

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ДОСЛІДЖЕННЯ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ
МЕТОДУ ВОЛОГОАКТИВІЗОВАНОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ ПРИ РОЗРОБЦІ
МЕДИЧНИХ КАПСУЛ З РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ»**

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

Катерина МУЩИНІНА

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 57 сторінок, 7 таблиць, 8 рисунків, список літературних джерел – 56, з них англomовні – 11.

Розробка та дослідження комплексного лікарського засобу на основі обліпихи і цміну, що володіє імуностимулюючою дією і забезпечує підвищення фізичної та розумової працездатності. В роботі представлені дослідження щодо розробки оптимального складу маси для інкапсулювання у тверді желатинові капсули. Проведено дослідження фармако-технологічних властивостей суміші та встановлені параметри якості капсул.

Ключові слова: капсули, листя обліпихи, квітки цміну, сухий екстракт, актопротектори, вітаміни.

ANNOTATION

Qualification work contains 57 pages, 7 tables, 8 figures, a list of references – 56, of which English – 11.

Development and research of a complex drug based on sea buckthorn and cmin, which has actoprotective action and improves physical and mental performance. The paper presents studies on the development of the optimal mass composition for encapsulation in gelatin capsules. The pharmacotechnological properties of the mixture were studied and the quality parameters were established.

Keywords: capsules, sea buckthorn, cmin, drug extract, actoprotectors, vitamins.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	5	
ВСТУП	6	
РОЗДІЛ 1	СТАН РОЗРОБКИ СУЧАСНИХ ФІТОПРЕПАРАТІВ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ В СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	9
1.1	Використання лікарських рослин в офіційній медицині України.....	9
1.2	Особливості технології твердих лікарських засобів з рослинними екстрактами.....	11
1.2.1	Перспективи застосування вологоактивізованої грануляції.....	14
1.3	Використання фітопрепаратів в якості імуностимуляторів. Фітотерапія імунодефіцитів.....	17
1.3.1	Вітаміни.....	21
1.3.2	Лікарські рослини як жовчогінні засоби.....	21
	Висновки до розділу 1	24
РОЗДІЛ 2	АНАЛІЗ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ПРИРОДНИХ АДАПТОГЕНІВ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	26
2.1	Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів на основі природних адаптогенів.....	26
2.2	Об'єкти дослідження.....	31
2.3	Методи та методики дослідження.....	34
2.3.1	Визначення технологічних показників сухих екстрактів рослинної сировини, допоміжних речовин та гранулятів.....	34

	2.3.2	Визначення показників якості готового лікарського засобу – твердих желатинових капсул із комбінацією сухих екстрактів.....	35
		Висновки до розділу 2.....	35
РОЗДІЛ 3		ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИКОРИСТАННЯ ВОЛОГОАКТИВІЗОВАНОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ ПРИ РОЗРОБЦІ ТЕХНОЛОГІЇ МЕДИЧНИХ КАПСУЛ З СУХИМИ ЕКСТРАКТАМИ ОБЛІПИХИ ТА ЦМІНУ	37
	3.1	Теоретичне обґрунтування вибору методу вологоактивізованої грануляції при розробці капсул з сухими екстрактами.....	37
	3.2	Отримання суміші сухих екстрактів обліпихи та цміну. Дослідження її фізико-хімічних та технологічних властивостей.....	39
	3.3	Застосування методу ВАГ при розробленні технології медичних капсул з вмістом СЕОЦ.....	41
	3.4	Наповнення твердих желатинових капсул гранулятом суміші СЕОЦ та визначення показників їх якості.....	45
		Висновки до розділу 3	47
		ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	49
		СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	51
		ДОДАТКИ.....	58

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

НА КМЦ	– натрієва сіль карбоксиметилцелюлози
БАР	– біологічно активні речовини
ВАГ	– вологоактивізоване гранулювання
ДР	– допоміжна речовина
ДФУ	– Державна фармакопея України
ЛЗ	– лікарський засіб
ЛФ	– лікарська форма
КМЦ	– карбоксиметилцелюлоза
ЛР	– лікарський засіб
МКЦ	– мікрокристалічна целлюлоза
МЦ	– метилцелюлоза
ОПМЦ	– оксіпропілметилцелюлоза
ОЕЦ	– оксіетилцелюлоза
ПВП	– полівінілпірролідон
ПВС	– полівініловий спирт
СЕОЦ	– сухий екстракт обліпихи і цміну

ВСТУП

Актуальність теми. При проведенні аналізу ринку лікарських рослин протягом 2017-2021 років було встановлено очевидний зростаючий попит на фармацевтичну фітопродукцію, що забезпечується використанням дикорослої і культивованої сировини України.

Одним з завдань сучасної фармацевтичної науки є розробка і впровадження нових фітопрепаратів із сухими рослинними екстрактами у вигляді твердих лікарських форм (медичних капсул і таблеток). Вказані фітозасоби є зручними для застосування, стабільними при дотриманні норм зберігання дозованими препаратами, які завжди займають вагоме місце в фармакотерапії різних захворювань. Проте, сухі екстракти, як фармацевтичні субстанції, мають ряд недоліків. Вони гігроскопічні, можуть злежуватися при зберіганні, значною мірою схильні до впливу температури з перебігом окислювально-відновних реакцій, мають підвищену ламкість, що призводить до утворення значної кількості пилу при фасуванні, транспортуванні та ін. З метою суттєвого зниження прояву вищевказаних негативних властивостей при розробці твердих лікарських засобів застосовують гранулювання, яке поліпшує технологічні параметри сухих екстрактів.

На сьогоднішній день одним з перспективних методів гранулювання є метод вологоактивізованої грануляції (ВАГ). Даний спосіб отримання гранул проводиться з використанням мінімальної кількості зв'язуючої речовини, отриманий гранулят не вимагає додаткового нагрівання при сушінні і не піддається розмелюванню. До переваг методу можна віднести наступне: він підходить для безперервного виробництва 90% прописів, що використовуються при виробництві гранул, має низьку витрату енергії. Перелічені обставини роблять метод ВАГ практично ідеальним для гранулювання сухих екстрактів [54].

