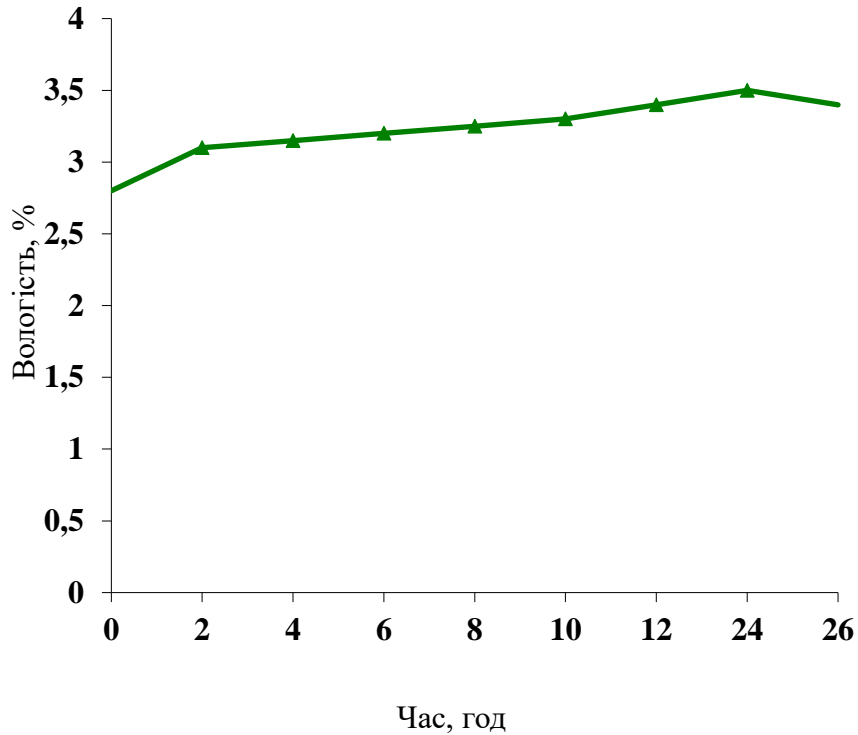


Рисунок 3.10. Вологопоглинання одержаних гранул

Отримані дані свідчать, що гранули не є дуже гігроскопічними. Їх залишкова вологість складала до 4 % при підносній вологості зовнішнього середовища 100% протягом доби. Залишкова вологість гранул, які знаходяться в герметичній упаковці, залишалася незмінною і складала $2,8 \pm 0,02\%$.

3.6. Технологічний процес одержання у формі капсул

Враховуючи одержані експериментальні дані досліджень, можна зробити висновок про доцільність випуску запропонованого засобу у формі

