

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ОБҐРУНТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ МЕДИЧНИХ КАПСУЛ З РОСЛИННИМИ КОМПОНЕНТАМИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БРОНХІТІВ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм17(5,6з)2а спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація

Аліна ТКАЧЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків, к. фарм. н., доцент

Лариса ХОХЛОВА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів, к. фарм. н., доцент

Ніна НІКОЛАЙЧУК

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 64 сторінки, 7 таблиць, 8 рисунків, список літератури з 58 найменуваннями.

Кваліфікаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню необхідності розробки складу та технології капсул з густим екстрактом та ефірною олією ялиці сибірської. Обґрунтовано методологію досліджень, склад допоміжних речовин, розроблено технологію та доведено відповідність капсул вимогам ДФУ.

Ключові слова: капсули, густий екстракт і ефірна олія ялиці сибірської, склад, волога грануляція, технологія.

ANNOTATION

Qualification work contains 64 pages, 7 tables, 8 figures, bibliography of 58 titles.

Qualification thesis is devoted to the theoretical and experimental substantiation of the need to develop the composition and technology of capsules with dry extract of horsetail.

The research methodology, the composition of excipients are substantiated, the technology is developed and the responsibility of capsules to the requirements of SPU is proved.

Key words: capsules, dry extract of horsetail, composition, wet granulation, technology.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	5	
ВСТУП	6	
РОЗДІЛ 1	СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ АКТИВНИХ СУБСТАНЦІЙ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ У ФОРМІ МЕДИЧНИХ КАПСУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БРОНХІТІВ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1	Сучасні підходи до лікування кашлю при захворюваннях бронхолегеневої системи.....	8
1.2	Основні положення фітотерапії та лікування бронхіту фітопрепаратами.....	16
1.3	Перспективи використання ефірних олій для розробки лікарських засобів.....	22
1.4	Обґрунтування використання хвойних рослин в якості сировини для розробки лікарських препаратів.....	25
	Висновки до розділу 1	26
РОЗДІЛ 2	АНАЛІЗ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ВІДХАРКУВАЛЬНОЇ ДІЇ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	28
2.1	Дослідження асортименту відхаркувальних фітопрепаратів для лікування кашлю при простудних захворюваннях.....	28
2.2	Об'єкти дослідження.....	35
2.3	Методи дослідження.....	39
	Висновки до розділу 2.....	41

РОЗДІЛ 3	РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ ТА ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ЯЛИЦІ СИБІРСЬКОЇ.....	42
3.1	Деякі аспекти створення лікарських засобів з екстрактами та ефірними оліями у формі твердих капсул.....	42
3.2	Вибір допоміжних речовин для створення капсул з густим екстрактом ялиці.....	44
3.3	Вибір допоміжних речовин для капсул з ефірною олією ялиці.....	48
3.4	Розробка технології твердих желатинових капсул на основі густого екстракту та ефірної олії ялиці сибірської.....	50
3.5	Оцінка фармако-технологічних показників готових капсул.....	53
	Висновки до розділу 3	54
	ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	56
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	58
	ДОДАТКИ.....	65

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт
БАР	– біологічно активні речовини
ГПМЦ	– гідроксипропілметилцелюлоза
ДР	– допоміжна речовина
ДФУ	– Державна фармакопея України
ЕО	– ефірна олія
ЛЗ	– лікарський засіб
ЛФ	– лікарська форма
МКЦ	– мікрокристалічна целюлоза
МЦ	– метилцелюлоза
ПВП	– полівінілпіролідон

ВСТУП

Актуальність теми. На долю захворювань органів дихання припадає третина всіх зареєстрованих в Україні захворювань, у структурі смертності вони займають четверте місце після патологій системи кровообігу, злоякісних новоутворень і нещасних випадків. Щороку діагностують 1-1,5 млн нових випадків неспецифічних захворювань легень. Гострі та хронічні захворювання дихальних шляхів майже завжди супроводжуються симптомом кашлю, тому для їх лікування широко застосовуються відхаркувальні препарати [1].

У фармакотерапії цих захворювань важливе місце займають лікарські засоби (ЛЗ) рослинного походження. Ефірні олії лікарських рослин широко застосовуються для лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій, оскільки вони поряд з антибактеріальними, антивірусними, мікосептичними властивостями мають протикашльову, відхаркувальну, протизапальну дію. Однією з широко відомих ефіроолійних рослин є ялиця сибірська, багатство хімічного складу біологічно активних речовин якої зумовлює її застосування у виробництві фітопрепаратів різного терапевтичного напрямку.

Мета і завдання. Метою роботи виявилася розробка твердого лікарського засобу на основі густого екстракту ялиці та ялицевої олії.

Для досягнення поставленої мети вирішувались такі завдання:

- проведено огляд наявної наукової інформації стосовно сучасних підходів до муколітичної терапії захворювань верхніх дихальних шляхів та проаналізовано асортимент наявних на вітчизняному фармацевтичному ринку лікарських засобів, що застосовуються з цією метою; визначено напрямки використання ялиці у створенні фітопрепаратів;
- здійснено аналіз вітчизняного ринку лікарських засобів протикашльової дії;

▪ досліджено фармако-технологічні показники якості модельних капсульних сумішей з густим екстрактом ялиці та ялицевої олії; за результатами обґрунтовано види допоміжних речовин та їх кількість і запропоновано раціональну технологію одержання лікарського засобу у вигляді твердих желатинових капсул.

Об'єкти дослідження. Густий екстракт ялиці, ефірна олія ялиці, порошкоподібні та гранульовані маси, що їх містять, призначені для наповнення твердих желатинових капсул.

Предмет дослідження. Розробка складу і технології капсул муколітичної дії з густим екстрактом ялиці та ялицевої олії.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених у роботі задач використовували методи оцінки фармако-технологічних властивостей капсульної маси та готових капсул (швидкість течії через насадку, насипна густина, розпадання, однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу, кут природного укусу); фізико-хімічні методи кількісного аналізу діючих речовин (тест «Розчинення», спектрофотометричне визначення БАР екстракту, що перейшли у розчин); методи статистичної обробки експериментальних результатів.

Апробація результатів дослідження і публікації. Фрагменти магістерської роботи висвітлені у публікації: Ткаченко А.В., Хохлова Л.М. Дослідження з розробки капсул муколітичної дії з екстрактом та ефірною олією ялиці. Матер. наукою-практику Internet-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації» (27-28 жовтня 2022 року м. Харків). Х.: НФаУ. 2022. с. 229-230.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Магістерська робота викладена на 64 сторінках друкованого тексту та складається з таких структурних елементів: вступу, огляду літератури (розділ 1), експериментальної частини (розділи 2-3), загальних висновків, списку використаної літератури, що містить 58 джерел, з яких 20 – англійські. Робота ілюстрована 7 таблицями та 8 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ АКТИВНИХ СУБСТАНЦІЙ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ У ФОРМІ МЕДИЧНИХ КАПСУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БРОНХІТІВ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасні підходи до лікування кашлю при захворюваннях бронхолегеневої системи

Провідним та клінічно значущим симптомом при захворюваннях респіраторної системи залишається кашель, який є причиною звернень до сімейного лікаря 34% дорослих пацієнтів і 20% візитів пацієнтів усіх вікових груп. На сьогодні виділяють понад 50 різних причин кашлю.

Кашель є специфічним складно рефлекторним симптомом, що може сигналізувати як про захворювання дихальних шляхів (ДШ), так і про патологію суміжних систем. Лікарі переважно зараховують симптом кашлю до катарального синдрому на тлі гострих вірусних захворювань, однак слід пам'ятати, що у 10-22% дітей дошкільного та підліткового віку періодичний персистуючий кашель є симптомом, не пов'язаним з гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ).

Щодо патофізіології кашлю, то процес утворення бронхіального секрету, його експекторація в проксимальному напрямку є однією із захисних функцій органів дихання. Бронхіальний секрет не тільки механічно захищає епітелій слизових оболонок від мікробів та дії агресивних поллютантів та ксенобіотиків, а й володіє бактеріостатичними властивостями. Фізіологічне важливе мукоциліарне очищення визначається ступенем активності війок миготливого епітелію та реологічними властивостями слизу [12].

Апарат мукоциліарного кліренсу (МЦК) складається з епітеліальних клітин з війками зі слизовим покриттям, келихоподібних клітин, клітин Клара та залоз підслизового шару, які продукують слиз та формують війчастий апарат бронхів, трахеї, носа [3, 13]. У нормі бронхіальний секрет постійно виробляється келихоподібними клітинами. Співвідношення війчастих і келихоподібних клітин становить 10 : 1, і вони концентруються переважно в слизовій оболонці верхніх ДШ [9].

Слиз у фізико-хімічному аспекті – це складна структура напівтвердого нерозчинного гелю, високомолекулярні ниткоподібні полімери якого за допомогою дисульфідних містків із сіркою, водневих зв'язків, сил Ван дер Ваальса утворюють тримірну сітку [3]. У розчинній фазі (золь) містяться електроліти, сироваткові компоненти місцево секретованих білків, біологічно активні розчини, ферменти та їхні інгібітори. У хімічному відношенні бронхіальний секрет, який на 95% складається з води, – це лужний протеїд, який при рН 7,5-7,6 перетворюється із золю на гель. Такі фізичні характеристики надають йому властивостей твердих (еластичність) і рідких тіл (в'язкість та текучість) [6].

До чинників, що зумовлюють гострий кашель, відносять подразнення рецепторів, розміщених поза органами дихання (слуховий прохід, стравохід, шлунок, кишечник, шкіра), а також ті, що безпосередньо впливають на ДШ, – інфекційні агенти, хімічні подразники, сторонні тіла й алергени, а також збудження центральної нервової системи.

До найчастіших причин хронічного кашлю (які виявляють у 80-90% випадків) належать: куріння, ХОЗЛ, транзиторна гіперреактивність бронхів, БА, синдром постназального дренажу, шлунково-стравохідний рефлюкс [7].

До нечастих (10-20% випадків) причин хронічного кашлю відносять: туберкульоз, рак легень, інтерстиційні захворювання легень, абсцес легень, муковісцидоз, рецидивну аспірацію, сторонні тіла бронхів, серцеву

недостатність, застосування низки лікарських засобів, психогенний кашель.

За клінічною характеристикою кашель поділяють на:

- гострий (до 3 тижнів);
- підгострий (3-8 тижнів);
- хронічний (понад 8 тижнів).

На сьогодні виділяють понад 50 різних причин кашлю [3]. Для сімейного лікаря важливою є класифікація кашлю за характером, оскільки так легше буде з'ясувати безпосередню причину цього симптому. Наприклад, сухий непродуктивний нападаподібний кашель свідчить про гіперреактивність бронхів, а інколи може свідчити про грибкове ураження ДШ. Сухий «гавкаючий» кашель характерний для ларингіту та крупу, що потребує негайних заходів, особливо у дітей раннього віку. Нападаподібний кашель з репризами характерний для кашлюка та паракашлюка, що останнім часом може спостерігатися навіть у групі дітей, яким було проведено вакцинацію. Продуктивний кашель з мокротинням «повним ротом» може спостерігатися при завершенні пневмонії, бронхоектатичній хворобі та абсцесі, що відкрився у бронхи. До особливих типів кашлю відносять: «бичачий» кашель, характерний для паралічу м'язів голосових складок; бітональний кашель, характерний для бронхоаденіту.

Враховуючи доволі складну епідситуацію з туберкульозу в більшості регіонів України, лікаря обов'язково має насторожити постійне сухе покашлювання [4].

Якщо у пацієнта із серцево-судинною патологією на тлі періодичного несильного сухого покашлювання стан погіршується вночі, то ймовірною причиною є серцева недостатність, яка може формувати навіть такий симптокомплекс, як кардіальний пневмоніт.

Кашель, який виникає в пацієнтів (як у дітей, так і в дорослих) наприкінці ночі та вранці, може бути спричинений синуситом.

Виявом алергійного синдрому є поява сезонного кашлю у весняно-літній період.

Гострий епізод нападоподібного кашлю, особливо в маленьких пацієнтів, у першу чергу має навести лікаря на думку про можливість аспірації стороннього тіла. Поява кашлю під час споживання їжі може свідчити або про аспірацію їжі, або про наявність гастроєзофагальної рефлюксної хвороби [6].

Найчастішою причиною звернення до сімейного лікаря є так званий вірусний кашель, який має різноманітну палітру клінічних характеристик, що ґрунтуються на індивідуальних особливостях організму [4]. Так, при ГРВІ вірус спричинює запалення слизової оболонки верхніх ДШ, що супроводжується:

- цилиарною дискінезією;
- заміщенням війчастих клітин слизопродукуючими келихоподібними клітинами;
- зміною режимів продукції слизу – зменшенням водного компонента (золю) і підвищенням вмісту нейтральних гідрофобних фукомуцинів, які відштовхують воду (гелю).

Секрет, у якому переважає гель над золем, стає в'язким і густим. Підвищена в'язкість секрету на тлі цилиарної дискінезії поглиблює порушення МЦК та транспорту, що супроводжується застоєм секрету та знижує його бактерицидні властивості і стає підґрунтям для «накопичення» бактерій [13]. Крім цього, на тлі запального процесу порушується синтез сурфактанта. Недостатність сурфактанта підвищує адгезивність в'язкого секрету до слизової оболонки ДШ – патогенетичне причинне коло замикається [13]. Продукти вірусного запалення є причиною розвитку інтоксикації.

Отже, поствірусний кашель починається вірусною інфекцією і може, трансформуючись за різними патофізіологічними механізмами, тривати понад 3 тижнів.

За даними літератури, майже у 88% випадків звернень до лікаря загальної практики причину кашлю вдається встановити, а від цього залежить і ефект лікування [5].

Правильний підбір протикашльових засобів – це запорука зменшення формування ускладнень та успішного комплаєнсу без зменшення показників якості життя.

Враховуючи все зазначене, потрібно визнати, що в дорослих частіше спостерігають кашель продуктивного характеру, який супроводжується виділенням мокротиння, а у значної частини пацієнтів він є хронічним як симптом основного захворювання. Тому не дивно, що найширше на фармацевтичному ринку представлено групу експекторантів – відхаркувальних засобів та муколітиків.

У першу чергу у терапевтичній клініці застосовують мукоактивні засоби – це лікарські засоби, здатні впливати як на секреторну активність слизопродукуючих клітин, так і на реологічні властивості самого секрету (впливають на його консистенцію і нормалізують біохімічний склад бронхіального слизу) [7, 13].

Класифікація мукоактивних препаратів (табл. 1.1):

- муколітики, які впливають на реологічні властивості бронхіального секрету (муколітики, мукогідратанти);
- мукокінетики, які прискорюють транспорт слизу (секретомоторики);
- мукорегулятори, які зменшують утворення слизу (секретолітики).

Муколітики розсмоктують мокротиння за рахунок або руйнування мукопротеїнів слизу (пряма дія), або стимуляції серозних клітин бронхів (непряма дія), що сприяє відновленню співвідношення серозного та слизистого компонентів мокротиння. Полегшується відходження мокротиння, відновлюється МЦК (механізм природної санації ДШ, без збільшення об'єму слизу) [3].