В даний час доволі актуальна проблема лікування імунодефіциту й специфічної стимуляції імунітету на фоні вітамінно-мінеральної недостатності за допомогою фітопрепаратів імунотропної дії. З метою стимуляції роботи імунної системи застосовують рослинні імунопротектори, які забезпечують м'яку імуномодельючу дію, покращують функції й інших регуляторних систем, мають низьку алергенність та токсичність. Використання комбінацій лікарських рослин, які в силу свого хімічного складу, мають комплексну дію на організм і практично не мають побічних реакцій, дозволяє вирішити зазначену вище проблему. Безперечний інтерес представляють лікарські засоби (ЛЗ), що включають комплекс актопротекторів, гепатопротекторів та вітамінів [9, 23, 49]. Тому були розглянуті перспективи використання витягів з доступної вітчизняної лікарської сировини – листя обліпихи та квіток цміну для створення ЛЗ у вигляді твердих капсул імуностимулюючої дії для лікування імунодефіцитів.

Мета і завдання дослідження. Дослідження можливості використання сучасного методу вологоактивізованої грануляції при розробці медичних капсул із вмістом сухих рослинних екстрактів – обліпихи крушиновидної та цміну піскового.

Задачі дослідження:

- 1) провести інформаційно-аналітичне дослідження щодо лікарської рослинної сировини (ЛРС), що входить до складу ЛЗ імунотропної дії, її фармакологічної активності, застосування та різних аспектів створення лікарської форми (ЛФ);
- 2) розглянути використання фітопрепаратів для лікування імунодефіцитів та провести маркетингові дослідження ринку ЛЗ на основі природних адаптогенів;
- 3) визначити особливості технології твердих лікарських засобів (медичних капсул і таблеток) з сухими рослинними екстрактами та обґрунтувати використання сучасних методів їх гранулювання;

4) дослідити можливість використання сучасного методу вологоактивізованої грануляції при розробленні медичних капсул із вмістом сухих рослинних екстрактів – обліпихи та цміну для лікування імунодефіцитів;

5) розробити склад та технологію отримання комбінованого ЛЗ з обраними сухими екстрактами у вигляді твердих желатинових капсул та визначити показники їх якості.

Об’єкти дослідження. Сухі екстракти з листя обліпихи крушиновидної і квіток цміну піскового, допоміжні речовини та гранульовані маси, призначені для наповнення твердих капсул.

Предмет дослідження. Використання методу вологоактивізованої грануляції в процесі розробки медичних капсул з сухими екстрактами листя обліпихи та квіток цміну для лікування імунодефіцитів.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених задач використовували методи оцінки фармако-технологічних властивостей капсульної маси та готових капсул; методи кількісного аналізу діючих речовин; методи статистичної обробки експериментальних результатів.

Апробація результатів дослідження і публікації. Фрагменти кваліфікаційної роботи висвітлені у публікації:

Хохлова Л. М., Мушчиніна К. Є. Використання вологоактивізованої грануляції в розробці медичних капсул з рослинними екстрактами. Зб. VII Міжн. наук.-пр. конф. «Техн. та біофарм. аспекти...» (24-25 листопада 2022 р.). Х.: НФаУ. 2022. С. 320-322.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 57 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 56 джерела, з яких 11 – англomовні. Робота ілюстрована 7 таблицями та 8 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СТАН РОЗРОБКИ СУЧАСНИХ ФІТОПРЕПАРАТІВ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ В СУЧАСНІЙ ВІТЧИЗНЯНІЙ МЕДИЦИНІ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Використання лікарських рослин в офіційній медицині України

Упродовж всієї історії людства рослини слугували джерелом цінних лікарських засобів. На сьогоднішній день третину лікарських засобів отримують саме з рослинної сировини [6]. Зростання попиту на фітопрепарати в останні роки зумовлює необхідність збільшення заготівлі рослинної сировини і підвищення вимог до її якості, розширення виробництва та удосконалення технології отримання лікарських засобів [7].

Щорічно потреба фармацевтичних підприємств у лікарських травах збільшується на 20-25% за рахунок введення нових лікарських засобів з рослинної сировини. За інформацією аналітиків, попит на якісну лікарську сировину значно перевищує її пропозицію, і хоча деякі сільгосп підприємства починають вирощувати лікарські трави, об'єми їх недостатні. Учасники ринку відзначають необхідність збільшення обсягу сировини не менше ніж у 2 рази [8].

Вирішення організаційно-економічних проблем ринку лікарської сировини дасть змогу суттєво збільшити обсяги заготівлі лікарської продукції. Проте на виробництво лікарської сировини можуть впливати агроекономічні ризики: скорочення обсягів її перероблення, зниження якості сировини, що надходить на перероблення з причин несприятливих погодно-кліматичних умов, а також природних і техногенних надзвичайних ситуацій. Зниження цих ризиків потребує підвищення

інтенсивності обробки лікарських культур, що полягає в ефективній інвестиційній політиці [9, 10].

Проаналізувавши Державний реєстр лікарських засобів України за 2016-2020 роки, було встановлено, що найбільша кількість препаратів рослинного походження вітчизняних виробників припадає на 2017 рік [11]. Протягом наступних двох років спостерігалось суттєве зниження цього показника, але у 2020 р. кількість фітопрепаратів не тільки відновилася, а й перевищила значення 2016 року майже на 30%. Схожа закономірність спостерігається і при аналізі кількості видів лікарських рослин, що входять до складу фітопрепаратів та родин, до яких вони належать. Найбільша кількість видів лікарських рослин, які є складовими проаналізованих фітопрепаратів і входять до ДФУ припадає на 2020 рік, що певною мірою можна пов'язати з покращенням економічної ситуації у країні на інвестиційного клімату. Таким чином, внаслідок аналізу ринку лікарських рослин встановлено зростаючий попит на фармацевтичну фітопродукцію протягом 2016-2020 років, що може забезпечитися за рахунок використання дикорослої і культивованої сировини України (рис. 1.1).