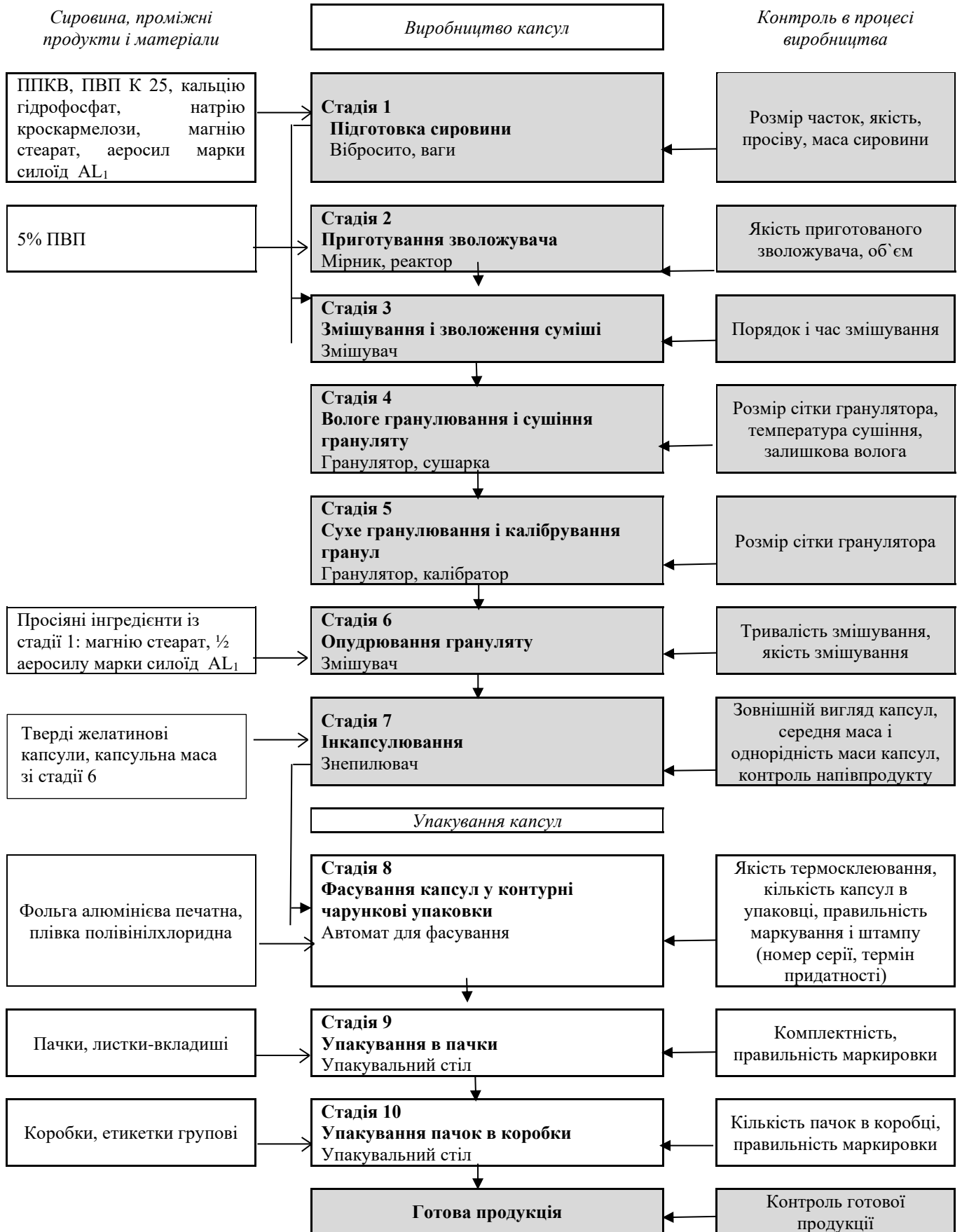


Рисунок 3.11 Технологічна схема виробництва капсул

гранул, для чого нами запропоновано схему промислового виробництва гранул (рис. 3.11) з урахуванням обладнання та параметрів виробництва.

Технологічний процес одержання препарату у формі гранул складається з двох стадій допоміжних робіт, однієї стадії основного технологічного процесу та стадії пакування, маркування і відвантаження готової продукції.

Основний технологічний процес включає дві стадії: одержання маси для зволоження та безпосередньо приготування капсульної маси. Останньою стадією є стадія пакування, маркування і відвантаження готової продукції.

Процес виробництва таблеток повинен проводитись з дотриманням санітарно-гігієнічних вимог, спрямованих на попередження мікробного забруднення сировини, напівпродуктів та готової продукції. З цією метою необхідно проводити санітарну підготовку виробництва, що в свою чергу включає підготовку приміщень, технологічного обладнання та персоналу, які наводяться у технічному регламенті виробництва лікарських форм та стандарті підприємства "Санітарна підготовка виробництва".

Речовини, що поступають на стадію підготовки сировини, повинні супроводжуватись документами вхідного контролю, які підтверджують відповідність їх якості нормативно-технічній документації (аналітичний паспорт згідно до вимог НТД), а також повинні бути перевірені на мікробіологічну чистоту; на етикетці повинно бути вказано виробник, номер серії або партії, дата виготовлення, термін придатності, умови зберігання.

Кожна серія формується в залежності від місткості змішувача. На терезах відважують компоненти лікарської форми та просіюють їх на віброситі.