Таблиця 1.1

Класифікація мукоактивних засобів

Групи	Механізм дії	Препарати
1	2	3
<i>Пряма дія</i>		
Препарати, які розривають полімери секрету (муколітики)	Тіолітики – похідні цистеїну з вільною тіоловою групою (за рахунок вільної SH-групи розривають дисульфідні зв'язки між глікопротеїнами)	Ацетилцистеїн Цистеїн Метилцистеїн Етилцистеїн Містаброн
	Протеолітичні ферменти (руйнують пептидні зв'язки молекули білка)	Лізоцим Трипсин Хімотрипсин Стрептокіназа Рибонуклеаза Дезоксирибонуклеаза α -Амілаза

Продовження табл. 1.1

1	2	3
<p>Препарати, які сприяють гідратації секрету</p>	<p>Сприяють входженню води у структуру секрету, зокрема шару «золь»</p>	<p>Неорганічний йод Гіпертонічні сольові розчини Вода Солі натрію та калію</p>
<p><i>Непряма дія</i></p>		
<p>Препарати, які регулюють синтез секрету залозистими клітинами (мукорегулятори)</p>	<p>Похідні цистеїну з блокованою тіоловою групою діють на внутрішньоклітинні ферменти, відновлюють фізіологічне співвідношення муцинів і нормалізують бронхіальний секрет</p>	<p>Карбоцистеїн лізинової солі Карбоцистеїн Степронін Летостеїн</p>
<p>Препарати, які змінюють адгезію секрету (поверхнево-активні та розріджу вальні речовини)</p>	<p>Похідні алкалоїдів, які стимулюють альвеолярну адгезію секрету, крім того має місце муколітичний ефект, пов'язаний з деполіаризацією мукопротеїнових та мукополісахаридних волокон</p>	<p>Бромгексин Амброксол</p>

Продовження табл. 1.1

1	2	3
Бронхоройки	<p>Механізм дії ґрунтується на притягуванні води на поверхню секрету (шар «гель») з пом'якшенням його і зниженням адгезії.</p> <p>Леткі бальзами, які діють або шляхом неспецифічного подразнення, або через гіперосмолярність, збільшуючи трансепітеліальну секрецію води</p>	<p>Сорбелол</p> <p>Натрію бікарбонат (місцево)</p> <p>Пінени</p> <p>Терпени</p> <p>Метани</p> <p>Фенольні похідні</p> <p>Ефірні масла</p>
<p>Препарати, які стимулюють бронхолегеневий рефлекс (відхаркувальні мукокінетики)</p>	<p>Посилюють фізіологічну активність миготливого епітелію та перистальтичні рухи бронхіол, сприяючи пересуванню мокротиння з нижніх у верхні відділи дихальних шляхів з наступним виділенням його (ефект добре поєднується з посиленням секреції бронхіальних залоз)</p>	<p>Препарати термопсису, солодки, алтеї та деяких інших лікарських рослин</p> <p>Синупрет</p> <p>Гвайфеназин</p> <p>Хлорид амоніаку</p> <p>Натрію цитрат</p> <p>Натрію бензоат</p> <p>Терпінгідрат</p>

Вдалий вибір препарату для лікування симптому кашлю є основним із пріоритетних завдань респіраторної медицини і запорука успішного комплаєнсу.

1.2 Основні положення фітотерапії та лікування бронхіту фітопрепаратами

Фітотерапія, або лікування лікарськими засобами рослинного походження – один з важливих напрямів терапії, широко вживаний при лікуванні різних захворювань. 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 [56].

Фітотерапія – комплексна наука, що включає відомості про рослину: її хімічний склад, лікарські засоби, способи їх отримання, симптоматику захворювання, діагноз та спосіб його лікування.

Застосування лікарських рослин і препаратів на їх основі протягом тисячоліть підтверджує, що рослина – це цілісний комплекс, що біогенетично сформувався, такий комплекс, що існує в живій клітині, має більшу схожість з людським організмом, ніж окремі хімічні речовини, а тому легше асимілюється й дає менше побічних ефектів [56].

Згідно з визначенням, фітопрепарати – це лікарські засоби, що отримують виключно з рослинної сировини або рослинних субстанцій і застосовують для профілактики та лікування захворювань. Зараз для їх виробництва використовують близько 500 видів лікарських рослин.

Основна фармакологічна дія біологічно активних речовин лікарських рослин полягає в тому, що вони здатні зменшувати тяжкість пошкоджень різних органів і тканин, а в цілому – підвищувати опірність організму шкідливим діям факторів зовнішнього середовища. Дія ліків на основі трав визначається такими активними речовинами, що містяться в різних

частинах рослини: алкалоїдами, глікозидами, дубильними речовинами, ефірними оліями й іншими [56].

Переваги фітотерапії перед іншими методами лікування:

екологічна безпека рослин обумовлює можливість тривалого й безпечного їх застосування;

біологічна спорідненість, що еволюційно склалася, між активними речовинами рослин і фізіологічно активними речовинами організму, рослинна сировина й препарати з неї, як правило, сумісні з синтетичними лікарськими засобами;

полівалентність (різностороння спрямованість дії) рослин, можливість одночасного лікування рослинами основного й супутнього захворювання;

дешевизна й доступність щорік поновлюваної природної сировини;

простота приготування фітопрепаратів у домашніх умовах (для приготування настоек, настоїв і відварів практично не потребують спеціального обладнання);

лікарські рослини найбільш ефективні при функціональних розладах організму, легких формах захворювань, для підвищення лікувального ефекту специфічної терапії, у період підтримуючого лікування;

загальний оздоровлюючий ефект більшості лікарських рослин, що діють комплексно й стимулюють захисні сили організму, таких, що підвищують імунітет [56].

Багатовікова історія й практика фітотерапії вимагає наукового аналізу та осмислення за допомогою сучасних методів дослідження. Як і в будь-якій науці, у фітотерапії немає останньої сторінки. Тому можна лише загалом сформулювати **основні завдання**, що обумовлені теорією та практикою лікування лікарськими рослинами.

1. Порівняльна оцінка ефективності окремих рослин, зборів та схем лікування в порівняльних клінічних дослідженнях. Це вкрай необхідне, але

внаслідок різноманіття рецептур та режимів фітотерапії надзвичайно трудомістке завдання. Вирішення її вимагає багато часу та затрат.

2. Фітохімічне дослідження арсеналу широко застосовуваних лікарських рослин: виділення окремих діючих речовин, їх порівняльна фармакологічна оцінка, встановлення механізмів дії. Якісна та кількісна оцінка їх сумарного ефекту в нативних препаратах окремих рослин і в рекомендованих комбінаціях.

3. Фітохімічне дослідження тих маловивчених рослин, які з різних причин не використовували в традиційній медицині.

4. Виявлення корисних властивостей рослин у тих актуальних напрямках, у яких їх детально не вивчали й не застосовували фітотерапевти [56].

Розв'язання завдань є абсолютно реальним, проте вимагає значних коштів на їх впровадження, використання сучасного та недешевого обладнання і професійних кадрів.

Фітотерапія бронхіту

Бронхіт – гостре запалення слизової оболонки бронхів. Зустрічають як самостійну хворобу або як один з клінічних симптомів при інших патологічних процесах. Залежно від тривалості захворювання розрізняють гострий і хронічний бронхіт.

Тривалість **гострого бронхіту**, як правило, не перевищує 1 місяця. Гострий бронхіт частіше спостерігають у дітей, а також осіб похилого віку у зв'язку з віковими змінами бронхів і зниженням захисних властивостей їх слизової оболонки. До факторів ризику належать переохолодження, порушення носового дихання, хронічні інфекції в носоглотці, імунодефіцитні стани, паління, алкоголізм, забруднення довкілля середовища [56].

Серед збудників гострого бронхіту в половині випадків виділяють вірусну інфекцію: респіраторно-інтерстиціальний вірус, аденовіруси, віруси грипу А і В, риновіруси, коронавіруси. Вірусна інфекція може

супроводжуватись вторинною бактеріальною інфекцією. Частота виявлення бактерій при первинному і вторинному бронхіті різна. Найбільш часто виділяють *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*, *Bordetella pertusis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*. Причинами гострого бронхіту також можуть бути вдихання парів аміаку, хлору, двоокису сірки [56].

Захворювання, як правило, починається гостро й характеризується наявністю симптомів, що обумовлені ураженням верхніх і нижніх дихальних шляхів і симптомів інтоксикації.

Симптоми, які обумовлені ураженням верхніх і нижніх дихальних шляхів, включають кашель – спочатку сухий, а потім з виділенням слизистого або слизисто-гнійного мокротиння, інколи виникає задишка. При аускультатії вислухаються дифузні сухі хрипи. Нерідко спостерігають закладеність носа й патологічні виділення з носа. Інтоксикація виявляється підвищенням температури до 38°C, головним болем, нездужанням [56].

Протікання зазвичай сприятливе, однак у випадку поширення запального процесу на бронхіоли захворювання набуває тривалого характеру [56].

Хронічний бронхіт – прогресуюче захворювання з переважним дифузним ураженням бронхів, яке характеризується морфологічною перебудовою їх стінки й виявляється кашлем з виділенням мокротиння протягом трьох і більше місяців на рік протягом двох і більше років.

Хронічні бронхіти поділяють на:

- простий неускладнений бронхіт;
- обструктивний;
- гнійний.

Для хронічного бронхіту характерне чергування фаз загострення та ремісії.

Під час ремісії у хворих на хронічний бронхіт можна спостерігати сухий або продуктивний кашель, що суттєво не порушує якість життя [56].

При загостренні хворі скаржаться на підсилення кашлю, збільшення кількості мокротиння, змінень характеру мокротиння на гнійне, поява або підсилення ознак бронхоспазму та дихальної недостатності.

Лихоманка не належать до патогномотичних ознак хронічного бронхіту, але не пов'язаний з іншими причинами субфебрилітет може свідчити про загострення захворювання [56].

При об'єктивному дослідженні виявляють подовження видиху, набухання шийних вен, сухі свистячі хрипи.

При гострих бронхітах фітотерапія має допоміжне значення. Активний інфекційно-запальний процес вимагає застосування антибактеріальних препаратів.

При хронічному бронхіті переважають схеми лікування більш тривалі, ніж при гострому. Протикашльові засоби застосовують тільки тоді, коли кашель не виконує захисних функцій, тобто не пов'язаний з наявністю мокротиння в бронхіальному дереві. Основні напрямки фітотерапії бронхіту включають проведення етіотропного, патогенетичного та симптоматичного лікування [56].

Етіотропна фітотерапія.

1. Відновлення захисних бар'єрів верхніх дихальних шляхів: очищення носа, полоскання горла, інгаляції, закапування в ніс лікувальної витяжки (водної або масляної) з протизапальною, антигіпоксичною, стимулюючою регенерацію й місцевий імунітет дією проводиться кожні 2-3 год. в перші дні, потім 3-4 рази на день.

2. Імунокорекція:

а) стимуляція утворення інтерферону (полісахариди рослинного походження: каланхое перисте, підбіл звичайний, подорожник великий, ісландський мох; при нормалізації температури – адаптогени (женьшень, елеутерокок колючий, родіола рожева);

б) активація фагоцитозу й продукції інтерлейкіну I:

- кремнійорганічні сполуки рослин: хвощ польовий, парило звичайне, медуниця лікарська тощо;
- поліфенольні рослинні комплекси: звіробій звичайний, меліса лікарська, череда трироздільна;
- цинковмісні сполуки рослин: види берези, спориш, шавлія лікарська тощо.

3. Боротьба з інфекцією: застосування лікарських рослин з антимікробною, противірусною активністю (цибуля городня, часник городній, алое деревовидне, айр звичайний, нагідки лікарські, м'ята перцева, евкаліпт прутовидний, сосна звичайна, чебрець звичайний, кріп запашний, сухоцвіт багновий, чистотіл великий, шавлія лікарська, гірчиця сарептська, тополя чорна, цитрусові).

4. Вітамінотерапія: нагідки лікарські, обліпіха крушиновидна, горобина звичайна, кропива дводомна, види шипшини, смородина чорна, суниці лісові, первоцвіт весняний [56].

Патогенетична фітотерапія.

Відновлення дренажної функції бронхів:

а) муколітики (алтей лікарський, аніс звичайний, будра плющевидна, бузина чорна, оман високий, дягель лікарський, гісоп лікарський, конюшина лугова, копитняк європейський, льон звичайний, малина звичайна, солодка гола);

б) мукорегулятори: ефірні олії та фітонциди (сосна звичайна, види евкаліпту, шавлія лікарська, м'ята перцева, лаванда вузьколиста, меліса лікарська, ромашка лікарська, чебрець повзучий);

в) відхаркувальні рефлекторної дії (багно звичайне, іпекакуана, істод сибірський, термопсис ланцетовидний).

2. Застосування лікарських рослин з протизапальною активністю (береза бородавчаста, оман високий, звіробій звичайний, нагідки лікарські, підбіл звичайний, ромашка аптечна, шавлія лікарська тощо).

3. Усунення гіпоксії (астрагал шерстистоквітковий, липа серцелиста, перстач прямостоячий, лопух великий, манжетка звичайна, меліса лікарська, синюха блакитна, смородина чорна, ісландський мох (цетрарія ісландська), шавлія лікарська).

4. Дезінтоксикаційна терапія (розторопша плямиста, чай китайський, алое деревовидне, липа серцелиста) [56].

Симптоматична фітотерапія.

1. Жарознижувальні засоби (липа серцевидна, ромашка аптечна, малина звичайна, волошка синя).

2. Кардіотонічні засоби (види глоду, горицвіт весняний).

3. Нормалізація сну: фітозасоби з седативно-снодійного дією (валеріана лікарська, буркун лікарський, м'ята перцева, фіалка триколірна, лаванда вузьколиста, череда трироздільна, півонія незвичайна, хміль звичайний) [56].

1.3 Перспективи використання ефірних олій для розробки лікарських засобів

Ефірні олії у складі фітопрепаратів фізіологічно включаються у біохімічні процеси організму людини та ефективно лікують багато поширених серед населення хвороб, таких як суглобовий та м'язовий біль, нежить, метеоризм, зубний біль, сечокам'яну хворобу у складі комбінованої терапії, захворювання бронхів і легень, горла тощо [20, 21].

У народній медицині України знайшли широке використання наступні ефірні олії: анісова, апельсинова, базилікова, олія бергамоту та гвоздики, грейпфрутова, олія кардамону та герані, корична, трояндова, олія коріандру та лавру, мандаринова, олія лимону та ялівцю, мускатна, олія м'яти перцевої та кмину, олія неролі та пачулі, олія розмарину та кропу, евкالیптова, ялицева, часникова, олія чайного дерева. Перелічені олії використовуються в народній медицині у вигляді інгаляцій, настоїв,

відварів, екстрактів, полоскань, компресів, втирань, масажу та ван, в аромолампах як бактерицидні, антисептичні, фунгістатичні, протизапальні, спазмолітичні, відхаркувальні, вітрогінні, діуретичні, антигельмінтні, седативні, нефролітичні, фітонцидні, антиоксидантні, імуностимулюючі засоби, як ароматичні гіркоти для поліпшення травлення. Наприклад, анісова олія в народній медицині популярна як засіб для масажу при шлунково-кишкових розладах на нервовому ґрунті і для інгаляцій при бронхіті. Апельсинова олія використовується для масажу при целюліті, для полоскань при лікуванні та профілактиці запальних захворювань порожнини рота. Олію м'яти перцевої в народній медицині використовують зовнішньо при люмбаго, оперізуючому лишаї, укусах комах. Найбільш улюблені і популярні в народній медицині ефірні олії фенхелю та кропу. Перелік олій, що використовуються в народній медицині навіть ширший, ніж у традиційній.