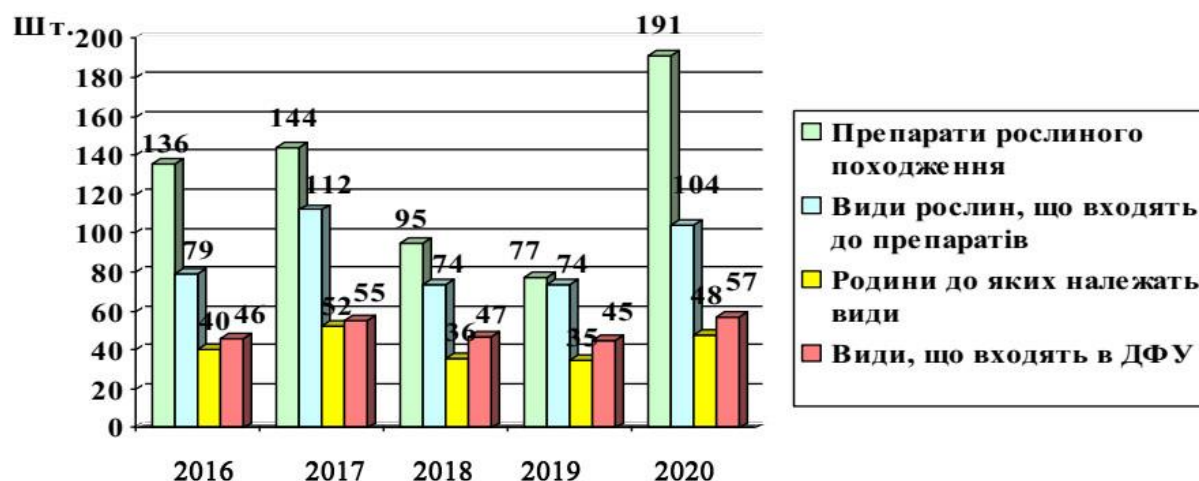


Рисунок 1.1 Аналіз фармацевтичного ринку України щодо використання рослинної сировини у виробництві фітопрепаратів

Отже, на даний момент спостерігається тенденція до зростання кількості фітопрепаратів та видів рослин, які входять до ДФУ. Це є

позитивним свідченням розвитку фітофармацевтичного ринку України. Перспективи розширення ринку фітопрепаратів представляються у пошуку БАР з нефармакопейної ЛРС різних видів рослин, а також оптимізації технологій переробки вже застосовуваних у виробництві фітопрепаратів [11].

1.2 Особливості технології твердих лікарських засобів з рослинними екстрактами

У фармацевтичній технології визначальними для якості кінцевого продукту і вибору технології виробництва є фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості вихідного матеріалу. Від них залежить вибір технологічної схеми, методів одержання, обладнання і режимів проведення процесу. У виробництві таблеток є два основних етапи: підготовка матеріалу для пресування і саме пресування маси для таблетування [3].

Пресування здійснюють, в основному, за допомогою стандартних ротаційних таблеткових машин з різною продуктивністю і режимами роботи. Але якість пресування залежить, великою мірою, від властивостей маси для таблетування – суміші лікарських і ДР. Вона повинна мати здатність до пресування для перетворення її у таблетовану ЛФ, відповідну текучість для рівномірного заповнення матричного каналу і необхідної однорідності таблеток. Якщо властивості лікарських і ДР дозволяють отримати суміш для таблетування із необхідними параметрами, то оптимальним методом в такому випадку є пряме пресування, оскільки воно є швидким і економічно вигідним. Технологія прямого пресування базується на змішуванні інгредієнтів з наступним пресуванням. При цьому скорочується технологічний процес, зменшуються трудо- та енерговитрати. Крім того, ця технологія дозволяє отримувати таблетки з термолабільних і несумісних речовин, збільшити термін придатності готових таблетованих форм. Покращити технологічні властивості маси для

таблетування можна шляхом використання спеціальних ДР, асортимент яких постійно поповнюється новими ексципієнтами, а також їх багатофункціональними сумішами для прямого пресування таблеток [34]. Якщо ж все таки їх використання не дає змогу отримати таблетки даним методом, використовують спеціальні прийоми, які об'єднують під загальним поняттям – грануляція. Є різні методи гранулювання, але їх проводять з однією метою – покращити технологічні властивості маси для таблетування: текучість, спресованість, фракційний склад і ін. [3].

Грануляція – це сукупність спеціальних прийомів, за допомогою яких збільшують розмір частинок: маленькі агломеруються, компактуються або перетворюються в більші, відносно стійкі структури, в яких первинні частинки не змінюють своїх хімічних властивостей. Одержані так звані гранули мають розміри від 0,2 до 4,0 мм, залежно від способу грануляції і обладнання, яке використовується [3].

Є два основних типи грануляції: волога, коли використовуються розчини зв'язуючих речовин, і суха – не використовуються рідкі системи – зв'язуючі речовини вводяться в масу у вигляді сухих порошоків. А також різновиди грануляції: плавленням, пінна, в псевдозрідженому шарі і ін. [3].

Суха грануляція – це процес ущільнення або агломерації порошоків за допомогою фізичного стиснення під дією високого тиску, який використовується для речовин, які мають погану здатність до пресування, а також чутливих до дії вологи і температури [3].

Волога грануляція включає стадію вимішування сухої маси із гранюлюючими розчинами, що містять розчинник, який повинен бути достатньо летким, щоб можна було його випарувати при сушінні, і не токсичним (вода, етанол, ізопропанол і їх суміші). Може використовуватися розчин зв'язуючої речовини для забезпечення кращої здатності частинок зчіплюватися між собою [3].

При грануляції плавленням використовуються зв'язуючі у вигляді твердих або м'яких при кімнатній температурі речовин, які плавляться при

температурі, значення якої є нижчим за точку плавлення ЛР і лежить в межах 30-100°C. При цьому є можливість отримати гранули із чутливих до води речовин, оскільки вода і органічні суміші як зв'язуючі розчини в даному методі не використовуються; можна отримати гранули і з контрольованим і модифікованим вивільненням речовин, а також покращити профіль розчинності і біодоступності важкорозчинних у воді речовин шляхом формування твердих дисперсій. Але грануляція плавленням не застосовується для термолабільних речовин. Крім того, в даному методі як зв'язуючі можна використовувати лише речовини з чітким діапазоном температури плавлення (поліетиленгліколі марок 2000, 3000, 6000, 8000, поллоксамер 188 і ін.) [3].

Грануляція в псевдозрідженому шарі – це процес, при якому тонкий порошок переходить у так званий «киплячий» стан при контакті із повітрям. Псевдозріджений шар забезпечує короткочасну взаємодію ЛР із зволожуючим розчином і нагрітим повітрям, що є позитивним для нестабільних препаратів. Одержані гранули є міцними, мають гладеньку поверхню, добру текучість [3].

Екструзія/сферонізація як метод грануляції – це багатостадійний процес, який дозволяє отримати сферичні частинки однакового розміру – пелети, діаметр яких лежить в межах 0,25-1,5 мм. В цьому методі не використовуються органічні розчинники і вода. Але даний метод є складним і використовується висока температура [3].

Розпилювальне висушування є близьким до грануляції як процес агломерування крапель, що затверділи. Даний процес є безперервним, фізичні властивості отриманих продуктів (розмір і форма частинок, вміст вологи, текучість) можна контролювати шляхом підбору типу обладнання і режимів процесу, даний метод застосовується для термолабільних речовин [3].