Для приготування зволожувача відважують необхідну кількість ПВП, який розчиняють у воді очищеній при температурі $45 \pm 5^\circ\text{C}$ та

проціджують крізь сітку з розміром отворів $(0,2\pm 0,03)$ мм.

Змішування компонентів лікарської форми проводять у змішувачі-грануляторі. Для цього завантажують усі компоненти маси у необхідній кількості та ретельно їх перемішують. Потім проводять зволоження маси 5 % водним розчином ПВП та перемішують до однорідного розподілу компонентів. Проводять вологу грануляцію на вертикальному грануляторі через сітку з розміром отворів 2-3 мм. Сушіння вологої маси проводять у сушарці при температурі $55\pm 5^{\circ}\text{C}$ до залишкової вологи $(2,5\pm 0,5)\%$.

Суху грануляцію проводять через сітку 2 мм та обпудрювання маси магнію стеаратом та $\frac{1}{2}$ аеросилу, масу перемішують та передають на інкапсулювання.

Готові капсули фасують у чарункову блістерну упаковку з використанням автомата блістерної упаковки.

Технологічний процес характеризується простотою та економічністю. Використання сучасного обладнання дозволяє скоротити ланцюг виробничих приміщень та операцій, що в свою чергу дозволяє знизити мікробну контамінацію напівпродуктів та готових препаратів, втрати при виробництві та підвищує його рентабельність.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Проведено вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей діючої речовини (подрібнені квітки волошки синьої). Встановлено, що вона має незадовільні показники текучості, що дає змогу прогнозувати отримання капсул методом волого гранулювання.

2. Вивчено вплив наповнювачів на технологічні характеристики (насипну густину, кут природного укосу, текучість), внаслідок чого обрано в якості наповнювача – кальцію гідрофосфат.

3. Досліджено вибір зв'язуючої речовини. Серед зв'язуючих компонентів були використані розчин полівінілпіролідону (ПВП К-25), розчин метилцелюлози (МЦ) та крохмальний клейстер. В якості зволожувача обрано 5% розчин ПВП К-25.

4. Проаналізовано вплив розпушувачів на процес розпадання гранул. Серед розпушувачів обрано натрію кроскармелозу.

5. Розглянуто вплив антифрикційних речовин на текучість капсульної маси. В якості ковзної речовини обрано магнію стеарат.

6. Встановлено, що до складу капсул з метою вологорегулятора слід додати аеросил марки силоїд AL₁.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано дані літератури джерел щодо історії розвитку фітотерапії. Розглянули допоміжні речовини, які використовують при виробництві капсул. В якості об'єкта для проведення досліджень обрано квітки волошки синьої.
2. Вивчено фізичні та фармакотехнологічні властивості діючої речовини. Для отримання препарату використано метод вологого гранулювання. В якості зволожувача використано ПВП К- 25.
3. Для поліпшення технологічних властивостей суміші до її складу було введено допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, аеросил марки силоїд AL₁, натрію кроскармелозу та магнію стеарат, які дозволили досягти необхідних значень технологічних параметрів.
4. Результати проведених досліджень дозволили обрати раціональний склад та технологію капсул, яка відповідає усім показникам якості згідно ДФУ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абуали ибн Сина. Канон врачебной науки / Абуали ибн Сина. – 2–е изд. – Ташкент : Фан, 1980. – Кн. 4. – 735 с
2. Алексеев, А. П. Новейший справочник по лечению болезней средствами народной медицины / А. П. Алексеев. – М. : «Альта– Принт», 2005. – 448 с
3. Базарон, Э. Г. «Вайдурья Онбо» – трактат индо–тибетской медицины / Э. Г. Базарон, Т. Г. Асеева. – Новосибирск : Наука. Сибирское отд–ние, 1986. – 116
4. Барштейн В. Ю. Історія фітотерапії у пам'ятниках матеріальної культури. Античність і раннє середньовіччя / В. Ю. Барштейн // Фітотерапія. - 2011.- № 3. - С. 13-16. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Fch_2011_3_4.
5. Берков, Б. Золотые рецепты народной медицины / Б. Берков, Г. Беркова. – Х. : Книжный клуб «Клуб семейного досуга», 2000. – 320 с
6. Василёк приплюснутый, Василёк плоский, Василёк прижатый, Василёк уплощённый, (*Centaurea depressa* M. Vieb.). Режим доступу: https://web.archive.org/web/20140827090806/http://innature.kz/articles.php?article_id=1721
7. Волошка синя // Енциклопедія рослин садових та кімнатних: Довідкове видання. — Донецьк: ТОВ «Глорія Трейд» / уклад. Ануфрієва С. В.. — 2013. — С. 76. — 224 с.
8. Гуреева С. Н. Биофармацевтические аспекты разработки твердых лекарственных форм: аналитический обзор / С. Н. Гуреева //Сборник научных трудов, посвященный Четырнадцатой Международной научнопрактической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования, разработка и применение высоких технологий в промышленности и экономике» 2–6 декабря 2012, Санкт–Петербург под ред.