Спільними для народної та традиційної медицини є ефірна олії м'яти, фенхелю, евкаліпту, лимону, неролі, троянди, апельсину, анісу, гвоздики, коріандру, ялівцю, кмину. На ринку парафармацевтичної продукції України ефірні олії представлені фірмою «Ароматика». В асортименті фірми «Ароматика» 63 найменування різноманітних ефірних олій та велика кількість фітокомпозицій, які успішно використовуються в народній медицині [22].

З метою виявлення перспектив для розробки нових ЛЗ проведено вивчення стану українського ринку лікарських препаратів (ЛП) з ЕО та їх лікарських форм [18]. Результати досліджень наведені у табл. 1.2.

Як видно з даних табл. 1.2, найширше асортимент представлений мазями (35%), краплями (25%) та таблетками (18%), по 6% сегменту ринку займають капсули, сиропи та аерозолі. Інші лікарські форми займають 4% фармацевтичного ринку України.

Лікарські форми фітопрепаратів з ефірними оліями, представлені на фармацевтичному ринку України

№ з/п	Найменування лікарської форми	Питома вага, %
1	Капсули	6
2	Сиропи	6
3	Мазі	35
4	Краплі	25
5	Таблетки	18
6	Аерозолі	6
7	Інші лікарські форми	4

У результаті проведеного якісного та кількісного дослідження асортименту ЛП з ефірними оліями на фармацевтичному ринку України виявлено, що існує близько 26 різних видів ЕО, які активно використовуються у лікарських засобах. Якісний склад даних ефірних олій відображено на діаграмі (рис. 1.1) [18].

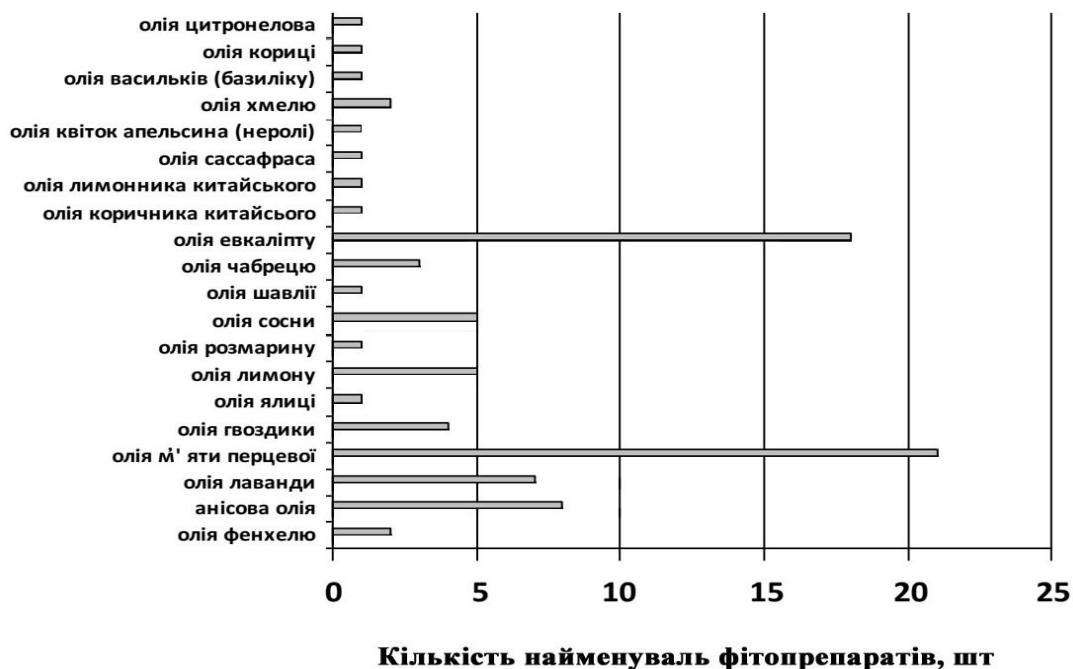


Рисунок 1.1 Якісний та кількісний склад ефірних олій у складі фітопрепаратів, зареєстрованих в Україні

Найбільш поширеними на фармацевтичному ринку ЛП є ЕО м'яти перцевої, евкаліпту, лаванди та анісу.

Державна фармакопея України 2.0 містить монографії на компоненти ефірних олій (ментол рацемічний, камфора рацемічна, тимол), власне ефірні олії (анісову та гвоздичну олію, евкаліптову олію, олію коричника китайського та олію кори коричника цейлонського, олію листя коричника цейлонського, лавандову та лимонну олію, розмаринову та цитронелову олію, олію чайного дерева) та загальні монографії на ефірні олії [24].

1.4 Обґрунтування використання хвойних рослин в якості сировини для розробки лікарських препаратів

В умовах сьогодення, коли невпинно посилюється дія негативних антропогенних факторів (незадовільна екологічна ситуація, недостатнє і неповноцінне харчування та ін.), проблема збереження метаболічного гомеостазу організму людини з метою забезпечення ефективної життєздатності є особливо актуальною [1, 2].

Останнім часом система захисту людини, яка базувалась на вакцинації та використанні антибіотиків, повільно, але впевнено втрачає ефективність [3]. Все частіше появляються штами мікроорганізмів з множинною антибіотикорезистентністю, яка формується за короткий період навіть до нових антибактеріальних препаратів [4, 5]. Широке застосування антибіотиків призводить також до виникнення багатьох побічних негативних ефектів [6, 7]. Оскільки ера антибіотикотерапії все помітніше втрачає свої позиції, цілеспрямований пошук природних біологічно активних субстанцій з доступної рослинної сировини, вивчення їх фізико-хімічних та фармакологічних характеристик є головним напрямком сучасної фармакології [8, 9, 10, 11, 12, 13].

Особливої уваги заслуговують дослідження щодо розробки фітопрепаратів з хвойних рослин, діючими речовинами яких є, передовсім, зелені пігменти і флавоноїди [14, 15, 16, 17]. В Україні ялиця займає 2 млн. 241 тис. га. На даний час економічно доступні резерви цієї сировини в нашій державі використовуються далеко не в повному обсязі. У сучасній медицині препарати з ялиці широко застосовуються завдяки антимікробній [18, 19], бактеріостатичній [20], протизапальній [21, 22], регенеруючій [10, 23] дії.

Аналіз даних літератури дає підставу стверджувати, що з огляду на складне екологічне становище в Україні, цілеспрямований пошук природних біологічно активних субстанцій з доступної екологічно безпечної рослинної сировини є актуальною проблемою. Особливої уваги заслуговують дослідження щодо розробки фітопрепаратів з хвойних рослин, діючими речовинами яких є, передовсім, зелені пігменти і флавоноїди. Ялиця – одна з найдавніших лікарських рослин, характерна для нашої кліматичної зони, хвою якої у свіжому вигляді можна переробляти упродовж цілого року. На даний час економічно доступні резерви цієї сировини в нашій державі використовуються далеко не в повному обсязі.

Таким чином, вищенаведене свідчить про увагу дослідників до вивчення можливостей використання активних субстанцій ялиці у вигляді густого екстракту і ефірної олії з метою створення нових лікарських препаратів різної спрямованості дії.

Висновки до розділу 1

1. Щороку діагностують 1-1,5 млн нових випадків неспецифічних захворювань легень. Гострі та хронічні захворювання дихальних шляхів майже завжди супроводжуються симптомом кашлю, тому для їх лікування широко застосовуються відхаркувальні препарати. Як такі препарати, що

стимулюють процес відхаркування, широко застосовуються лікарські засоби, одержані з рослинної сировини. Ряд препаратів рефлекторної дії мають частковий резорбтивний ефект: ефірні олії та інші речовини, що входять до їх складу, вивільняються через дихальні шляхи та викликають посилення секреції та розрідження мокроти.

2. Ефірні олії лікарських рослин широко застосовуються для лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій, оскільки вони поряд з антибактеріальними, антивірусними, мікосептичними властивостями мають імуномодельючий вплив на Т- та В-лімфоцити, а також протикашльову, відхаркувальну, протитзапальну дію. Дослідження та розширення асортименту лікарських засобів з ефірними оліями є актуальним завданням медицини та фармації.

3. Однією з широко відомих ефіроолійних рослин є ялиця сибірська, багатство хімічного складу біологічно активних речовин якої зумовлює її застосування у виробництві фітопрепаратів різного терапевтичного напрямку.

РОЗДІЛ 2

АНАЛІЗ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ВІДХАРКУВАЛЬНОЇ ДІЇ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дослідження асортименту відхаркувальних фітопрепаратів для лікування кашлю при простудних захворюваннях

Кашель – один з найпоширеніших симптомів, з яким пацієнти звертаються за медичною допомогою до лікарів первинної медичної допомоги та пульмонологів [1]. Статистичні дослідження, проведені в Австралії та Сполучених Штатах Америки, також показують, що кашель є однією з найбільш поширених скарг, з якою пацієнти різного віку звертаються до лікарів в амбулаторних умовах. Опитування в Японії та Великій Британії свідчать, що поширеність хронічного кашлю серед населення становить 10,2% і 12% відповідно [2]. Даних щодо поширення кашлю серед населення України немає через те, що кашель – це симптом, який може бути присутнім при багатьох захворюваннях. В більшості випадків кашель пов'язаний з гострими респіраторними інфекціями (застудою) [3, 4]. Важливим патогенетичним механізмом, який призводить до порушення прохідності дихальних шляхів, є утворення в'язкого мокротиння. Для його розрідження і видалення використовуються відхаркувальні лікарські препарати, які впливають на очищення трахеобронхіального дерева від скупчення бронхіального секрету, слизу і гною [5].

Загальноприйняті статистичні та маркетингові дослідження паперових та електронних джерел інформації щодо ЛЗ даної фармакологічної групи. Аналіз асортименту ЛЗ проводили за Державним реєстром ЛЗ [18] та інтернет-ресурсами «GeoArteka» [57], «Tabletki.ua» [58].

Згідно з даними Державного реєстру ЛЗ України станом на січень 2022 р. група відхаркувальних ЛЗ рослинного походження налічує 90 торгових назв.

Відповідно до АТС класифікації, проаналізовані ЛЗ рослинного походження, які використовуються як відхаркувальні, належать до головної терапевтичної групи R05 «Засоби, що застосовуються у разі кашлю та застудних захворювань», і підгрупи R05C A «Відхаркувальні засоби». За видом лікарської рослинної сировини вони розділені на 15 підгруп (рис. 2.1) [18, 57, 58].

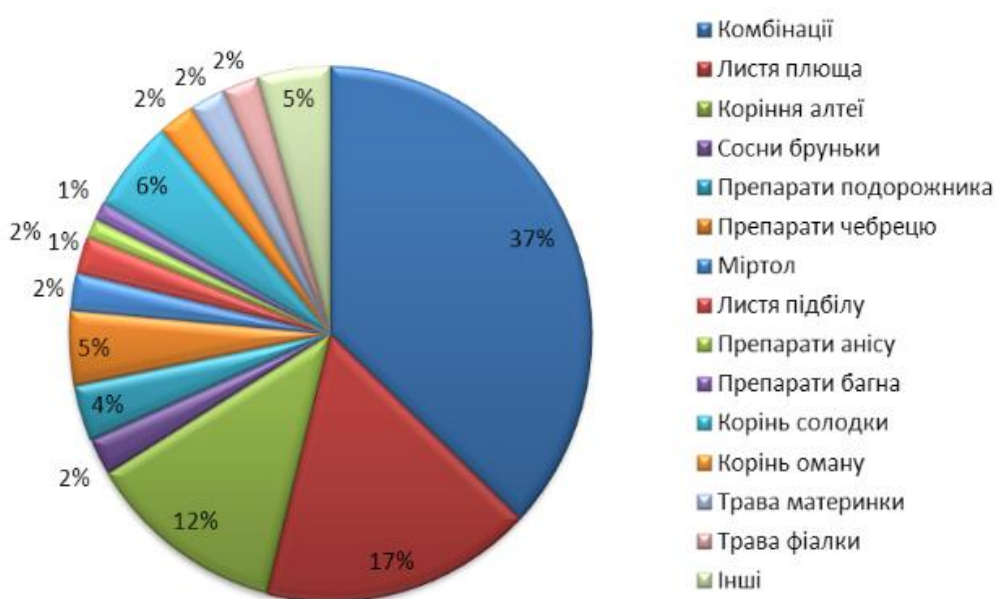


Рисунок 2.1 Розподіл рослинних відхаркувальних ЛЗ за видом лікарської сировини згідно з АТС класифікацією.

Фітопрепарати, до складу яких входить декілька діючих фітосубстанцій, належать до R05C A10 «Комбінації», які займають найбільшу частку, що становить 37%, та налічують 34 торгових назв.

Було проведено аналіз зареєстрованих відхаркувальних ЛЗ за ЛФ (рис. 2.2).

З даних рисунка 2.2 видно, що сиропи (13 торгових назв) є найбільш популярною ЛФ серед комплексних ЛЗ. Варто зазначити, що дана ЛФ однаковою мірою є формою вибору як зарубіжних виробників, так і

вітчизняних. Вітчизняні виробники пропонують наступні ЛЗ: Алтемікс бронхо (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»), Пертусин у формі сиропу випускають 3 виробники: ПАТ «Галичфарм» Корпорація «Артеріум», ТОВ «Тернофарм», ПрАТ «Фітофарм»), Сироп подорожника (ТОВ «Тернофарм»), Фітобронхол (Прат «Ліктрави»). До закордонних ЛЗ у формі сиропів належать: Гербіон сироп первоцвіту і Гербіон сироп подорожника (KRKA д.д., Ново место, Словенія), Доктор кашель (Людін Лімітед, Індія), Евкабал (Фарма Вернігероде ГмбХ, Німеччина), Сироп від кашлю з подорожником і мати-й-мачухою (Херкель Б.В., Нідерланди), Стоптусин фіто (Тева ЧехІндастріз с.р.о., Чеська Республіка), Тусавіт (Фармацеутіше фабрік Монтавіт ГмбХ, Австрія) [18, 57, 58].