При *пінній грануляції* зв'язуючі розчини додаються у вигляді піни. Даний метод дозволяє отримати гранулят із ЛР, які є чутливими до дії

вологи. При використанні пінної грануляції одержують структурну частинку правильних розмірів і форми з покращеними властивостями текучості. Гранульована суміш не розшаровується, з'являється можливість контролювати розчинність, пористість, твердість, насипну густину і розмір частинок.

Широкий вибір методів грануляції дає можливість отримати масу для таблетування і наповнення капсул з ЛР з різними фізико-хімічними і технологічними властивостями [3].

1.2.1 Перспективи застосування вологоактивізованої грануляції

Грануляція в технології промислового виробництва лікарських препаратів займає досить істотне місце. Пов'язано це не тільки з традиціями, але і з необхідністю оптимізації технологічних властивостей. Добре відомі традиційні методи грануляції: волога і суха. Існуючі обмеження їх використання стимулюють розвиток нових методів. Так у вітчизняній та зарубіжній професійній літературі описані і вже застосовуються у фармацевтичній промисловості: пневматична суха грануляція (PDG), грануляція заморожуванням, технологія пінної грануляції (FBT), грануляція плавленням, термоадгезійний процес грануляції (TAGP), грануляція парою, технологія Granulex, вологоактивізована грануляція [11].

Технологія вологоактивізованої грануляції (ВАГ) в силу своїх переваг представляє значний інтерес. Вона була розроблена з метою мінімізації проблем вологої грануляції, таких як необхідність використання значної кількості гранулюючої рідини, тривалість і енергоємність процесу перемішування зволоженої маси, небайдужість компонентів суміші до сильного зволоження, необхідність в більшості випадків використання гранулоформуючих апаратів, тривала стадія сушіння грануляту, що супроводжується несприятливим впливом

температури на активні фармацевтичні інгредієнти і громіздким апаратурним оформленням процесів повітряпідготовки і повітря очищення [11].

Таблиця 1.1

Порівняння умов процесу вологої та вологоактивізованої грануляції

Умови процесу	Волога грануляція	Вологоактивізована грануляція
Кількість зволожуючого агента	20-50% маси сухої порошкової суміші	1-8% маси сухої порошкової суміші
Формування гранул	Потрібний додатковий гранулоформуєчий пристрій	Формуються в процесі вологоактивації при перемішуванні порошкової суміші
Сушіння гранул	Потрібно. Складне апаратурне оснащення енергоємними системами очищення повітря	Не потрібно. Сушіння гранул і перерозподіл вологи в порошкової суміші здійснюється за допомогою додавання сорбуючого агента
Зовнішній вигляд гранул	Зазвичай неправильної форми, великий діапазон розмірів	Дрібні, округлої форми, з хорошими технологічними характеристиками
Стадія фракціонування	Потрібно	Не потрібно
Економічність процесу	Тривалий, вимагає складного апаратурного оформлення, великих енергетичних витрат	Економічний, не вимагає складного обладнання, протікає швидко

З огляду на простоту і економічність ВАГ, слід очікувати, що даний метод отримає широке поширення. Основними технологічними питаннями при реалізації методу є складання рецептури і апаратурне оснащення процесу, що забезпечує необхідні характеристики тонкого розпилення зволожувача і перемішування порошкової суміші, що сьогодні технічно цілком доступно.

Процес ВАГ дозволяє надати порошкоподібним матеріалам технологічних переваг, властивих гранулам, минаючи трудомісткі і енерговитратні стадії. Використання даної технології виключає сильне зволоження суміші і подальше нагрівання при сушінні, що важливо для термолабільних лікарських субстанцій. Процес ВАГ успішно використовується рядом відомих фірм, наприклад, Bristol-Myers Squibb (США).

Порівняння умов процесу вологої і вологоактивізованої грануляції наведено в таблиці 1.1 [11].

В лабораторних умовах була вивчена можливість отримання грануляту сухих екстрактів методом ВАГ. Процес гранулювання проводили на лабораторному обдуваторі при 60 об/хв. Об'єктами служили лікарські субстанції: екстракти мірри, босвеллії, листя берези, трави солянки холмової.

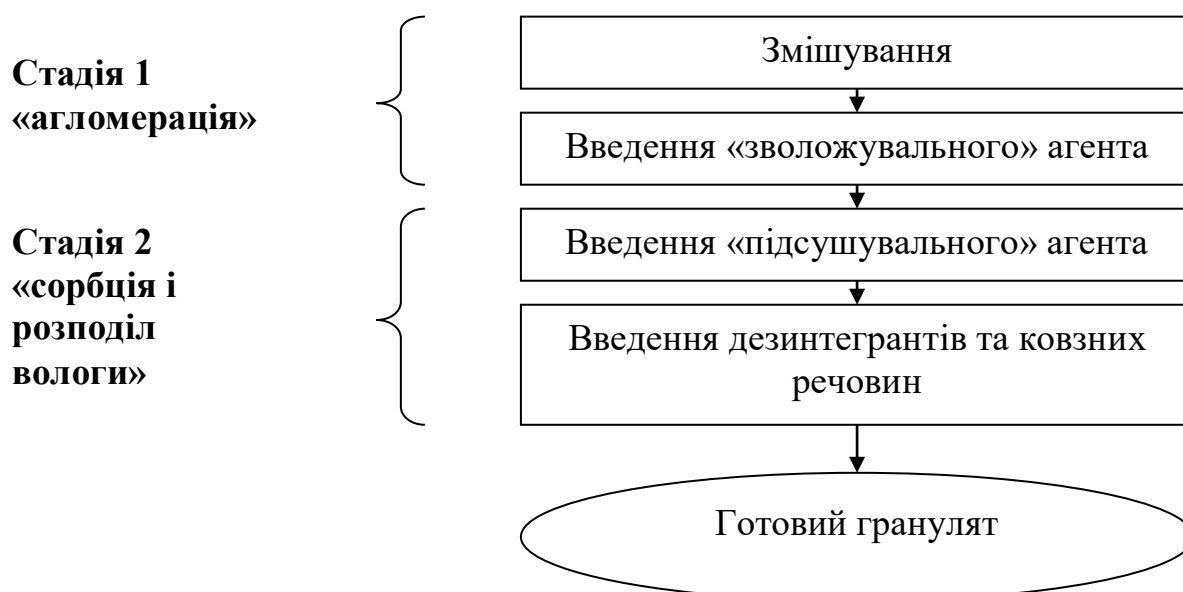


Рисунок 1.2 Схема вологоактивізованої грануляції

Допоміжні речовини, використані в технології ВАГ сухих екстрактів

Торгова назва	Склад	Виробник, країна
Aerosil 200	Колоїдний кремнію діоксид	Pharma Evonik Degussa, Німеччина
AvicelPh 200LM	Мікрокристалічна целюлоза	BioPolymer, Бельгія
LycatabDSH	Частково гідролізований крохмаль	Roquette, Франція
Pearlitol 100 SD	Маніт	Roquette, Франція
Plasdone S-630	Сополімер вінілпіролідону та вінілацетату	ISP, США
Starlac	Лактоза моногідрат 85% Кукурудзяний крохмаль 15%	Roquette, Франція
Syloid 244 FP	Кремнію діоксид	W. R. Grace & Co.- Conn., США

На рис.1.2. схематично зображено процес вологоактивізованої грануляції, що складається з двох умовних стадій. Зволожуючим агентом у даних дослідженнях слугувала вода очищена. У таблиці 1.2 наведені допоміжні речовини, використані в проведених дослідженнях [11].