- А. П. Кудинова. 2012. – Вып. 14, Т. 2. – С.189–194. [Електронний ресурс. Доступ з екрану] <http://physiomed.com/>.
9. Гуреєва С. М., Демчук М. Б., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються у лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повідомлення 3. Дослідження асортименту допоміжних речовин, що використовуються у виробництві таблеток, вкритих оболонкою. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 2. С. 34–40.
10. Державна Фармакопея України: у 3-х т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
11. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для фармацевт. ВНЗ / за ред. І. М. Перцева. – Харків : Золоті сторінки, 2010. – 599 с.
12. Загорулько С. П., Поспелов С. В., Клименко О. В., Бойко В. В. Вплив способу сівби на продуктивність волошки синьої (*Centaurea cyanus L.*) // Лікарське рослинництво: від досвіду минулого до новітніх технологій: матеріали Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. — Полтава, 2012.
13. Ибрагимов, Ф. И. Основные лекарственные средства китайской медицины / Ф. И. Ибрагимов, В. С. Ибрагимова. – М. : Медицина, 1960. – С. 20–40
14. Куценко С.А. Обґрунтування оптимального режиму сушіння маси для інкапсулювання/ С.А. Куценко, О.А. Рубан, І.В. Ковалевська// Український медичний альманах. – 2014. – №.1 – с.33 – 35.
15. Нуралиев, Ю. Н. Лечебная система Ибн Сины. Современный взгляд на старинные рецепты / Ю. Н. Нуралиев, С. Нодиров. – СПб. : ИД «Весь»,

2002. – 224 с.

16. Основи фармакогнозії і фітотерапії: навч. посіб. для студентів мед. ВНЗ III—IV рівня акредитації / Т. П. Гарник, В. М. Князевич, В. А. Туманов, Л. В. Андріюк, Я. А. Соцька; ред.: Т. П. Гарник, В. М. Князевич, В. А. Туманов; Нац. акад. держ. упр. при Президентові України, ПВНЗ «Київ. мед. ун-т УАНМ», ДЗ «Луган. держ. мед. ун-т», Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. — Житомир: Рута, 2015. — 446 с. — Бібліогр.: с. 432.

17. Casale, R.; Symeonidou, Z.; Ferfeli, S.; Micheli, F.; Scarsella, P.; Paladini, A. Food for Special Medical Purposes and Nutraceuticals for Pain: A Narrative Review. *Pain Ther.* 2021, 10, 225–242.

18. Fernandes L. Borage, camellia, centaurea and pansies: Nutritional, fatty acids, free sugars, vitamin E, carotenoids and organic acids characterization / L. Fernandes, E. Ramalhosa, J. A. Pereira [et al.] // *Food Research International.* – 2020. – No. 132. (109070). DOI:10.1016/j.foodres.2020.109070.

19. Gullapalli R. P., Mazzitelli C. L. Gelatin and Non-Gelatin Capsule Dosage Forms // *J. Pharm. Sci.* – 2017. – V. 106, N 6. – P. 1453–1465. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.02.006>

20. Jahromi, B.; Pirvulescu, I.; Candido, K.D.; Knezevic, N.N. Herbal Medicine for Pain Management: Efficacy and Drug Interactions. *Pharmaceutics* 2021, 13, 251

21. Kudryk, B. & Tykhonov, O. & Shpychak, Oleh. (2016). Розробка складу та технології капсульованого лікарського препарату на основі перги та меду порошкоподібного. *Фармацевтичний часопис.* 10.11603/2312-0967.2016.3.6819.