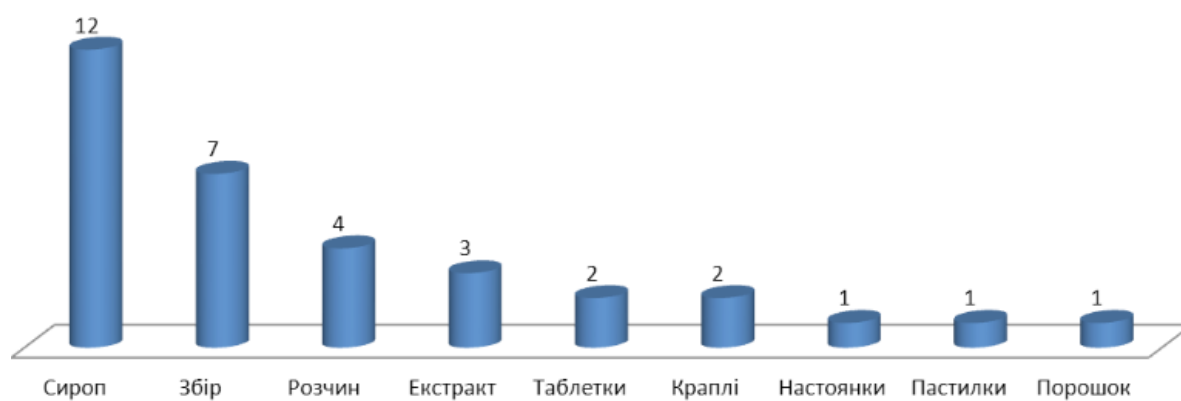


Рисунок 2.2 Розподіл комбінованих відхаркувальних рослинних ЛЗ за видом ЛФ

ЛЗ у формі зборів представлені 7 позиціями і вони є лише вітчизняного виробництва (ПАТ «Лубнифарм», ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «ЕЙМ», ПрАТ «Віола», ПрАТ «Ліктрави»); зарубіжні виробники не пропонують зборів даної фармакологічної групи.

До розчинів відносяться чотири ЛЗ: Бронхостоп (Квізда Фарма ГмбХ, Австрія), Парален (Ей. Наттерманн енд Сайі ГмбХ, Німеччина), Пертусин (Комунальне підприємство «Луганська обласна «Фармація»), Грудні краплі від кашлю (ТОВ «Тернофарм»). ЛЗ в формі екстракту

випускаються компаніями ПАТ «Фармак» (Пектолван фіто ісландський мох, Пектолван фіто) та ПрАТ «Віола» (Пертусин) [18, 57, 58].

До таблетованих ЛЗ відносяться Мукалтин® Форте (ПАТ «Галичфарм» Корпорація «Артеріум») та Евкалипт-М (Херкель Б.В., Нідерланди). Краплі випускають Др. Тайсс Натурварен ГмбХ, Німеччина (Бронхо Тайсс) та Нашатирно-анісові краплі (ТОВ «Тернофарм»).

При цьому зареєстрований лише один ЛЗ у формі настойки Бронхофіт (ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «ЕЙМ»), один у вигляді порошку для приготування мікстури Аріда® Суха мікстура від кашлю для дітей (ТОВ «Тернофарм») та один – у формі пастилок Евкалипт М (Херкель Б.В., Нідерланди) [18, 57, 58].

Всі наступні підгрупи – це монопрепарати рослинного походження. Вони представлені 56 торговими назвами, що становить 63% від загальної кількості ЛЗ.

Підгрупа, яка займає 17 % та налічує 15 ЛЗ, є R05C A12 «Листя плюща». Особливостями підгрупи є те, що 12 ТН (80 %) є закордонного виробництва, здебільшого у формі сиропу та крапель. Вітчизняні виробники пропонують три ЛЗ: Пектолван плющ сироп і Плюфоркаф у формі капсул виробництва ПАТ «Фармак» та Гедерин «ТОВ «ДКП Фармацевтична фабрика» [18, 57, 58].

До підгрупи R05CA05 «Корені алтеї» входить 11 монопрепаратів, здебільшого у формах таблеток та сиропу, що складає 12% зареєстрованих відхаркувальних ЛЗ. Особливостями даної групи є те, що всі ЛЗ виробляються в Україні. Лідерами серед виробників є ПАТ «Галичфарм» Корпорація «Артеріум» – 4 торгових назви, ТОВ «Тернофарм» – 2. В даній групі переважають таблетки (6 торгових назв), 4 ЛЗ у формі сиропу та один збір [18, 57, 58].

ЛЗ підгрупи R05C A23** «Корінь солодки» у формі сиропу (4 торгових назви) та збір (одна торгова назва), що складає 6%, які представлені лише вітчизняними виробниками.

Підгрупа R05C A18** «Препарати чебрецю» представлена 4 торговими назвами (4%): Бронхостоп в формі пастилок (Квізда Фарма ГмбХ, Австрія), Парален у формі сиропу (Ей. Наттерманн енд Сайі ГмбХ, Німеччина) і пастилок (Санофі-Авентіс Сп. з о.о., Польща) та Чебрецю трава (ПрАТ «Ліктрави»).

R05CA50** «Інші підгрупа», до якої входять 5 ЛЗ (5%): Антитусин таблетки (ТОВ «Тернофарм»), Геделікс капсули (Кревель Мойзельбах ГмбХ, Німеччина), Мукалтин форте з вітаміном С таблетки (ПАТ «Галичфарм» Корпорація «Артеріум»), Тавіпек капсули (Фармацеутише фабрік Монтавіт ГмбХ, Австрія), Сироп подорожника на основі подорожника ланцетелистого і мальви лісової (КРКА д.д., Ново место, Словенія) [18, 57, 58].

R05CA17** «Препарати подорожника» представлена 3 торговими назвами (3%): Подорожника великого листя (ПрАТ «Ліктрави», ПрАТ «Віола») та Сироп від кашлю Др. Тайсса (Др. Тайсс Натурварен ГмбХ, Німеччина).

Двома ЛЗ, що складає 2%, представлені підгрупи: R05C A15** «Сосни бруньки» (Сосни бруньки, ПрАТ «Віола», ПрАТ «Ліктрави»), R05C A19 Міртол (Гело- миртол форте, Геломиртол Г. Поль-Боскамп ГмбХ & Ко. КГ. Німеччина), R05C A20** «Листя підбілу» (Мати-й-мачухи листя, ПрАТ «Віола», ПрАТ «Ліктрави»), R05C A24** «Корінь оману», (Оману кореневища з коренями, ПрАТ «Віола», ПрАТ «Ліктрави») R05C A25** «Трава материнки» (Материнки трава, ПрАТ «Віола», ПрАТ «Ліктрави»), R05C A26** «Трава фіалки» (Фіалки трава, ПрАТ «Віола», ПрАТ «Ліктрави»). Одним ЛЗ представлені кожна підгрупа R05CA21** «Препарати анісу» (Капсули з анісовою олією, Др. Тайсс Натурварен ГмбХ, Німеччина) і R05CA22** «Багно звичайне» (Багна звичайного пагони, ПрАТ «Віола») кожна [18, 57, 58].

Аналізуючи стан реєстрації відхаркувальних ЛЗ встановлено, що ЛЗ вітчизняного виробництва займають 64%, що налічує 57 торгових назв (рис. 2.3) [18, 57, 58].

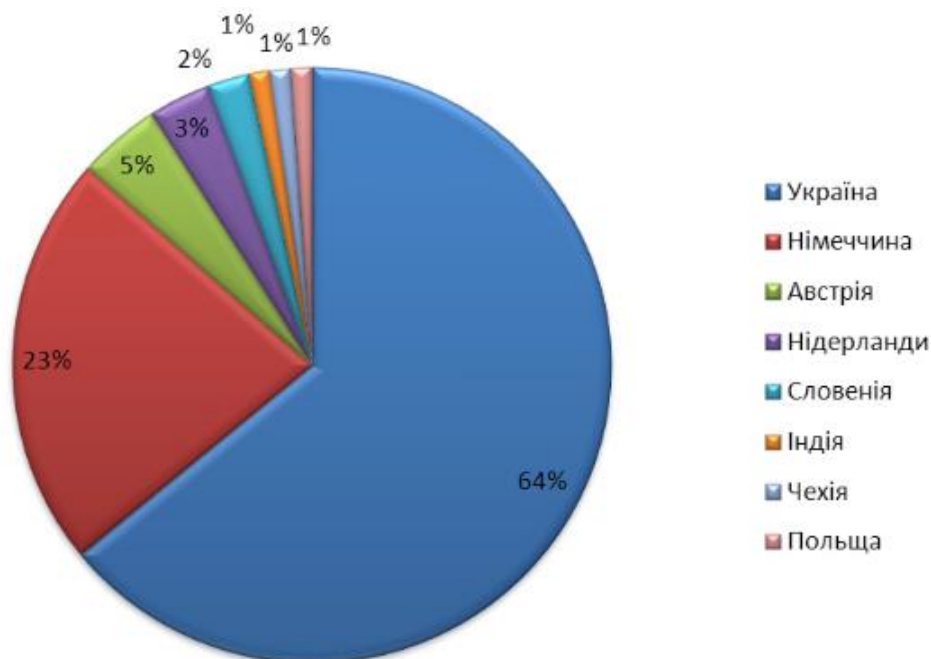


Рисунок 2.3 Розподіл відхаркувальних рослинних ЛЗ за країною виробником

Зарубіжні ЛЗ займають 36%, серед них значну частку, а саме 23%, становлять ЛЗ виробництва Німеччини. Решта ЛЗ різних закордонних виробників розподілені таким чином: чотири ЛЗ (5%) виробництва Австрії, Нідерландів – 3 (3%), Словенії – три ЛЗ (3%), Індії, Чехії і Польщі по одній торговій назві, що становить 1%.

Варто зазначити, що в 2017 р. аналіз ЛЗ терапевтичної підгрупи R05C A (відхаркувальні засоби) за країнами виробниками проводився науковцями Національного фармацевтичного університету і було встановлено, що співвідношення ЛЗ вітчизняних компаній-виробників до іноземних становило на той час 79,2% до 20,8% [9]. На сьогодні це співвідношення змінилося – 64% до 36%, що говорить про тенденцію до зменшення частки зареєстрованих в Україні відхаркувальних ЛЗ вітчизняного виробництва [18, 57, 58].

Дані діаграми підтверджують, що серед усіх ЛФ позиції лідерів зареєстрованих відхаркувальних ЛЗ займають сиропи – 36 %, на другому місці стоять збори на основі ЛРС – 26%, третю позицію займають таблетки – 12%.

Розчини та капсули займають по 7% кожна ЛФ, краплі 6%, 4% – пастилки, 1% настоянки та порошки (рис. 2.4) [18, 57, 58].

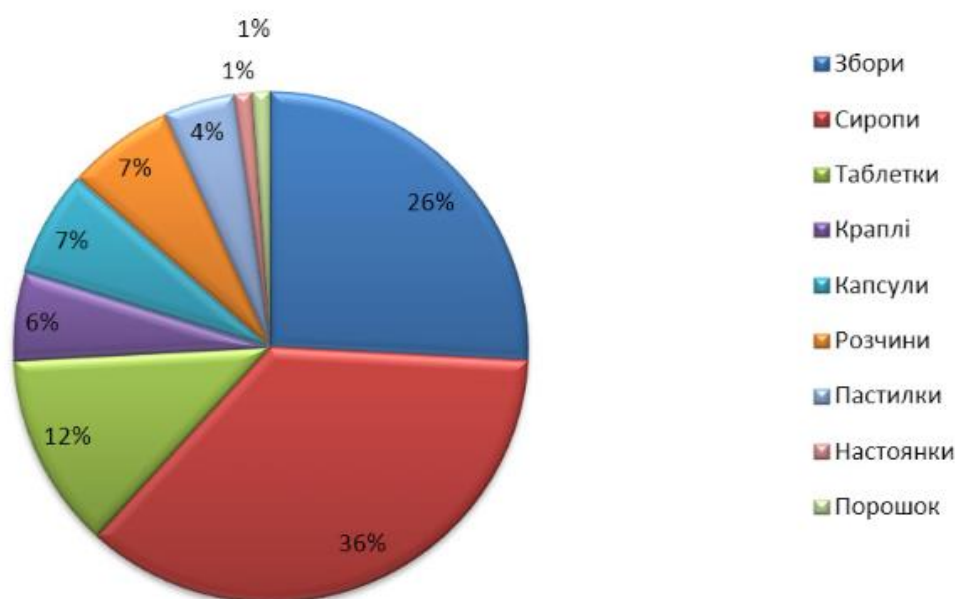


Рисунок 2.4 Розподіл відхаркувальних фітопрепаратів за ЛФ

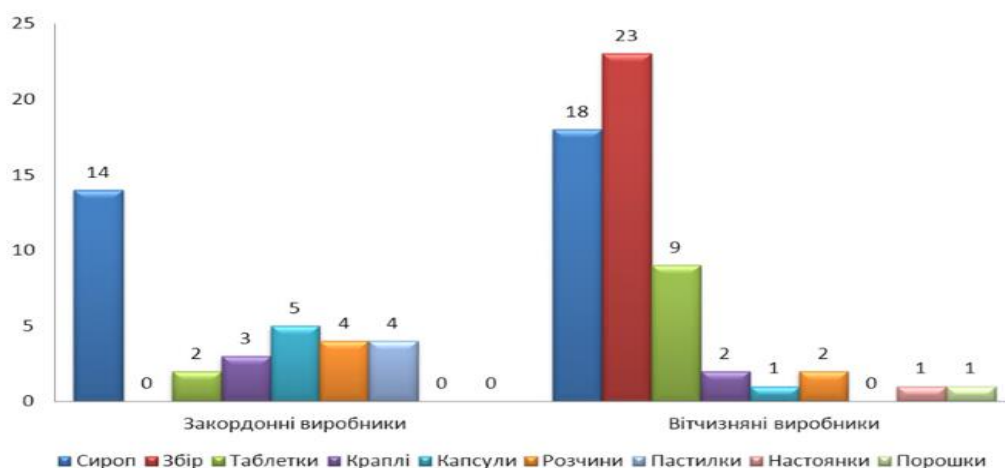


Рисунок 2.5 Розподіл відхаркувальних ЛЗ вітчизняних та зарубіжних виробників за ЛФ

З аналізу стану реєстрації відхаркувальних ЛЗ можна чітко побачити різницю між ЛФ, яким надають перевагу вітчизняні і зарубіжні виробники.

Значну перевагу закордонні виробники надають сиропам, у відсотковому співвідношенні (44%) вони є беззаперечними лідерами. Майже однакові позиції займають капсули (16%), розчини та пастилки (13%). Краплі (9%) та таблетки (6%) значно поступаються іншим ЛФ [18, 57, 58].

З даних рисунка 2.5 видно, що вітчизняні виробники надають перевагу таким ЛФ, які вже не зустрічаються за кордоном – збори, настойки, порошки. Особливо слід вказати на велику кількість зборів (23 торгових назви), вони займають першу позицію серед ЛФ вітчизняних виробників, що становить 40%. Значну частку займають сиропи 32% та таблетки 16%. Серед українських виробників не користуються популярністю капсули (2%) та пастилки (відсутні), в той час як зарубіжні виробники надають їм перевагу, вони є альтернативою таблеткам. Краплі та розчини майже однаково представлені як зарубіжними, так і вітчизняними виробниками [18, 57, 58].

2.2 Об'єкти дослідження

При виконанні практичної частини роботи, присвяченій обґрунтуванню складу та технології виробництва капсул, об'єктами дослідження слугували активні фармацевтичні інгредієнти, допоміжні речовини, суміші для інкапсулювання та готові тверді желатинові капсули.