1.3 Використання фітопрепаратів в якості імуностимуляторів. Фітотерапія імунодефіцитів

Імунодефіцитом називають стан, для якого характерне зниження функції імунної системи й опірності організму щодо різних інфекцій. З погляду етіології розрізняють первинні і вторинні імунодефіцити [37].

Первинні імунодефіцити – це група захворювань, яка характеризується зниженням функції імунної системи, що відбувається через різні генетичні порушення. Первинні імунодефіцити зустрічають

досить рідко, близько 1-2 випадків на 500 тис. осіб. При первинних імунодефіцитах можуть порушуватися окремі складові імунітету: клітинна ланка, гуморальна відповідь, система фагоцитів і компліменту. Наприклад, до імунодефіцитів з порушенням клітинної ланки імунітету відносять такі хвороби, як агамаглобулінемія, синдром Ді-Джоржіо, синдром Віскотта-Олдріча, хвороба. Первинні імунодефіцити присутні впродовж всього життя. Хворі з первинним імунодефіцитом, як правило, вмирають від різних інфекційних ускладнень [37].

Вторинні імунодефіцити зустрічаються набагато частіше, ніж первинні. Зазвичай вторинні імунодефіцити розвиваються на фоні дії на організм несприятливих чинників навколишнього середовища або різних інфекцій. Як і в разі первинних імунодефіцитів, при вторинних імунодефіцитах можуть порушуватися або окремі компоненти імунної системи, або вся система в цілому. Більшість вторинних імунодефіцитів (окрім імунодефіциту, викликаного інфекцією вірусом ВІЛ) є оборотними й добре піддаються лікуванню.

Чинники, що здатні викликати вторинний імунодефіцит, різноманітні. Вторинний імунодефіцит може бути викликаний як чинниками зовнішнього середовища, так і внутрішніми чинниками організму [37].

У цілому всі несприятливі чинники навколишнього середовища здатні порушити обмін речовин організму, можуть стати причиною розвитку вторинного імунодефіциту. До найбільш поширених чинників навколишнього середовища, що викликають імунодефіцит, належать забруднення навколишнього середовища, іонізуюче й СВЧ випромінювання, отруєння, тривалий прийом деяких лікарських препаратів, хронічний стрес і перевтома. Загальною межею описаних вище чинників є комплексна негативна дія на всі системи організму, у тому числі й на імунну систему. Крім того, такі чинники, як іонізуюче випромінювання, мають вибіркочу інгібуючу дію на імунітет, яка

пов'язана з пригніченням системи кровотворення. Люди, що проживають або працюють в умовах забрудненого навколишнього середовища, частіше хворіють на різні інфекційні захворювання й частіше страждають на онкологічні хвороби. Очевидно, що таке підвищення захворюваності в цієї категорії людей пов'язане зі зниженням активності імунної системи [37].

Для прискорення одужання й специфічної стимуляції імунітету проводять курс лікування імуностимулюючими препаратами.

Лікарські рослини імуотропної дії можуть впливати як на специфічні фактори захисту, так і на імунологічну реактивність, підсилюючи чи послаблюючи імунні реакції. Застосовувати ці рослини слід залежно від патологічного процесу, імунних порушень та інших завдань лікування та профілактики хвороби [37].

З метою стимуляції роботи імунної системи застосовують імунопротектори, які забезпечують м'яку імуномодельючу дію, покращують функції й інших регуляторних систем, мають низьку алергенність та токсичність [37].

Рослинні імуномодулятори поділяють на дві групи:

- до першої групи належать півники молочно-білі, глечики жовті, омела біла, солодка гола, які мають імуномодельючу та імуносупресивну дію;
- до другої групи належать рослини, що не мають імунодепресивних властивостей, але, як правило, мають антигіпоксичну дію. Вплив рослин цієї групи на імунні процеси розвивається повільно, проявляється після 1-2-місячного курсу, але не такий виражений, як у рослин першої групи: чорниця, морква посівна, обліпиха жостероподібна, шипшина собача, лимон тощо [37].

Рослинні препарати включають цілий комплекс біологічно активних речовин, а тому краще засвоюються організмом і мають менше побічних ефектів [37].

Адаптогени – це природні енергетики, препарати рослинного і тваринного походження, що володіють стимулюючою та тонізуючою дією. Їх терапевтичний ефект особливо помітний на тлі втоми, а сам механізм дії адаптогенних препаратів пов'язаний з їх активним впливом на обмінні процеси, що відбуваються в нашому організмі.

Механізм дії адаптогенів пов'язаний з відновленням втрачених параметрів організму і приєднанням нових резервів за рахунок впливу на роботу нейроендокринної, імунної та серцево-судинної системи. До безумовних переваг природних адаптогенів є їх мала токсичність, відсутність у людини негативних наслідків і звикання до них в наслідку їх тривалого застосування, широкий спектр терапевтичної дії. Рослинні адаптогени підвищують рівень фізичної працездатності у здорових людей, стійкість організму до різних негативних впливів на нього, знімають загальне відчуття втоми і покращують самопочуття. Під дією адаптогенів, при виконанні будь-якої фізичної м'язової роботи, наш організм найбільш економно витрачає свої енергетичні ресурси [39].

До препаратів рослинного походження, що містять адаптогени належать – настоянка і рідкий екстракт женьшеню, настоянка аралії, рідкий екстракт елеутерококу, настоянка лимонника, рідкий екстракт левзеї, сапарал, екдистерон, настоянка і рідкий екстракт ехіноцеї, екстракт рідкий родіоли рожевої, настоянка заманихи, настоянка стеркулії, імунал.