22. Kumar S, Chowdary KPR, Suresh P. Preparation, characterization and evaluation of PGS - PVP co-processed excipient as directly compressible vehicle in the formulation development of antiretroviral drugs. *International journal of research in pharmacy and chemistry.* 2012;2(3):860-5.

23. Lockowandt L. Chemical features and bioactivities of cornflower

- (*Centaurea cyanus* L.) capitula: The blue flowers and the unexplored non-edible part / L. Lockowandt, J. Pinela, Cu. Lobo Roriz [et al.] // *Industrial Crops & Products*. – 2019. – No. 128. – P. 496–503
24. Odia A. Therapeutic uses of amino acids / A. Odia, O. Z. Esezobor. – In book: *Amino Acid – New Insights and Roles in Plant and Animal*. Publisher: InTechEditors: Toshiki Asao and Md. Asaduzzaman, 2017. – P. 4–14
25. Raymond, T.J.; Tobin, K.A.; Rogers, T.S. Nonopioid Pharmacologic Treatments for Chronic Pain. *Am. Fam. Physician* 2021, 103, 561–565.
26. Sayani Bhattacharyya, Swetha G. Formulation and evaluation of effervescent granules of Fexofenadine hydrochloride. *The Pharma Innovation*. 2014;3(3):1-8.
27. Vladymyrova I. N. Розроблення промислової технології одержання капсул «Тиреофіт» // *Фармац. журн.* – 2012. – № 6. – С. 55–60. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/44>
28. Waheed E. J. Biological Activities of Amino Acid Derivatives and their Complexes a Review / E. J. Waheed, S. M. H. Obaid, A. A. S. Al-Hamdani // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2019. – 10 (2). – P. 1624–1641
29. Xavier Sarrias, Sales Manager, Blanver. Sorb-Cel ready-to-use effervescent. Simple and efficient production of tablets, granules, powders and sachets with the coprocessed effervescent compound from Blanver. *Pharma & Healthcare News*. 2014;19:6.
30. Zhu, W.; Li, T.; Silva, J.R.; Chen, J. Conservation and divergence in NaChBac and Na(V)1.7 pharmacology reveals novel drug interaction mechanisms. *Sci. Rep.* 2020, 10, 10730

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

YOUTH PHARMACY SCIENCE

МАТЕРІАЛИ
ІІІ ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

7-8 грудня 2022 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2022

того, має місце більш швидке зменшення болючих відчуттів при використанні мазі «Алагор». Однак зниження болючих відчуттів має деякі особливості при різному початковому рівні відчуттів. Так, при початковому рівні болючих відчуттів, обумовленому по нелінійній шкалі Борга, вище 5 балів і охарактеризована як «сильна» і більше, зменшення болючих відчуттів при використанні мазі йде хвилеподібно, у від час як стандартний плин процесу – більш плавне, і в той же час більш тривале. У випадках з початковим рівнем болючих відчуттів нижче 5 балів, тобто характерних нижче, ніж «сильна», процес зменшення болючих відчуттів йде плавно, без піків підйому і спаду. Це необхідно враховувати при використанні мазі «Алагор».

Відновлення після травм при застосуванні мазі «Алагор» відбувається швидше в порівнянні з випадками із застосуванням інших препаратів. Так, малися випадки відновлення після розтягання зв'язувань, що супроводжується гематомою, протягом 3-4 днів, у той час як стандартні терміни відновлення – 1,5 тижня. Після внутрішньосуглобного перелому гомілковостопного суглоба постраждала приступила до тренувань уже через 2 місяці, у той час як звичайний період відновлення – 4 місяці, що спостерігалось у спортсменів контрольної групи. Таким чином, дане дослідження показало, що використання мазі «Алагор», позитивно позначається на процесі відновлення після травм опорно-рухового апарата: зменшує терміни відновлення і болючі відчуття, що супроводжують травми.