Ялиця сибірська (*Abies sibirica Ledeb*, род Соснові – *Pinaceae*) – вічнозелене хвойне дерево з пірамідально-конусоподібною кроною Хвоя (листки) дуже запашна, лінійна, плоска, м'яка, 15-30 мм завд. і 1-1,25 мм завш. Хвоїнки (листки) поодинокі, розміщені дуже густо, дворядно, зверху темно-зелені, зісподу з двома білуватими смужками чоловічі шишечки поодинокі, пазушні, розміщені у верхній частині торішніх пагонів найвищих гілок Жіночі шишечки розміщені в нижній частині торішніх пагонів, складаються з численних зеленуватих або червонуватих насінних і покривних лусок, нестигли шишки буро-червоні, стиглі – ясно-коричневі,

прямостоячі, яйцеподібно-циліндричні, 5-9 см завд. і 2-5 см завв.; після досягання розсипаються [22, 26].

Росте на півночі Європи та у Північній Америці; в Україні поширена в Карпатах.

Пагони ялиці містять ефірну олію (2,5-3%), головними компонентами якої є борнілацетат (30-60%), бісаболен, дипентен, феландрен борнеол, камфен, α -, β -пінен, а також смоли.

Густий екстракт ялиці сибірської – екстракт являє густу, в'язку масу, яка не виливається з тари, а розтягується у нитки і знову зливається в суцільну масу із специфічним запахом. Вміст флавоноїдів становить $2,70 \pm 0,02\%$ [22, 26].

Ефірна олія ялиці сибірської (торгової марки «Ароматика») – летка, рухома рідина зеленого кольору з приємним специфічним запахом, головним компонентом хімічного складу якої є терпен пінен, що зустрічається лише у сосні та евкаліпті і має антисептичні, протизапальні та спазмолітичні властивості.

Мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) – очищена, частково деполімеризована целюлоза. Білий, без смаку і запаху кристалічний порошок, який широко застосовують, головним чином, як дезінтегрант (5–15%) або зв'язувальну речовину/наповнювач (20–90%) у складі твердих лікарських форм при вологій грануляції та прямому пресуванні [41, 42]. У дослідженнях використовували МКЦ двох марок: Avicel PH-101 та Avicel PH-102 [22, 26].

Лактози моногідрат – кристалічний порошок без запаху, слабо солодкий на смак, розчинний у воді, широко використовується як наповнювач у виробництві таблеток, капсул, пелет [42-44].

Prosolv HD 90 SMCC – мікрокристалічна целюлоза співоброблена шляхом розпилювального висушування із кремнію діоксидом колоїдним у співвідношенні 98 : 2. Являє собою білий або майже білий порошок без

запаху, нерозчинна, але може диспергуватися у воді. Використовується як наповнювач з покращеною сипучістю.

Крохмаль картопляний – білий порошок, який має набухаючі, гідрофілізуючі та капіляроутворюючі властивості. Найчастіше використовується як наповнювач або зв'язувальна речовина [42, 43].

Полівінілпіролідон (ПВП) є полімерною сполукою вінілпіролідону. За фізичними параметрами є білим кристалічним порошком, який розчиняється і у воді, і у спирті. Має високу адгезивну здатність, через що у виробництві твердих лікарських форм застосовується як зв'язувальна речовина як у сухому вигляді, так і складі гранульованої рідини [42, 43].

Метилцелюлоза (МЦ) – білий порошок, нерозчинний у гарячій воді та розчинний у холодній воді з утворенням колоїдного розчину. У виробництві твердих лікарських форм розчини використовуються як зв'язувальна речовина при проведенні вологого гранулювання [42, 43].

Гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) – білий порошок без смаку та запаху, розчинний у холодній воді та водних розчинах деяких неорганічних сполук. Характеризується високою хімічною інертністю та стійкістю до мікробної деградації. У виробництві твердих лікарських форм застосовується як зв'язувальний агент. Розчиняється у воді у будь-яких пропорціях з утворенням прозорої рідини різної в'язкості, залежно від типу ГПМЦ [42, 43].

Натрію кроскармелоза – натрієва сіль поперечно-зшитого частково О-карбоксі-метильованої целюлози. Являє собою білий або сірувато-білий порошок, практично нерозчинний в ацетоні, у безводному етанолі і толуолі. Використовується у виробництві таблеток та капсул як дезінтегрант.

Натрію карбоксиметилкрохмаль – натрієва сіль О-карбоксиметильованого картопляного крохмалю. Білий дрібнодисперсний порошок, дуже гігроскопічний у воді утворює напівпрозору суспензію. Використовується у виробництві таблеток та капсул як дезінтегрант.

Кросповідон – поперечно-зшитий гомополімер 1-етенілпіролідін-2-ону. Гігроскопічний, білий порошок практично нерозчинний у воді та у 96% етанолі. Завдяки відмінній здатності до набухання у воді, кросповідон використовується як дезінтегрант для одержання таблеток чи капсул вологого і сухого гранулювання. Висока капілярна активність [42, 43].

Кальцію стеарат – типова антифрикційна речовина у виробництві таблеток та твердих капсул, яка використовується з метою поліпшення сипучості. Білий або майже білий кристалічний порошок, практично не розчинний у воді та етанолі [42, 43].

Тальк – очищений, гідратований силікат магнію. Дрібний білий або сірувато-білий без запаху і смаку кристалічний лускоподібний порошок, м'який, жирний і ковзкий на дотик. Використовується при виробництві таблеток та капсул як ковзна речовина [42, 43].

Магнію алюмометасилікат – носій-адсорбент ефірної олії для переведення її у порошкоподібний стан. Являє собою майже білий порошок або лусочки; у воді практично нерозчинний, але набухає, утворюючи колоїдну дисперсію. У дослідженнях використовували магнію алюмометасилікат двох марок: Neusilin UFL2 та Neusilin US2.

Кремнію діоксид колоїдний (аеросил) – білий легкий аморфний порошок, практично нерозчинний у воді; розчиняється у гарячих розчинах лугів. У виробництві таблеток використовується у концентрації 0,1-0,5% як ковзна речовина та дезінтегрант (0,1-2,0%). Крім того, аеросил має добрі адсорбційні властивості, поглинає від 15 до 60% різних рідин залежно від їх природи, не змінюючи зовнішнього вигляду і сипкості порошку [42, 43].

Вода очищена – безбарвна, прозора рідина без запаху і смаку, рН 5,0-7,0 (потенціометрично) [42].

2.3 Методи дослідження

Визначення фармакотехнологічних характеристик порошків порошкоподібних та гранульованих сумішей для інкапсулювання проводили за наступними показниками: вологовміст, фракційний склад, насипна густина, сипучість.

Вологовміст визначали як втрату у масі (виражену у відсотках) при висушуванні на експрес-вологомірі ВТ-500. При цьому фіксували масу висушеного матеріалу (w), а вміст води визначали за формулою (2.1):

$$w = \frac{G_{\text{ВОЛ}} - G_{\text{СУХ}}}{G_{\text{ВОЛ}}} \times 100\% , \quad (2.1)$$

де $G_{\text{ВОЛ}}$ – маса матеріалу до висушування, г; $G_{\text{СУХ}}$ – маса висушеного матеріалу, г.

Фракційний склад визначали за методикою, наведеною у статті ДФУ, п. 2.9.38 [44], шляхом струшування набору сит. Кожне сито зважували з точністю до 0,1 г. На поверхню сита з найбільшими отворами поміщали точно зважену кількість випробовуваного зразка і закривали кришкою. Набір сит струшували протягом 5 хв, потім обережно знімали і зважували окремо кожне сито і так само визначали масу матеріалу у збірнику. Після завершення аналізу перераховували усі маси матеріалу (загальні втрати не мають перевищувати 5 % від початкової маси випробовуваного зразка).

Визначення насипної густини вільно насипаного матеріалу проводили за методикою, наведеною у статті ДФУ, п. 2.9.34 [44], користуючись градуйованим циліндром місткістю 250 мл (ціна поділки – 2 мл).

Сипучість. Для визначення сипучості користувалися лійкою з діаметром вихідного отвору $15 \pm 0,01$ мм. Відкривали вихідний отвір і визначали час, необхідний для повного витікання зразка із лійки. Якщо наважка випробовуваного матеріалу не висипалася рівномірно з лійки сипучість встановлювали з використанням приладу ВП-12А, який являє

собою лійку віброприладом, що забезпечує амплітуду коливання від 0,04 мм до 0,1 мм при частоті 50 Гц. Наважку випробовуваного матеріалу поміщали без ущільнення у лійку, яка була на той момент зачинена заслінкою знизу, та піддавали вібрації 20 с. Потім визначали час початку і кінця висипання з лійки зразка. Сипучість виражали у секундах, віднесених до 100 г зразка.

Кут природного укосу – непряма величина швидкості витікання порошку. Для його визначення брали точну наважку порошку з точністю 0,01 г і засипали у лійку приладу ВП-12А. Вмикали вібратор і відкривали заслінку, даючи можливість висипатися порошку. Після цього підводили кутомір і за його шкалою визначали кут, що утворився між конусом та площиною поверхні.

Середня маса вмісту капсул та відхилення від неї. Зважували нерозпаковану капсулу. Потім розпаковували капсулу, видаляли якомога повніше її вміст і зважували оболонку. За різницею зважувань розраховували масу вмісту капсули. Повторювали процедуру з іншими 19 капсулами [44].

Розпадання капсул. Тест на розпадання наповнених капсул проводили з використанням приладу з кошиком. Середовище розпадання – вода очищена; об'єм середовища розчинення – 800 мл; температура рідини $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Препарат витримав випробування, якщо всі капсули розпалися за 30 хв, на поверхні можуть залишатися фрагменти желатинової оболонки капсули [44].

Розчинення. Тест розчинення проводили відповідно до методики ДФУ, п. 2.9.3 [44], використовуючи прилад із кошиком, що обертається. Середовище розчинення – вода очищена з температурою $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Через 45 хв від початку тесту проводили спектрофотометричне визначення кількості БАР густого екстракту сосни, що перейшли у розчин.

Висновки до розділу 2

1. Згідно з даними Державного реєстру ЛЗ України, станом на січень 2020 року, група відхаркувальних ЛЗ рослинного походження, що належать до групи R05 «Засоби, що застосовуються у разі кашлю та застудних захворювань», R05CA «Відхаркувальні засоби», налічує 90 торгових назв.

2. Аналіз стану реєстрації рослинних відхаркувальних ЛЗ показав, що позиції лідерів займають групи комбіновані ЛЗ, частка яких становить 37%. Серед усіх ЛФ сиропи займають 36% від загальної кількості як комбінованих, так і монопрепаратів даної групи, частка зборів становить 26% і вони представлені лише вітчизняними виробниками. Відхаркувальні ЛЗ у формі таблеток займають третє місце серед вітчизняних ЛЗ та їх частка серед зареєстрованих в Україні ЛЗ становить 12%. Тому розробка ЛЗ даної групи у формі капсул буде перспективною, так як спрямована на вирішення в Україні проблеми імпортозаміщення.

3. Наведено характеристику активних фармацевтичних інгредієнтів (густого екстракту і ефірної олії ялиці сибірської) та допоміжних речовин, що використовувались у складах експериментальних зразків капсульної маси для наповнення твердих желатинових капсул. Обґрунтовано вибір загальноприйнятих методів та методик для проведення фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати якість дослідних зразків та готового лікарського засобу.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ ТА ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ЯЛИЦІ СИБІРСЬКОЇ

3.1 Деякі аспекти створення лікарських засобів з екстрактами та ефірними оліями у формі твердих капсул

Лікарські препарати рослинного походження, частка яких складає більше третини ліків, що застосовуються у світі, в ряді випадків є особливими і замінити їх синтетичними неможливо, як з огляду складності структури, так і з того, що рослини містять складний комплекс БАР, відтворити який синтетичним шляхом практично неможливо. Важливим сучасним напрямком створення ЛП рослинного походження є розробка складів і технології комбінованих ЛЗ з екстрактами та ефірними оліями. Окреме додаткове введення ефірних олій до складу комбінованих ЛЗ з екстрактами об'єктивно є необхідним для підсилення фармакологічної ефективності використаних екстрактів, потенціювання чи сумування активності. Густі і, особливо, сухі екстракти, на виготовлення яких, у даний час орієнтується фітохімічне виробництво, виходячи, як з економічних міркувань, так і з метою здійснення надійної їх стандартизації, містять залишкові кількості ефірних олій або не містять їх зовсім [55].

З-поміж усіх ЛЗ, які зареєстровані в Україні, ЛП, що містять рослинні екстракти та ефірні олії, належить незначна частка фармацевтичного ринку України (3%). Номенклатура імпортованих препаратів, які містять рослинні екстракти та ефірні олії, на відміну від вітчизняних, відрізняється кількістю та різноманітністю. Тому актуальною є розробка методології створення твердих ЛЗ з екстрактами та ефірними

оліями. Метою наших досліджень була розробка капсул з густим екстрактом ялиці та ялицевою олією.

Складність розробки складу і технології полягає в необхідності вибору таких допоміжних речовин, які б могли утримувати легкі компоненти ефірних олій у твердих ЛФ та забезпечували стабільність їх складу і вмісту протягом терміну придатності, а окрім того, такий склад повинен бути «технологічним» – за фармако-технологічними показниками має бути придатним до капсулювання [55].

Введення активних фармацевтичних інгредієнтів (екстракту та ефірної олії) до складу порошкових мас для заповнення твердих желатинових капсул треба проводити у різних стадіях технологічного процесу, зокрема, густий екстракт вводили в одній стадії, а ефірну олію – в іншій.

При розробці другої стадії – отримання суміші допоміжних речовин з ефірною олією, були випробувані різні допоміжні речовини та їхнє поєднання з групи адсорбентів, структуроутворюючих речовин, наповнювачів і розпушувачів.

У результаті проведених випробувань встановлено, що при виборі адсорбента та визначенні його достатньої кількості найважливішим досліджуваним параметром є вміст БАР ефірної олії. Також слід відзначити, що вибір адсорбента залежить від природи ефірної олії, тобто її спорідненості до адсорбента. Так, кращим адсорбентом для ефірної олії ялиці виявився неусілін UFL2. Аеросил, який є відомим і використовуваним адсорбентом є нетехнологічним через малу ємкість до олій і низьку насипну густину. Також встановлено, що при створенні ЛЗ з дуже леткими ефірними оліями слід застосовувати носії – жирні олії, які, змішуючись з ефірними, сумісно адсорбуються[55].

3.2 Вибір допоміжних речовин для створення капсул з густим екстрактом ялиці

Дослідження проводилися з розрахунку, що одна капсула буде містити густого екстракту ялиці 0,75 г [49]. Нами було вивчено вплив допоміжних речовин на технологічні властивості капсульної маси з густим екстрактом. Як допоміжні речовини використовували ряд інгредієнтів, дозволених до використання у фармацевтичному виробництві.