Адаптогени особливо необхідні багато і активно працюючим людям, операторам ПК, людям, які працюють на шкідливих виробництвах і в складних кліматичних умовах. Адаптогени рекомендовано приймати під час епідемій, при зміні часових поясів та кліматичних умов, тривалих поїздках та перельотах [39].

1.3.1 Вітаміни

Для забезпечення біохімічних та фізіологічних процесів в організмі необхідні вітаміни. Проте вони не синтезуються в організмі взагалі, або в достатній кількості. Дефіцит вітамінів в організмі викликає розлад обміну речовин та порушення всіх його функцій. Основними причинами виникнення дефіциту вітамінів в організмі є недостатній вміст їх у їжі та збільшена потреба. Добова потреба здорових людей у вітамінах залежить від інтенсивності фізичної та розумової роботи, нервово-психічної напруги, кліматичних та інших зовнішніх умов. При зміні цих факторів потреба у вітамінах може зростати у 2-3 рази. Оскільки ефекти різних вітамінів носять різноспрямований характер, їх прийом призначають у вигляді комплексів, щоб досягти впливу відразу на кілька різних біохімічних процесів. Вітаміни та коферменти забезпечують більш ефективний перебіг енергетичного обміну [34].

1.3.2 Лікарські рослини як жовчогінні засоби

Незважаючи на активний розвиток науково-технічного прогресу, що дозволяє застосовувати інноваційні підходи до розробки лікарських засобів різноманітного складу, суттєво зріс інтерес саме до препаратів рослинного походження. Майже 75% пацієнтів надають перевагу фітопрепаратам. Разом з тим, враховуючи тенденцію до зростання захворювань гепатобіліарної системи, раціональне й комплексне використання розповсюджених на території України лікарських рослин, які виявляють виражену жовчогінну дію в комплексі з гепатопротекторною активністю, є важливим завданням сучасної фармації та медицини [5].

Препарати жовчогінної дії можна поділити за походженням основних діючих речовин на ЛЗ рослинного походження, в яких

використовуються екстракти лікарських рослин; препарати тваринного походження, до складу яких входять екстракти печінки великої рогатої худоби або виділені з них пептиди, а також препарати на основі різноманітних амінокислот, вуглеводів (малату, лактулози), натрію, калію, хлору, вітамінів, що служать коферментами печінкових ензимів (пантотенат, рибофлавін, біотик тощо).

Фармацевтична промисловість багатьох країн світу випускає різноманітні жовчогінні засоби рослинного походження, а саме препарати на основі флаволігнанів розторопші плямистої (сілібор, легалон, лепротек, флавобіон, карсил, силімарин, силегон), лікарські засоби індійського виробництва (лів-52, гепалів, ліва, лівмег, лівомін) та цілий ряд інших препаратів.

Переважна більшість препаратів зареєстровані і випускаються в Україні. Вони є досить ефективними лікарськими засобами, але, зважаючи на те, що організм людини найкраще засвоює речовини саме тих рослин, які ростуть у місцевості, в якій живе сама людина, ведуться пошуки нових препаратів з поширеної в Україні лікарської рослинної сировини [5].

Лікарські рослини найбільш часто застосовують при лікуванні захворювань печінки та жовчних шляхів, проявляють свою дію за рахунок вмісту різних груп БАР (флавоноїдів, ефірних олій, дубильних речовин, фітостеринів, смолистих речовин), що робить їх перспективними видами для дослідження та подальшого використання в офіційній медицині [5].

Для лікування хвороб печінки і жовчовивідних протоків, дискінезії жовчного міхура і жовчовивідних шляхів, жовчокам'яної хвороби, холециститу і холангіту, гепатиту та цирозу печінки використовуються більше 28 видів рослин. Найбільш часто зустрічаються наступні: родина Айстрові – арніка обліснена, великоголовник сафлоровидний, волошка синя, деревій звичайний, кульбаба лікарська, нагідки лікарські, полин волотистий, пижмо звичайне, сідач коноплевидний, цикорій звичайний, цмин піщаний, череда трироздільна (поникла, промениста), чорнобривці

простерті, розторопша плямиста; родина Білозорові – білозір болотний; родина Бобові – астрагал шерстистоквітковий, вовчуг польовий, конюшина люпинова (повзуча), солодець голий (уральський); родина Вересові – мучниця звичайна; родина Геранієві – герань криваво-червона; родина Губоцвіті – живучка туркестанська, залізняк бульбистий, чебрець звичайний, чистець прямий (болотний), шоломниця байкальська; родина звіробійні – звіробій звичайний; родина Зонтичні – ласкавець круглолистий; родина Жовтцеві – товстоплідник рутковий; родина Півникові – шафран посівний; родина коноплеві – коноплі посівні; родина Розові – гадючник звичайний, горобина чорноплідна, приворотень звичайний, родовик лікарський, шипшина собача, яблуня ягідна та інші [5].

ЛРС, що впливає на жовчовиділення, розподіляють на три основні групи: холеретики, холекінетики та холеспазмолітики. При гіперкінетичній формі дискінезії рекомендують призначення холеретиків сумісно зі спазмолітиками, а при гіпокінетичній – холеретики сумісно із холекінетиками. Холеретиками називають лікарські препарати, що посилюють виділення жовчі гепатоцитами. Серед холеретиків виділяють справжні холеретики та гідрохолеретики. До дійсних холеретиків належать засоби, що стимулюють жовчоутворення та синтез жовчних кислот у печінці. До них належать квітки цмину піскового, корені барбарису, плоди шипшини, кукурудзяні стовпчики, листя м'яти перцевої, трава полину гіркого. Гідрохолеретики посилюють жовчовиділення тільки завдяки водному компоненту. До них відносять препарати валеріани лікарської, женьшеню. Холекінетиками називають лікарські препарати, що ліквідують застій жовчі в жовчному міхурі та посилюють процес його випорожнення. До них належить кукурудзяна, маслинова та соняшникова олії, сорбіт, який входить до складу плодів горобини звичайної. Холеспазмолітики усувають спазм жовчних шляхів, що призводить до посилення відтоку жовчі. До них відносять листя м'яти перцевої, барбарису, кореневища айру. Необхідно враховувати той факт, що лікарські рослини впливають на

організм різнобічно. Наприклад, барбарис та м'ята перцева проявляють холеретичну та спазмолітичну дію, тому доцільно їх відносити до лікарських рослин з переважною холекінетичною або холеспазматичною дією. § Препарати есенціальних фосфоліпідів сої, флаволігнанів розторопші, а також їх сумарні препарати та засоби з артишоку, насіння гарбуза, цмину піскового мають жовчогінні, протизапальні властивості та є важливою складовою лікування [5].