Висновки. Проведене дослідження переконливе показало доцільність застосування мазі «Алагор» для реабілітації опорно-рухового апарата баскетболістів. Крім того, у проведеному дослідженні вперше було здійснено кількісне визначення болючих відчуттів, що знижувалися значно швидше при застосуванні мазі «Алагор» в порівнянні з відомими науковими медичними даними та результатами застосування в контрольній групі. Загоєння ушкоджень опорно-рухового апарата також відбувалося швидше в порівнянні з даними медичної літератури та контрольної групи. Оскільки адаптації до болю не існує, є дуже актуальним полегшення болючих відчуттів з одночасним лікуванням ушкоджень опорно-рухового апарата. Тому більш швидке зниження болючих відчуттів при використанні мазі «Алагор» і більш швидке загоєння травм опорно-рухового апарата в порівнянні з даними медичної літератури та з результатами контрольної групи вказують на ефективність і доцільність застосування авторської фітотехнології «Алагор» для відновлення опорно-рухового апарата баскетболістів. Для відновлення опорно-рухового апарату після травм і після фізичних навантажень доцільно накладання бавовняних пов'язок з маззю «Алагор» при лікуванні травм опорно-рухового апарату (у випадку іммобілізації кінцівки мазь накладається вище гіпсу).

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ВИРОБНИЦТВА КАПСУЛ З КВІТКАМИ ВОЛОШКИ СИНЬОЇ

Кошлецька А. Ю.

Науковий керівник: Сліпченко Г. Д.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

galinaslipchenko@ukr.net

Вступ. Важливим завданням сучасної вітчизняної фармації є розширення номенклатури ефективних лікарських препаратів, насамперед на основі рослинної сировини.

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

З А В Д А Н Н Я
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ
Аліни КОШЛЕЦЬКОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи «Обґрунтування оптимального складу та технологічних параметрів виробництва капсул з квітками волошки синьої» керівник кваліфікаційної роботи: Галина Сліпченко д. фарм. н., доцент, затверджений наказом НФаУ від «1» листопада 2022 року № 238
2. Строк подання здобувача вищої освіти кваліфікаційної роботи грудень 2022р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: подрібнені квітки волошки синьої, допоміжні речовини: формоутворювачі, зв'язуючі, антифрикційні, капсульні суміші та готові капсули.
4. Зміст пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) вступ, дослідження літератури, методи і об'єкти дослідження, експериментальна частина та висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень) робота таблиць - 10, рисунків – 11.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Галина СЛІПЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	вересень 2022 р.	вересень 2022 р.
2	Галина СЛІПЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	жовтень 2022 р.	жовтень 2022 р.
3	Галина СЛІПЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	листопад 2022 р.	листопад 2022 р.

7. Дата видачі завдання «29» вересня 2022 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Історія розвитку фітотерапії. сучасні препарати з рослинною сировиною. Оформлення розділу 1.	вересень-жовтень 2022 р.	виконано
2.	Загальноприйняті методи дослідження та розгляд обраних об'єктів дослідження. Методи оцінки фармакотехнологічних характеристик отриманих порошків та оцінки показників якості капсул. Оформлення розділу 2.	жовтень – листопад 2022 р.	виконано
3.	Обґрунтування допоміжних речовин з метою створення твердих желатинових капсул. Оформлення розділу 3.	листопад-грудень 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Аліна КОШЛЕЦЬКА

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Галина СЛІПЧЕНКО

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.	Кошлецька Аліна Юріївна	Обґрунтування оптимального складу та техно-логічних параметрів виробництва капсул з квітками волошки синьої	Rationale for the optimal composition and technological parameters of the production of capsules with blue cornflower flowers	доц. Сліпченко Г. Д.	доц. Ніколайчук Н. О.