Таблиця 3.1

Вплив наповнювачів на фракційний склад і сипучість грануляту з густим екстрактом ялиці

Найменування досліджуваного показника	Найменування наповнювача		
	МКЦ 102	лактози моногідрат	Prosolv HD 90 SMCC
Вміст вологи, %	3,3±0,2	3,9 ± 0,4	3,1 ± 0,3
Фракційний склад, %			
▪ > 1,0 мм	–	–	2,4
▪ 0,5–1,0 мм	10,2	–	9,7
▪ 0,25–0,5 мм	2,9	5,1	14,6
▪ 0,05–0,25 мм	7,6	6,7	6,8
▪ < 0,05 мм	79,3	88,2	66,5
Сипучість, с/100 г	15,4 ± 0,4	14,2 ± 0,4	9,3 ± 0,3
Кут природного укосу, град.	44,4 ± 1,1	46,3 ± 1,2	36,8 ± 1,2
Висновок щодо сипучості	Допустима (порошок в лійці може зависати)	Незадовільна (порошок слід струшувати, перемішувати)	Задовільна

Примітка: Кількість вимірювань n=5, P=95%

На першому етапі дослідження вивчали вплив допоміжних речовин з групи наповнювачів на плинність капсульної маси. Різні наповнювачі – МКЦ 102, лактози моногідрат і Prosolv HD 90 SMCC – змішували з густим екстрактом у співвідношенні 1 : 2, використовуючи воду очищену як гранулювальний агент. Вологу масу, що вільно грудкується, проте не налипає на сито, продавлювали крізь лабораторне сито з нержавіючої сталі з діаметром отворів 2,0 мм. Одержані таким чином вологі гранули висушували у сушильній шафі при температурі $(40 \pm 5)^\circ\text{C}$ протягом 30 хв, після чого піддавали калібруванню крізь сито з діаметром отворів 1,0 мм. Грануляти досліджували за показниками гранулометричного складу та сипучості. Результати досліджень представлені у табл. 3.1.

Як видно з даних табл. 3.1, композиції густого екстракту з МКЦ 102 і лактозою моногідратом мають допустиму і незадовільну сипучість, що підтверджується високим значенням їх кута природного укусу. Гранулят із наповнювачем Prosolv HD 90 SMCC мав задовільну сипучість. Крім того, дослідження фракційного складу гранулятів показало, що всі вони характеризуються переважанням найдрібнішої фракції, що, ймовірно, і є причиною недостатньо доброї сипучості для наповнення твердих капсул на автоматичних машинах у промислових умовах. Кращі значення показників сипучості і фракційного складу спостерігалися при використанні Prosolv HD 90 SMCC, який і був обраний для подальших досліджень як наповнювач.

Для того, щоб покращити сипучість було вирішено домогтися укрупнення гранул шляхом підвищення їх міцності при додаванні зв'язувальних речовин у гранулюючу рідину. З цією метою використовували крохмальний клейстер у різних концентраціях, розчин ПВП 6%, розчин ГПМЦ 3%, розчин МЦ 3%. Необхідну кількість зволожувача встановлювали експериментально для кожного окремого випадку. Одержані гранули випробовували за показниками сипучості, а

також поміщали у тверді желатинові капсули (із розрахунку 0,75 мг густого екстракту на 1 капсулу) та досліджували час їх розпадання. Результати фармако-технологічних досліджень наведено у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Вплив зв'язувальних речовин на фармако-технологічні властивості капсул

Зволожувач	Кількість зволожувача на 100 г суміші, %	Сипучість грануляту, с/100 г	Розпадання капсул, хв
Крохмальний клейстер 2,5%	8,0	7,98 ± 0,57	18,82 ± 0,42
Крохмальний клейстер 5,0%	11,0	6,23 ± 0,10	19,02 ± 0,42
Крохмальний клейстер 7,5%	12,5	5,91 ± 0,06	29,66 ± 0,69
Розчин ПВП 6 %	9,0	7,73 ± 0,08	21,54 ± 0,31
Розчин ГПМЦ 3%	8,0	6,93 ± 0,08	18,71 ± 0,48
Розчин МЦ 3%	7,0	6,54 ± 0,18	34,54 ± 0,73

Примітка: Кількість вимірювань n=5, P=95%

Як свідчать дані табл. 3.2, капсули, що відповідають вимогам ДФУ за показником розпадання (не більше 30 хв.), дозволяють отримати такі зв'язувальні речовини як крохмальний клейстер, розчин ПВП і розчин ГПМЦ 3%, у той час як використання розчину МЦ 3% призвело до занадто тривалого розпадання капсул. Також слід зазначити, що використання крохмального клейстеру у концентрації 7,5% недоцільно, оскільки показник розпадання знаходиться на верхній межі допустимих значень (29,66 хв), що може негативно вплинути на якість розробленого препарату у процесі зберігання. Сипучість маси покращилася майже у всіх складах, проте при використанні розчину ПВП і крохмального клейстеру 2,5%

отримані грануляти дещо поступаються за показником сипучості іншим зразкам.

Наступним етапом досліджень стало вивчення розчинення капсул. Згідно з вимогами ДФУ, при розчинення желатинових капсул за 45 хв у розчин має перейти не менше 75% діючої речовини від кількісного вмісту, зазначеного у розділі «Склад». Для дослідження були обрані гранули, одержані з використанням 5% крохмального клейстеру, які показали кращі результати за показниками сипучості та розпадання. Згідно отриманих даних, вивільнення БАР екстракту (поліфенольних сполук) є незадовільним – відсоток виходу БАР за 45 хв. знаходиться на межі 60%. Тому наступним етапом експериментальних досліджень стало вирішення задачі підвищення параметрів процесу розчинення і вивільнення БАР густого екстракту з капсул. Для цього найчастіше використовують допоміжні речовини гідрофільного характеру, зокрема дезінтегранти [50-52]. У наших дослідженнях ми застосовували натрію карбоксиметилкрохмаль, крохмаль картопляний, кросповідон і натрію КМЦ у концентраціях до 5%, які вводили на стадії змішування компонентів при зволоженні маси 5% крохмальним клейстером. Результати дослідження наведені на рис. 3.1.

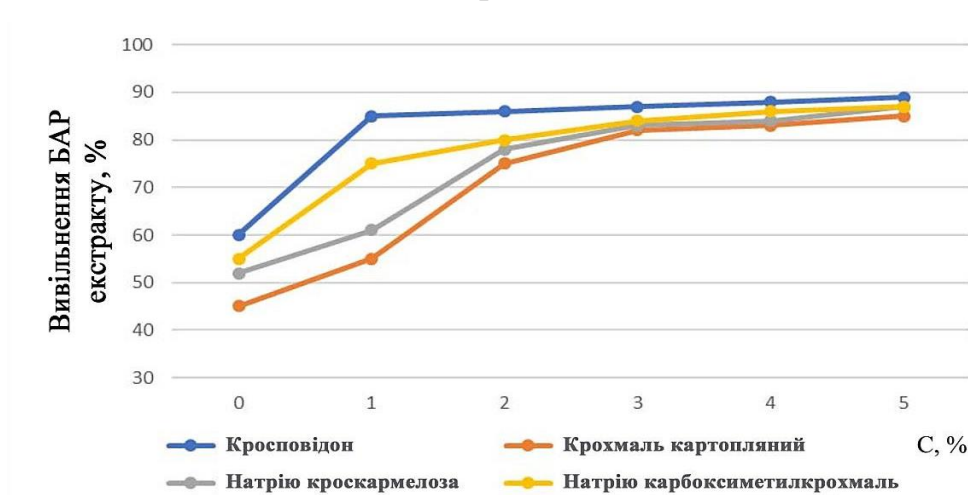


Рисунок 3.1 Вивільнення БАР густого екстракту ялиці з твердих желатинових капсул за 45 хв залежно від концентрації дезінтегрантів

Як показали дослідження, додавання вже невеликих кількостей дезінтегрантів призводить до значного підвищення вивільнення БАР екстракту. При використанні 1% кросповідону отримані капсули повністю відповідають вимогам ДФУ – за 45 хв у розчин переходить більше 80 % БАР. Інші допоміжні речовини необхідно використовувати у більших кількостях для досягнення аналогічних результатів.

На підставі проведених експериментів концентрація 1% кросповідону вважається оптимальною у складі капсульної маси з екстрактом ялиці.

З метою оптимізації сипучості капсульної маси досліджено вплив антифрикційних речовин на вказаний показник. На стадії опудрювання грануляту вводили кальцію стеарат, тальк або їх комбінацію 1 : 1 у кількостях по 1%. Встановлено, що введення кальцію стеарату у поєднанні з тальком найкращим чином сприяє покращенню сипучості капсульної маси з густим екстрактом.

3.3 Вибір допоміжних речовин для капсул з ефірною олією ялиці

Дослідження проводилися з розрахунку, що одна капсула буде містити ефірної олії ялиці сибірської 3,5 мг [53].

Наявність у складі фармакологічного засобу леткого АФІ (ефірної олії), що може втрачатися у процесі зберігання, вимагає використання специфічних допоміжних речовин, які володіють сильними адсорбційними властивостями і також дозволять отримати порошкову масу із задовільними фармако-технологічними властивостями [54].

При розробці другої стадії – отримання суміші допоміжних речовин з ефірними оліями, були випробувані різні допоміжні речовини з групи адсорбентів – аеросил, Neusilin US2 і Neusilin UFL2 у різних кількостях.

Фармакотехнологічні показники порошкових мас із ефірною олією

Склад порошкової маси	Найменування показників		
	Насипна густина, г/см ³	Сипучість, с/100 г	Кут природного укошу, град.
Ефірної олії – 6,5 % Neusilin US2 – 65,0 % МКЦ 101 – 27,5 % Натрію кроскармелоза – 1,0 %	0,24 ± 0,02	10,3 ± 0,5	38,5 ± 1,1
Ефірної олії – 6,5 % Neusilin US2 – 65,0 % МКЦ 101 – 27,5 % Кросповідон – 1,0 %	0,20 ± 0,02	9,8 ± 0,6	36,4 ± 0,9
Ефірної олії – 6,5 % Neusilin US2 – 65,0 % МКЦ 102 – 27,5 % Натрію кроскармелоза – 1,0 %	0,24 ± 0,03	9,2 ± 1,1	34,8 ± 1,0
Ефірної олії – 6,5 % Neusilin US2 – 65,0 % МКЦ 102 – 27,5 % Кросповідон – 1,0 %	0,25 ± 0,04	9,3 ± 0,4	34,1 ± 0,7
Ефірної олії – 6,5 % Neusilin US2 – 65,0 % Prosolv HD 90 SMCC – 27,5 % Натрію кроскармелоза – 1,0 %	0,26 ± 0,03	8,1 ± 0,8	33,0 ± 0,9
Ефірної олії – 6,5 % Neusilin US2 – 65,0 % Prosolv HD 90 SMCC – 27,5 % Кросповідон – 1,0 %	0,29 ± 0,02	7,7 ± 0,6	32,5 ± 0,6

Примітка: Кількість вимірювань n=5, P=95%

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що Neusilin US2 і Neusilin UFL2 потрібні у значно менших кількостях для переведення ефірної олії у порошкоподібний стан порівняно із аеросилом (співвідношення ЕО–носії-адсорбент 1 : 10 для неусіліну обох марок проти 1:20 для аеросилу). Серед трьох досліджуваних речовин як носій-адсорбент обрано Neusilin US2, оскільки аеросил та Neusilin UFL2, Neusilin US2 характеризуються надмірною легкістю та пухккістю, через що при виробництві у промислових умовах можуть виникати певні труднощі.

Порошкові маси повинні характеризуватися відповідною сипучістю, для цього ми вивчали різні ДР, які широко використовують для виробництва твердих ЛФ: з групи наповнювачів – МКЦ 101, МКЦ 102, Prosolv HD 90 SMCC; з групи дезінтегрантів – натрію кроскармелоза та кросповідон. Результати досліджень представлені в табл. 3.3.

Виходячи з наведених у табл. 3.3 експериментальних даних, як допоміжні речовини для введення у порошкову масу з ефірною олією ялиці сибірської обрано Prosolv HD 90 SMCC як наповнювач та кросповідон як дезінтегрант – самі ці інгредієнти дозволи досягти найбільшої насипної густини та найкращої сипучості суміші.

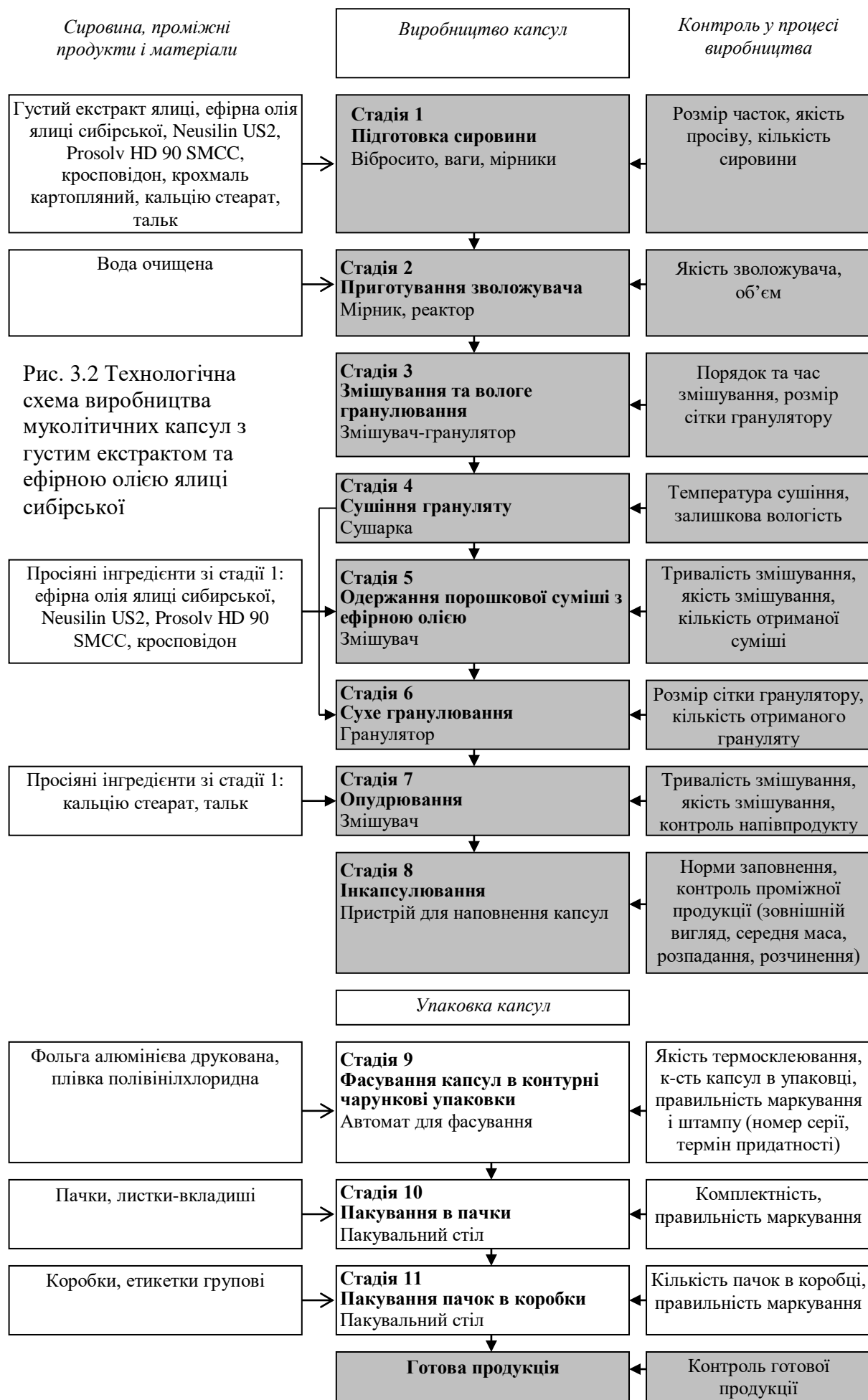
3.4 Розробка технології твердих желатинових капсул на основі густого екстракту та ефірної олії ялиці сибірської

Проведені дослідження дозволили обґрунтувати раціональний склад капсул муколітичної дії на основі густого екстракту та ефірної олії ялиці, який наведено у табл. 3.4.