Отже, досвід народної медицини і розробка ефективних лікарських препаратів, які вміщують екстракти з описаних вище рослин свідчать про перспективність подальшого вивчення їх фармакотерапевтичних властивостей при патології гепатобіліарної системи [5].

Висновки до розділу 1

1. Внаслідок аналізу ринку лікарських рослин встановлено зростаючий попит на фармацевтичну фітопродукцію протягом 2017-2021 років, що може забезпечитися за рахунок використання дикорослої і культивованої сировини України.

2. Одним з завдань сучасної фармацевтичної науки є розробка і впровадження нових фітопрепаратів із сухими рослинними екстрактами у вигляді твердих лікарських форм (медичних капсул, таблеток). Для покращення технологічних властивостей сухих екстрактів проводяться пошуки технології отримання стабільних лікарських препаратів на основі сухих екстрактів, у тому числі шляхом використання сучасних методів їх гранулювання і підбора допоміжних речовин.

3. На основі спеціальних літературних даних проаналізовано актуальність лікування імунодефіциту й специфічної стимуляції імунітету на фоні вітамінно-мінеральної недостатності за допомогою фітопрепаратів імунотропної дії. З метою стимуляції роботи імунної системи застосовують рослинні імунопротектори, які забезпечують м'яку імуномодельючу дію,

покращують функції й інших регуляторних систем, мають низьку алергенність та токсичність.

4. Розглянуто перспективи використання витягів з доступної вітчизняної лікарської сировини – листя обліпихи та квіток цміну з метою розробки ЛЗ імуностимулюючої дії для лікування імунодефіцитів у вигляді твердих капсул.

РОЗДІЛ 2

АНАЛІЗ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ПРИРОДНИХ АДАПТОГЕНІВ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів на основі природних адаптогенів

Маркетингові дослідження асортименту лікарських засобів адаптогенної дії було здійснено шляхом аналізу наукової літератури та аналізу Державного реєстру лікарських засобів України з застосуванням аналітичних, статистичних та методів порівняльного аналізу [40].

До лікарських засобів загальнонотонізуючої та адаптогенної дії відносяться препарати на основі женьшеню (*Ginseng*), елеутерококу колючого (*Eleutherococcus senticosus*), лимоннику китайського (*Shisadra chinensis*), левзеї сафлоровидної (*Leuzea carthamoides*), заманихи високої (*Echinopanax elatus*), аралії маньчжурської (*Aralia mandshurica Rupr.*), родіоли рожевої (*Rhodiola rosea L.*). Препарати вказаних рослин містять алкалоїди, вітаміни, глікозиди, ефірні олії, сапоніни, макро- та мікроелементи, що визначає їх неспецифічну стимулюючу дію на організм людини. Завдяки наявності цих сполук препарати здатні підвищувати фізичну та розумову працездатність, стійкість до несприятливих факторів навколишнього середовища, підвищувати гостроту зору, стимулювати серцево-судинну систему, послаблювати стресові реакції, проявляти певну стимулюючу гонадотропну та гіпоглікемічну дію. Як видно, речовини тонізуючої та адаптогенної дії містяться переважно у сировині рослинного походження [40].

За даними досліджень фармацевтичного ринку України встановлено, що асортимент препаратів тонізуючої та адаптогенної широкий та різноманітний.

Промисловістю випускаються різноманітні лікарські форми адаптогенів: спиртові настоянки й екстракти, таблетки, капсули, збори, порошки тощо. Здебільшого лікарські засоби адаптогенної дії, які випускаються вітчизняною промисловістю, представлені препаратами рослинного походження у вигляді екстрактів і настоянок. Вони займають певний сегмент ринку фармацевтичних препаратів і мають стабільний попит [40].

Згідно з міжнародною АТС-класифікацією (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system) за спектром фармакологічної дії адаптогени та тонізуючі засоби розподіляються на дві групи [46]. Перша – широкого спектра дії. Препарати цієї групи викликають в організмі стан неспецифічної підвищеної стійкості:

- вітаміни (A11);
- мінеральні добавки (A12);
- тонізуючі засоби (A13);
- різні препарати (які діють на нервову систему) (N07XX).

Друга – вузького спектра дії. Препарати цієї групи формують стан специфічної підвищеної стійкості:

- антигіпоксанти (C01);
- антитоксичні (V03);
- антиоксиданти (R05CB01; M02AX03; A11);
- геріатричні (A11; V03AB26; J05AX12);
- імуностимулятори (L03AX18 та L03AX21);
- інші психостимулюючі та ноотропні засоби (N06BX).

На рис. 2.1 наведено співвідношення препаратів груп, що викликають стан неспецифічної підвищеної стійкості.

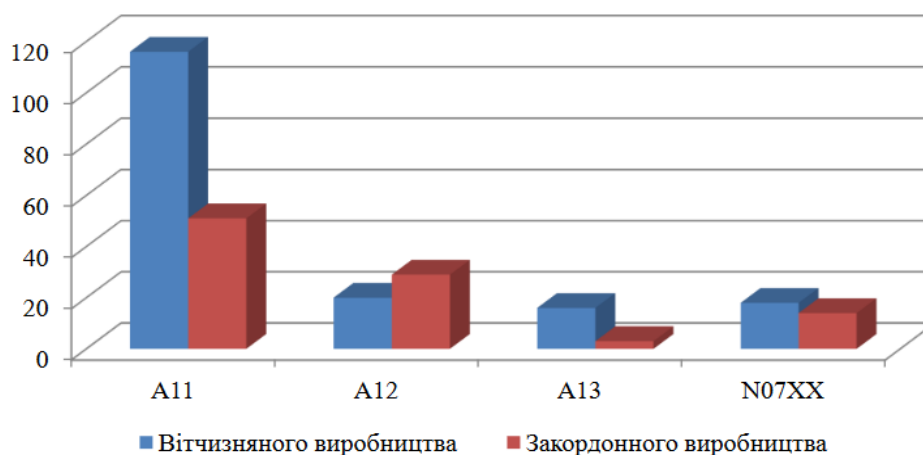


Рисунок 2.1 Співвідношення препаратів груп, що викликають стан неспецифічної підвищеної стійкості

Для вивчення стану ринку препаратів нами було обрано лікарські засоби, які мають виражені адаптогенні та тонізуючі властивості, а саме групу A13 – тонізуючі засоби. На рис. 2.2 представлено асортимент тонізуючих лікарських засобів групи A13 вітчизняного виробництва за різними лікарськими формами.