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

№ 110461 від «22» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Кошлецької Аліни Юріївни, 6 курсу, 1-Б групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Обґрунтування оптимального складу та технологічних параметрів виробництва капсул з квітками волошки синьої / Rationale for the optimal composition and technological parameters of the production of capsules with blue cornflower flowers», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копії).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

10%

15%

ВІДГУК

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

Аліни КОШЛЕЦЬКОЇ

**на тему: «Обґрунтування оптимального складу та технологічних
параметрів виробництва капсул з квітками волошки синьої»**

Актуальність теми. Фітотерапію використовують і як самостійний вид лікування, і як допоміжний у комплексі з іншими лікарськими засобами. Особливо ефективні фітотерапевтичні препарати в лікуванні й профілактиці хронічних захворювань. При пошуку нових рослин, наша увага була зупинена на волошці синій.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо історії фітотерапії та виробництва препаратів на рослинній основі у вигляді твердих лікарських форм. Розглянуто вибір допоміжних речовин з метою отримання капсул з квітками волошки синьої. Обрано метод вологого гранулювання для отримання капсульної маси.

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, які є логічним завершенням проведених теоретичних та експериментальних досліджень.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.

Кваліфікаційна робота Аліни КОШЛЕЦЬКОЇ відповідає усім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник _____

Галина СЛІПЧЕНКО

«7» грудня 2022р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Аліни КОШЛЕЦЬКОЇ

**на тему: Обґрунтування оптимального складу та технологічних
параметрів виробництва капсул з квітками волошки синьої»**

Актуальність теми. На сьогодні понад 80 % населення планети використовують лікарські препарати рослинного походження. Комплексно впливаючи на організм, вони реалізують декілька лікувальних ефектів. На підставі чітких наукових критеріїв, даних клінічних випробувань підтверджена ефективність і добра переносимість препаратів на основі волошки синьої. Кваліфікаційна робота присвячена розробці складу та технології виробництва капсул з подрібненими квітками волошки синьої.

Теоретичний рівень роботи. Автором влучно обрано саме подрібнені квітки волошки синьої, яка має антоціани, флаволи, флавоноли. Флавонова група глікозидів рослин є похідними апігеніну, лютеоліну та їхніми метоксилюваними похідними. Окрім того, в рослині виявлено рутин, дубильні речовини, органічні кислоти, смоли, мінеральні солі. Завдяки наявності переліченим властивостям препарати на її основі можуть мати сечогінні, протизапальні, дезінфекційні й жовчогінні властивості, поліпшують функції травлення. Автором обґрунтовано вибір допоміжних речовин при створенні лікарського засобу у формі капсул з використанням методу вологого гранулювання. Вивчено фармакотехнологічні властивості діючих речовин та капсульних сумішей.

Пропозиції автора з теми дослідження.. Здобувачем вищої освіти запропоновано використовувати у складі капсул наступні допоміжні

речовини: кальцію дигідрофосфат, ПВП К-25, натрію кроскармелозу, аеросил марки силоїд AL₁.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на експериментальних даних і є логічними та послідовними.

Недоліки роботи. Слід зауважити, що у тексті зустрічаються граматичні помилки та невдалі вирази.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Аліни КОШЛЕЦЬКОЇ за результатами досліджень і виконаному об'ємі може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент _____ доц. Ніна НІКОЛАЙЧУК

«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(5,6з)-1Б Аліну КОШЛЕЦЬКУ про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Обґрунтування оптимального складу та технологічних параметрів виробництва капсул з квітками волошки синьої» (Керівник: д.фарм.н., доцент Галина Сліпченко).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., проф. Бобрицька Л.О., доц. Ковалевська І.В.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм17(5,6з)-1Б Аліни КОШЛЕЦЬКОЇ на тему: «Обґрунтування оптимального складу та технологічних параметрів виробництва капсул з квітками волошки синьої»

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Аліна КОШЛЕЦЬКА до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: «Обґрунтування оптимального складу та технологічних параметрів виробництва капсул з квітками волошки синьої»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Аліна КОШЛЕЦЬКА в процесі роботи провела літературний пошук щодо історії фітотерапії та розробка складу фітопрепаратів. Обрані допоміжні речовини та використано метод вологого гранулювання для отримання капсул. Здобувач вищої освіти Аліна КОШЛЕЦЬКА допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Галина Сліпченко

«7» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Аліна КОШЛЕЦЬКА 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

« 06 » лютого 2023 р

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/