Склад капсул муколітичної дії

Найменування компоненту	Вміст на 1 капсулу, г
Густий екстракт ялиці сибірської (з вологістю 20 %)	0,0750 (0,06000 – у перерахунку на суху речовину)
Ефірна олія ялиці сибірської	0,0035
Магнію алюмометасилікат (Neusilin US2)	0,0350
Prosolv HD 90 SMCC	0,0500
Крохмаль картопляний	0,0007
Кросповідон	0,0017
Кальцію стеарат	0,0008
Тальк	0,0008
Середня маса	0,1675

Враховуючи двоетапну технологію капсул, була розроблена технологічна схема виробництва капсул з густим екстрактом й ефірною ялиці сибірської (рис. 3.2).



3.5 Оцінка фармакотехнологічних показників готових капсул

Контроль якості виготовлених капсул проводили згідно методик, наведених у розділі 2. Результати досліджень представлені у табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Результати контролю якості одержаних капсул

Досліджувані параметри	Припустимі значення	Результати контролю якості
1	2	3
Зовнішній вигляд	Капсули циліндричної форми, з напівсферичними кінцями, № 1, з непрозорими забарвленими кришечкою і корпусом, що містять гранули світло-зеленого кольору з вираженим специфічним запахом ефірної олії ялиці сибірської. Допускаються включення білого кольору	Відповідає

1	2	3
Середня маса вмісту капсул та відхилення від неї	0,1675 мг \pm 10% (від 0,18425 мг до 0,15075 мг; не більше двох індивідуальних мас відхиляються від середньої маси більш ніж 10%; при цьому жодна індивідуальна маса не має відхилитися від середньої маси на 20% і більше.	Відповідає
Час розпадання	не більше 30 хв	(5,46 \pm 0,17) хв

Результати випробувань свідчать про те, що одержаний лікарський засіб відповідає вимогам ДФУ.

Висновки до розділу 3

1. На фармацевтичному ринку України практично відсутні тверді лікарські засоби з ефірними оліями. Тому питання розробки складу та технології твердих желатинових капсул для внутрішнього застосування з густим екстрактом і ефірною олією ялиці є актуальним для вітчизняної фармацевтичної галузі.

2. Було розроблено алгоритм двоетапної технології одержання маси для інкапсуляції з обраними АФІ, враховуючи одночасну наявність у лікарській формі густого екстракту, маса з яким підлягає висушуванню, і ефірної олії, що є легкою та термолабільною.

3. На основі проведених фізико-хімічних досліджень на першому етапі технологічного процесу введення до капсульної маси густого екстракту ялиці було запропоновано метод вологої грануляції та обґрунтовано склад допоміжних речовин у грануляті. Для одержання капсул, що відповідають вимогам ДФУ, необхідно використовувати як

наповнювач Prosolv HD 90 SMCC у співвідношенні до густого екстракту 1:2, як зв'язувальну речовину – крохмаль картопляний у вигляді 5% клейстеру, як дезінтегрант – кросповідон у кількості 1% та як антифрикційний агент – 1 % суміші кальцію стеарату і тальку у співвідношенні 1 : 1.

4. Вивчено вплив допоміжних речовин різних груп на фармакотехнологічні характеристики порошкової маси з ефірною олією ялиці і обрано до її складу введення Neusilin US2, Prosolv HD 90 SMCC та кросповідону. Визначено спосіб введення ефірної олії ялиці у масу для інкапсулювання твердих желатинових капсул, що забезпечує її належні фармако-технологічні показники.

5. Враховуючи двоетапну технологію одержання капсульної маси, розроблено технологічну схему промислового виробництва капсул з густим екстрактом та ефірною олією ялиці сибірської.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Щороку у світі діагностують 1-1,5 млн нових випадків захворювань бронхів та легень, які майже завжди супроводжуються симптомами кашлю, тому для їх лікування широко застосовуються відхаркувальні препарати. Серед останніх одними з найпопулярніших є засоби рослинного походження. Аналіз фармацевтичного ринку препаратів відхаркувальної дії за країнами-виробниками встановив, що відношення вітчизняних компаній виробників до іноземних становить 64% до 36%. Аналіз цих препаратів за лікарськими формами показав, що переважну більшість асортименту формують засоби у вигляді сиропів та твердих форм випуску – таблеток, порошків, гранул та капсул. Сумарна питома вага за твердими лікарськими формами у групі становить більше 60%, тому впровадження у виробництво фітопрепарату для лікування запальних процесів дихальних шляхів у формі капсул буде перспективним, оскільки спрямоване на вирішення в Україні проблеми імпортозаміщення.

2. Цінною і недостатньо раціонально застосовуваною лікарською рослиною є ялиця сибірська, препарати на основі якої призначають для застосування як відхаркувальні, протимікробні та протизапальні засоби. У результаті проведеного аналізу фармацевтичного ринку встановлено, що номенклатура комплексних лікарських препаратів на основі ялиці вкрай недостатня. Тому перспективними є дослідження, присвячені розробці нового вітчизняного препарату у вигляді твердого лікарського засобу на основі екстракту ялиці сибірської.

3. Питання розробки капсул на основі густого екстракту ялиці сибірської та її ефірної олії є особливо актуальним, враховуючи практичну відсутність на фармацевтичному ринку вітчизняних твердих лікарських засобів з ефірними оліями. Одночасна наявність у лікарській формі густого екстракту, маса з яким підлягає висушуванню, і ефірних олій, які є

леткими і маса з якими не терпить нагрівання, зумовлює необхідність розробки двоетапної технології капсульної маси з зазначеними АФІ. У процесі випробувань було вирішено густий екстракт додавати на першому етапі, застосовуючи метод вологого гранулювання з урахуванням впливу різних допоміжних речовин на фармако-технологічні показники одержаних гранул. Ефірну олію чебрецю вирішено вводити до складу капсульної маси на другому етапі шляхом диспергування її з допоміжними речовинами і наступним перемішуванням двох одержаних мас.

4. До складу капсул на першому етапі технологічного процесу (одержання грануляту із густим екстрактом ялиці) були запропоновані наступні допоміжні речовини – Prosolv HD 90 SMCC, крохмальний клейстер, кросповідон, кальцію стеарат і тальк. Для другого етапу (введення до складу капсульної маси ефірної олії ялиці) – Prosolv HD 90 SMCC, Neusilin US2 та кросповідон.

5. Розроблено технологічну схему виробництва капсул муколітичної дії з густим екстрактом ялиці сибірської і її ефірною олією, показаних для лікування неспецифічних захворювань дихальних шляхів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Мезенцева Н. І., Батиченко С. П., Мезенцев К. В. Захворюваність і здоров'я населення в Україні: суспільно-географічний вимір: Монографія. К.: ДП «Прінт Сервіс», 2018. 136 с.
2. Thymus vulgaris essential oil: chemical composition and antimicrobial activity / O. Borugă, C. Jianu, C. Mișcă et al. *J. Med. Life*. 2014. Vol. 7, Spec. Iss. 3. P. 56–60.
3. Соловьева Н. А., Кулакова Г. А., Курмаева Е. А. Мукоактивная терапия при лечении острых респираторных инфекций у детей. *Современная педиатрия*. 2014. № 3.
4. Симонова О. И. Особенности применения муколитиков прямого типа действия в практике педиатра. *Вопросы современной педиатрии*. 2013. Т. 10. № 1. С. 153–159.
5. Bustamante-Marin X. M., Ostrowski L. E. Cilia and Mucociliary Clearance. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2017. Vol. 9. P. 1–17.
6. Cilia dysfunction in lung disease / A. E. Tilley, M. S. Walters, R. Shaykhiev, R. G. Crystal. *Annu. Rev. Physiol.* 2015. Vol. 77. P. 379–406.
7. Промыслова Е. А., Селимзянова Л. Р., Вишнёва Е. А. Препараты растительного происхождения при кашле у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2013. Т. 10, № 1. С. 74–76.
8. Булгакова В. А. Выбор эффективного фитопрепарата в терапии респираторных заболеваний у детей. *Практика педиатра*. 2013. № 4. С. 16–23.
9. Гляделова Н. П. Муколитические препараты в управлении кашлем у детей. *Современная педиатрия*. 2014. № 3. С. 70–75.
10. Головкин Д. Н., Шарова О. В., Куркина А. В. Возможности фитотерапии в лечении кашля у детей. *Фундаментальные исследования*. 2014. № 4. С. 484–492.

11. Троцкий С. В., Слипченко Г. Д. Создание отхаркивающего лекарственного препарата на основе растительного сырья. *Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации: материалы Республиканской науч.-практ. конф. (с междунар. уч.), Ташкент, 2015 г.* 2015. С. 200–202.
12. Косарев В. В., Бабанов С. А. Отхаркивающие препараты. *Медицинская сестра.* 2013. № 5. С. 40–44.
13. Симонова О. И. Эффективность амброксола гидрохлорида при сухом и влажном кашле: особенности применения в педиатрической практике. *Фарматека.* 2013. № 4. С. 94–100.
14. Княжеская Н. П. Применение амброксола в терапии респираторных заболеваний. *Фарматека.* 2014. № 3. С. 76–80.
15. Купко Н. Применение муколитического препарата ацетилицтеина во врачебной практике: часто возникающие вопросы. *Рациональная фармакотерапия.* 2015. № 1. С. 52–56.
16. Супрун Е. В. Патогенетичний підхід у лікуванні гострого бронхіту у дорослих із застосуванням препаратів на основі сухого екстракту листя плюща. *Раціональна фармакотерапія.* 2017. № 2. С. 22–28.
17. Wark P. Bronchitis (acute). *BMJ Clin. Evid.* 2015. Vol. 7. P. 1–29.
18. Державний реєстр лікарських засобів України / МОЗ України, URL: <http://www.drlz.com.ua/>. Назва з екрану.
19. Компендиум online. URL: <http://www.compendium.com.ua/atc/>. (дата звернення: 13.10.2020). Назва з екрану.
20. Essential Oils: Extraction Techniques, Pharmaceutical And Therapeutic Potential – A Review / Z. A. A. Aziz, A. Ahmad, S. H. M. Setapar et al. *Curr. Drug Metab.* 2018. Vol. 19. P. 1100–1110.
21. Biological Activities of Essential Oils: From Plant Chemoecology to Traditional Healing Systems / J. Sharifi-Rad, A. Sureda, G. C. Tenore et al. *Molecules.* 2017 Vol. 22. P. 1–55.

22. Використання ефірних олій в екстемпоральних прописах / Н. П. Половко, Є. І. Світлична, К. Є. Кисельова, А. А. Куцянян. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: зб. наук. пр. Х., 2017. С. 168–171.

23. European Pharmacopoeia 9.0 / Ed. by European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. 9th edition. EDQM, 2017. Vol. 3.

24. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.

25. Мірзоєва Т. В. Економічні аспекти виробництва лікарських ефіроолійних культур. *Економіка та управління національним господарством*. 2019. № 3. С. 79–84.

26. Рослини з протимікробними властивостями / Н. Є. Стадницька, О. З. Комаровська-Порохнявець, Х. Я. Кіщак та ін. *Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування*. 2013. № 700. С. 111–116.

27. Жигунова А. К. Фітотерапія бронхіту із застосуванням препарату Бронхипрет®: доведена ефективність. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2019. № 6. С. 28–35.

28. Винокурова О. А., Тринеева О. В., Сливкин А. И. Сравнительная характеристика различных видов тимьяна: состав, свойства, применение (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016. № 4. С. 134–150.

29. Варданян Л. Р., Айрапетян С. А., Аветисян А. Э. Антиоксидантное действие эфирного масла тимьяна ползучего. *Химия растительного сырья*. 2013. № 3. С. 143–148.

30. Thymol, thyme, and other plant sources: Health and potential uses / B. Salehi, A. P. Mishra, I. Shukla et al. *Phytother. Res.* 2018. Vol. 32. P. 1688–1706.

31. Определение флавоноидов в траве и лекарственных формах тимьяна ползучего / А. И. Марахова, Н. Н. Федоровский, А. А. Сорокина, М. Н. Галько. *Фармация*. 2013. № 5. С. 14–17.

32. Thymol and Thyme Essential Oil – New Insights into Selected Therapeutic Applications / A. Kowalczyk, M. Przychodna, S. Sopata et al. *Molecules*. 2020. Vol. 25. P. 1–17.

33. Gedikoğlu A., Sökmen M., Çivit A. Evaluation of *Thymus vulgaris* and *Thymbra spicata* essential oils and plant extracts for chemical composition, antioxidant, and antimicrobial properties. *Food Sci. Nutr.* 2019. Vol. 7. P. 1704–1714.

34. The antimicrobial activity of thyme essential oil against multidrug resistant clinical bacterial strains / M. Sienkiewicz, M. Łysakowska, P. Denys, E. Kowalczyk. *Microb. Drug Resist.* 2013. Vol. 18. P. 137–148.

35. Unveiling the Antifungal Potential of Two Iberian Thyme Essential Oils: Effect on *C. albicans* Germ Tube and Preformed Biofilms / M. Alves, M. J. Gonçalves, M. Zuzarte et al. *Front. Pharmacol.* 2019. Vol. 10. P. 1–11.

36. Chemical composition, anthelmintic, antibacterial and antioxidant effects of *Thymus bovei* essential oil / N. Jaradat, L. Adwan, S. K'aibni et al. *BMC Complement. Altern. Med.* 2016. Vol. 16. P. 1–7.

37. Comparative effect of *thymus vulgaris* and ibuprofen on primary dysmenorrhea: A triple-blind clinical study / H. Salmalian, R. Saghebi, A. A. Moghadamnia et al. *Caspian J. Intern. Med.* 2014. Vol. 5. P. 82–88.

38. Mueller K., Blum N. M., Mueller A. S. Examination of the Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Xenobiotic-Inducing Potential of Broccoli Extract and Various Essential Oils during a Mild DSS-Induced Colitis in Rats. *ISRN Gastroenterol.* 2013. Vol. 2013. P. 1–14.

39. Orchard A., van Vuuren S. Commercial Essential Oils as Potential Antimicrobials to Treat Skin Diseases. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2017. Vol. 2017. P. 1–92.

40. Оценка отхаркивающего действия суммарных экстрактов тимьяна ползучего, произрастающего на территории Казахстана / П. З. Оразбаева, К. К. Шакаримова, С. Б. Ахметова и др. *Медицина и экология*. 2018. № 2. С. 77–79.

41. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. / О. А. Рубан та ін.; за ред. І. М. Перцева. Харків: Золоті сторінки, 2016. 720 с.

42. Фармацевтична енциклопедія. URL: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua>. (дата звернення: 13.10.2020). Назва з екрану.

43. Токарчук О., Струк О., Грицик А. Лікарські рослини – природні гепатопротектори. *Тези доп. V Міжнар. наук.-тех. конф. «Стан і перспективи харчової науки та промисловості»*. Івано-Франківськ. 2019. С. 47.

44. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

45. Чумак О. О. Вибір зволожувача для виробництва шипучих таблеток з густим екстрактом листя берези бородавчастої. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології: зб. наук. пр. Х.*, 2016. С. 677–680.

46. Саїдалімов М. М., Кухтенко Г. П. Фармацевтична розробка лікарського засобу для лікування уролітіазу. *Наукові розробки молоді на сучасному етапі: тези доповідей XV Всеукраїнської наук. конф. молодих учених та студентів, 28–29 квітня 2016 р. К. : КНУТД*, 2016. Т. 1. С. 419.

47. Vraníková B., Gajdziok J., Vetchý D. Determination of flowable liquid retention potential of aluminometasilicate carrier for liquid systems preparation. *Pharm. Dev. Technol.* 2015. Vol. 20. P. 839–844.

48. Neusilin® – специализированный эксципиент. *Фармацевтическая отрасль*. 2017. № 5. С. 68–71.

49. Зарівна Н. О., Тригубчак О. В. Підбір кількостей допоміжних речовин при створенні капсул з густим екстрактом чебрецю повзучого з використанням регресійного аналізу. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 47–51.

50. Zimmer Ł, Kasperek R, Poleszak E. Dissolution properties and kinetic study of sulfadimidine and trimethoprim tablets containing four different superdisintegrants. *Acta Pol. Pharm.* 2015. Vol. 72. P. 347–355.

51. Ежнед М. А., Тригубчак О. В., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 18. Особливості застосування та характеристика дезінтеграторів при виробництві таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 2. С. 130–135.

52. Дезинтегранты и их влияние на растворение субстанций разных классов по биофармацевтической классификационной системе / И. Е. Смехова, В. А. Вайнштейн, Ю. М. Ладутько и др. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018. № 4. С. 62–72.

53. Зарівна Н. О. Вибір ексципієнтів для отримання порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного при розробці твердих капсул. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014. № 2. С. 69–72.

54. Hentzschel C. M., Sakmann A., Leopold C. S. Suitability of various excipients as carrier and coating materials for liquisolid compacts. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2013. Vol. 37. P. 1200–1207.

55. Вронська Л. В., Грошовий Т. А., Чубка М. Б., Зарівна Н. О. Деякі аспекти створення лікарських засобів з екстрактами та ефірними оліями у формі твердих капсул. *Зб. наук. пр. ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського*. Тернопіль. 2018. С. 21-22.

56. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна, І. М. Владимірова, Н. Б. Бурд та ін. Харків : «Друкарня Мадрид». 2016. 580 с.

57. GeoApteka [Electronic resource]. – Mode access: <https://geoapteka.com.ua>.

58. Tabletki.ua [Electronic resource]. – Mode access: <https://tabletki.ua>.

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІНСТИТУТ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ
КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ,
КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ
ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ =
CURRENT ISSUES OF PHARMACOLOGY, CLINICAL
PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY**

Матеріали науково-практичної Internet-
конференції з міжнародною участю

27-28 жовтня 2022 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2022

ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ КАПСУЛ МУКОЛІТИЧНОЇ ДІЇ З ЕКСТРАКТОМ ТА ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ЯЛИЦІ

Ткаченко А.В., Хохлова Л.М

Національний фармацевтичний університет

м. Харків, Україна

Кафедра заводської технології ліків

ztl@nuph.edu.ua

Препарати рослинного походження завжди займали важливе місце у фармакотерапії захворювань органів дихання завдяки наявності в даних лікарських засобах (ЛЗ) різнобічної фармакологічної дії, що зумовлено комплексом біологічно активних речовин (БАР) відповідних рослин. Крім цього, фітозасоби при правильному дозуванні практично нетоксичні, нешкідливі, відносно доступні, ефективні й унікальні.

Сучасним напрямком створення ЛЗ рослинного походження муколітичної дії є розробка складів лікарських препаратів одночасно з екстрактами та ефірними оліями тому, що саме поєднання цих компонентів у одному засобі підвищить ефективність його застосування при захворюваннях верхніх дихальних шляхів. Ефірні олії лікарських рослин широко застосовуються для лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій, оскільки вони поряд з антибактеріальними, антивірусними, мікосептичними властивостями мають імуномодельючий вплив на Т- та В-лімфоцити, а також протикашльову, відхаркувальну, болезаспокійливу дію. Проте екстракти промислового виробництва містять лише залишкові кількості ефірних олій або не містять їх зовсім.

Додаткове введення ефірних олій до складу ЛЗ з екстрактами об'єктивно є необхідним для підсилення фармакологічної активності останніх, потенціювання або сумування їх дії. З-поміж усіх ЛЗ, які зареєстровані в Україні, препаратам, що містять одразу рослинні екстракти та ефірні олії належить незначна частка вітчизняного фармацевтичного ринку (3%). На жаль, ліки вказаного складу, які присутні на фармацевтичному ринку України, представлені тільки імпортованими виробниками. Навпаки, номенклатура імпортованих препаратів, які містять рослинні екстракти та ефірні олії, на відміну від вітчизняних, відрізняється кількістю та різноманіттям твердих лікарських форм. Тому дослідження та розширення асортименту лікарських форм з ефірними оліями є актуальним завданням вітчизняної медицини та фармації. Однією з широко відомих ефіроолійних рослин є ялиця, багатство хімічного складу БАР якої зумовлює її застосування у виробництві фітопрепаратів різного терапевтичного напрямку.

Метою роботи була розробка комбінованого ЛЗ у формі медичних капсул зі вмістом екстракту та ефірної олії ялиці сибірської для лікування респіраторних захворювань.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктами дослідження слугували густий екстракт ялиці сибірської та ефірна олія ялицева; порошкоподібні та

гранульовані маси, що їх містять, призначені для наповнення твердих желатинових капсул. В роботі використовували методи оцінки фармако-технологічних властивостей капсульної маси та готових капсул; фізико-хімічні методи; методи статистичної обробки.

Результати дослідження. Складність розробки складу і технології ЛЗ у даному випадку полягає у необхідності вибору таких допоміжних речовин, які б могли утримувати леткі компоненти ефірної олії та забезпечували стабільність складу і вмісту препарату протягом терміну придатності, а окрім того, такий склад повинен бути придатним за фармако-технологічними показниками до капсулювання. Також труднощі вибору допоміжних речовин і розробки технології можуть бути пов'язані з фізико-хімічними і технологічними властивостями густого екстракту ялиці та з особливостями його введення у склад розроблюваного ЛЗ. Одночасна наявність у розроблюваній лікарській формі густого екстракту, маса з яким підлягає висушуванню, й ефірної олії, що є леткою і маса з якою не терпить нагрівання, зумовлює необхідність розробки двостадійної технології капсульної маси з зазначеними АФІ. На першій стадії здійснюється отримання інкапсульованої маси з густим екстрактом ялиці у вигляді грануляту, на другій - окреме приготування порошкоподібної маси з ефірною олією ялиці. Останнє пов'язано з необхідністю застосування допоміжних речовин з сильними адсорбційними властивостями, які дозволяють інкапсульованій масі після змішування зберігати порошкоподібний стан. В якості допоміжних речовин до складу капсул запропоновано використання похідних полівінілпиролідону: Колидону К-30 (як зв'язувача для утворення грануляту з екстрактом ялиці) та Колидону К-CL (як адсорбента для ефірної олії ялицевої і, також, як розпушувача у складі грануляту). Одночасно, Колидон К-CL забезпечує інкапсульованій масі належні насипну густину, насипний об'єм та плинність.

Висновки. В результаті проведених досліджень була запропонована двоетапна технологія капсул з густим екстрактом ялиці та ефірною олією ялицевою. Було вирішено густий екстракт додавати на першому етапі, застосовуючи метод вологого гранулювання з урахуванням впливу різних допоміжних речовин на фармако-технологічні показники одержаних гранул. Ефірну олію ялиці вирішено вводити до складу капсульної маси на другому етапі шляхом диспергування її з допоміжними речовинами і наступним перемішуванням двох одержаних мас

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

Аліни ТКАЧЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи «Обґрунтування технології медичних капсул з рослинними компонентами для лікування бронхітів», керівник кваліфікаційної роботи Лариса ХОХЛОВА, к. фарм. н., доцент, затверджений наказом НФаУ від «1» листопада 2022 року № 238.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: як активні фармацевтичні інгредієнти – густий екстракт ялиці та ялицева олія, допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, ПВП, МЦ, КМЦ, МКЦ, ГПМЦ натрію кроскармелоза та ін.
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): 7 таблиць, 9 рисунків.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Лариса ХОХЛОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	вересень 2022 р.	вересень 2022 р.
2	Лариса ХОХЛОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	жовтень 2022 р.	жовтень 2022 р.
3	Лариса ХОХЛОВА, доцент 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.	Етіопатогенез захворювань верхніх дихальних шляхів та лікарські препарати для їх лікування. Особливості технології твердих лікарських засобів з сухими рослинними екстрактами. Оформлення розділу 1.	вересень-жовтень 2022 р.	виконано
2.	Аналіз ринку препаратів для лікування бронхітів. Характеристика об'єктів та методів дослідження. Оформлення розділу 2.	жовтень-листопад 2022 р.	виконано
3.	Дослідження фармако-технологічних характеристик густого екстракту ялиці та грануляту на його основі. Обґрунтування вибору допоміжних речовин до суміші з ялицевою олією. Розробка технології промислового виробництва капсул з екстрактом ялиці й ялицевою олією для лікування бронхітів. Оформлення розділу 3.	листопад-грудень 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Аліна ТКАЧЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Лариса ХОХЛОВА

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.	Ткаченко Аліна Вікторівна	Обґрунтування технології медичних капсул з рослинними компонентами для лікування бронхитів	Justification of the technology of medical capsules with plant components for the treatment of bronchitis	доц. Хохлова Л. М.	доц. Николайчук Н. О.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедрою 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**

№ 109297 від «9» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Ткаченко Аліни Вікторівни, _____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Обґрунтування технології медичних капсул з рослинними компонентами для лікування бронхитів / Justification of the technology of medical capsules with plant components for the treatment of bronchitis», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

26%

17%

ВІДГУК

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

Аліни ТКАЧЕНКО

**на тему: «Обґрунтування технології медичних капсул з рослинними
компонентами для лікування бронхітів»**

Актуальність теми. Щороку у світі діагностують 1-1,5 млн нових випадків неспецифічних захворювань легень. Гострі та хронічні захворювання дихальних шляхів майже завжди супроводжуються симптомом кашлю, тому для їх лікування широко застосовуються відхаркувальні препарати. Фітопрепарати, що містять субстанції з ефіроолійних рослин широко застосовуються для лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій, оскільки вони поряд з антибактеріальними, антивірусними, мікосептичними властивостями мають протикашльову, відхаркувальну, протизапальну дію. Однією з широко відомих ефіроолійних рослин є ялиця сибірська, багатство хімічного складу біологічно активних речовин якої зумовлює її застосування у виробництві фітопрепаратів різного терапевтичного напрямку. Метою нашої роботи виявилася розробка твердого лікарського засобу на основі густого екстракту ялиці та ялицевої олії

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Завдяки багатству хімічного складу біологічно активних речовин ефіроолійної рослини ялиці сибірської визначено напрямки її використання у створенні фітопрепаратів різного терапевтичного напрямку. На основі досліджених фармако-технологічних показників якості модельних капсульних сумішей з густим екстрактом ялиці і ялицевої олії було запропоновано двостадійну раціональну технологію одержання лікарського

засобу у вигляді твердих желатинових капсул для лікування бронхітів та складена її технологічна схема.

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 Аліни ТКАЧЕНКО відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник

Лариса ХОХЛОВА

«7» грудня 2022р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Аліни ТКАЧЕНКО

**на тему: «Обґрунтування технології медичних капсул з рослинними
компонентами для лікування бронхітів»**

Актуальність теми. Автором роботи доведено високу поширеність у світі захворювань верхніх дихальних шляхів, які у структурі смертності займають четверте місце після патологій системи кровообігу, злоякісних новоутворень і нещасних випадків. Щороку діагностують 1-1,5 млн нових випадків неспецифічних захворювань легень. Бронхіт – гостре запалення слизової оболонки бронхів, що супроводжується кашлем. Зустрічають бронхіт як самостійну хворобу або як один з клінічних симптомів при інших патологічних процесах. Вдалий вибір препарату для лікування симптому кашлю є основним із пріоритетних завдань респіраторної медицини. Особливу увагу в терапії бронхітів приділяється фітопрепаратам, особливо, зі вмістом у їх складі рослинних ефірних олій. Метою кваліфікаційної роботи виявилася розробка твердого лікарського засобу на основі густого екстракту ялиці та ялицевої олії у вигляді твердих желатинових капсул.

Теоретичний рівень роботи. Автором, з метою виявлення перспектив для розробки нових лікарських засобів, проведено вивчення стану вітчизняного ринку лікарських препаратів з рослинними ефірними оліями у вигляді різних лікарських форм. Зацікавленість до даної проблеми пояснюється тим, що ефірні олії у складі фітопрепаратів фізіологічно включаються у біохімічні процеси організму людини та ефективно лікують багато поширених серед населення хвороб. Базуючись на літературних даних, автором обґрунтована доцільність створення і застосування в терапії бронхітів твердих медичних капсул, до складу яких входять АФІ у вигляді густого екстракту та ефірної

олії ялиці, що дозволить поповнити асортимент вітчизняних препаратів для лікування даної патології.

Пропозиції автора з теми дослідження. Робота присвячена важливій проблемі – розробці лікарського засобу для лікування кашлю при бронхітах. В якості АФІ автором запропоновано сумісне використання в одному лікарському засобі субстанцій у вигляді густого екстракту ялиці та ефірної ялицевої олії, які чинять синергічну дію. Враховуючи, що ялицева олія майже не входить до вмісту лікарських засобів, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України, результати проведених досліджень, неодмінно, можуть бути використані в подальшій розробці препаратів даної терапевтичної групи.

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 деякі граматичні помилки та некоректні вирази.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Аліни ТКАЧЕНКО 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 6 курсу групи Фм17(5,6з)-2а Аліну ТКАЧЕНКО про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Обґрунтування технології медичних капсул з рослинними компонентами для лікування бронхітів». (Керівник: к.фарм.н., доцент Лариса ХОХЛОВА).

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

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм17(5,6з)-2а Аліни ТКАЧЕНКО на тему: «Обґрунтування технології медичних капсул з рослинними компонентами для лікування бронхітів».

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 ТКАЧЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: «Обґрунтування технології медичних капсул з рослинними компонентами для лікування бронхітів»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Аліна ТКАЧЕНКО в процесі роботи розглянула основні шляхи лікування бронхітів, обґрунтувала доцільність створення та застосування медичних капсул на основі АФІ рослинного походження. Автором був обґрунтований оптимальний склад капсул з екстрактом і ефірною олією ялиці та розроблена раціональна технологія їх отримання. Здобувач вищої освіти Аліна ТКАЧЕНКО допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Лариса ХОХЛОВА

«7» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Аліна ТКАЧЕНКО 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/