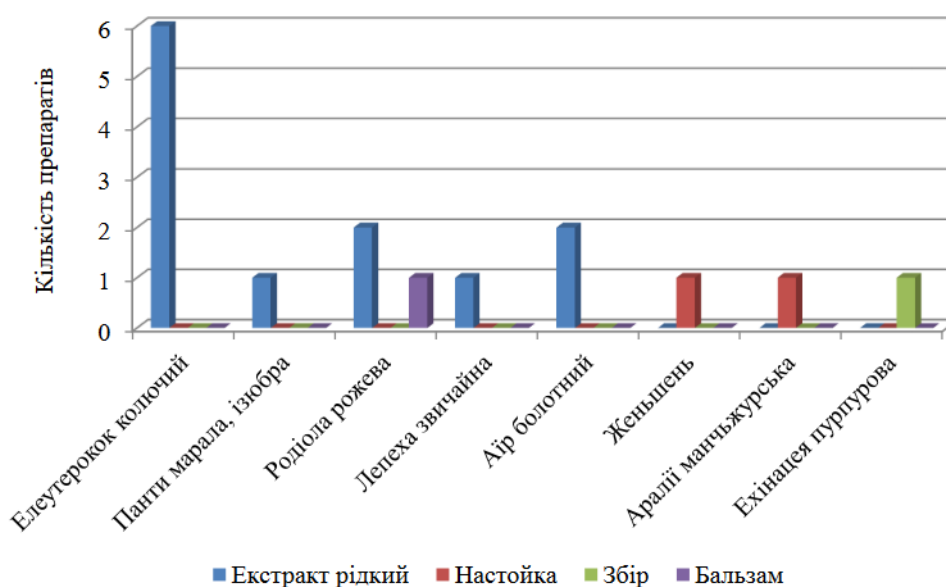


Рисунок 2.2 Асортимент тонізуючих препаратів вітчизняного виробництва за лікарськими формами

На фармацевтичному ринку представлено 3 препарати адаптогенної та тонізуючої дії групи А13 закордонного виробництва, а саме: сироп на основі алое «Біоарон С» (виробник Фітофарм Кленка С. А., Польща), сироп «Вівабон» на основі густих екстрактів фінікової пальми плодів, ембліки лікарської плодів, зимової вишні коріння, перцю довгого плодів, центели азійської листя, амомуму шиловидного плодів, імбиру лікарського кореневищ, пажитника грецького насіння, волошки коріння (виробник Хербіон Пакистан Прайвет Лімітед, Пакістан) та таблетки на основі екстракту з родіоли рожевої «Вітанго» (виробник Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина).

З метою розробки препарату на основі рослинної субстанції для лікування станів вторинного імунodefіциту нашу увагу привернула обліпіха. Обліпіха крушиновидна (*Hipporhae rhamnoides L.*) дуже відома рослина. Росте в дикому вигляді в гірських районах Центральної Азії. Її також вирощують в городах, садах.

Ряд досліджень виявив, що споживання обліпіхи допомагає адаптації до умов високогір'я. Екстракти обліпіхи попереджають розвиток поліцитемії при висотній гіпоксії. Екстракти насіння обліпіхи мають виражені антиоксидантні властивості. Екстракти листя обліпіхи попереджають розвиток висотної хвороби, шляхом інгібування процесу переходу плазми крові з судин легенів в паренхіму [16].

Сучасні дослідження показали, що екстракти листя обліпіхи мають імунomodulatory та адаптогенні властивості. Були виявлені імунoprotektivні властивості ягід обліпіхи при впливі імунodepresивних токсичних речовин. Завдяки імунomodulatory властивостям, обліпіха надає терапевтичну дію при ідіопатичній нефропатії [16].

Препарати обліпіхи мають багато корисних для серцево-судинної системи властивостей. Вони чинять гіпохолестеринемічну, антиагрегаційну, протизапальну, гіпотензивну кардіoproteкторну дію.

Експериментальні дослідження показали, що прийом плодів обліпихи підвищує адаптаційні здібності серцево-судинної системи [16].

Масло обліпихи застосовується в сучасній і народній медицині як ранозагоювальний, протизапальний, болезаспокійливий засіб, при шкірних ранах, при виразковій хворобі шлунка, дванадцятипалої кишки, виразкових колітах, ураженнях слизової рота, носа, при гінекологічних захворюваннях. На основі масла промисловість випускає препарат «Олазол». Спиртовий екстракт кори обліпихи застосовується як протираковий засіб.

В результаті проведених досліджень встановлено, що асортимент лікарських препаратів адаптогенної та тонізуючої дії представлені переважно у рідких лікарських формах (екстрактах рідких або настойках). Але дана форма лікарських засобів має певні недоліки до яких відносяться: 1) насиченість їх супутніми речовинами, витягнутими з рослинної сировини; 2) поява осадів при незначних зниженнях температури або частковій втраті спирту; 3) необхідність їх зберігання у герметичній упаковці при температурі 15-20°C. Крім того слід зазначити, що недоліком рідких лікарських форм при застосуванні є неточність та незручність застосування [16].

Слід зазначити, що в аптеках представлено певну кількість твердих лікарських форм у вигляді капсул закордонного виробництва на основі екстракту родіоли рожевої, але всі вони є дієтичними добавками і рекомендовані як профілактичні засоби. Тому розробка складу та технології лікарського препарату для лікування імунодефіцитів на основі екстракту листя обліпихи, саме у формі капсул, використовуючи вітчизняну сировинну базу даної рослини, є важливою та актуальною [16].

2.2 Об'єкти дослідження

Обліпіха крушиновидна – *Hipporhaë rhamnoides* L. (латиніз. грец. *hippos* – кінь і *phaos* – блиск; грец. *rhamnos* – назва колючого чагарника + *oides* – подібний) – дводомна рослина родини маслинкових – *Elaeagnaceae*. Обліпіха крушиновидна – кущ до 3,5 м завв. або дерево до 6-11 м завв. із численними колючими гілками, які мають бокові й верхівкові колючки розміром 1-7 см. Молоді пагони – сріблясті, старі – бурувато-зелені або жовто-бурі. Листки прості, лінійні або лінійно-ланцетні, чергові, майже сидячі, до 9 см завд. і до 1 см завш., зверху – сірувато-темно-зелені, знизу – бурувато-сріблясті через зірчасто-лускате опушення. Квітки одностатеві, дрібні; тичинкові – сріблясто-буруваті з двороздільною оцвітиною і 4 тичинками, зібрані в суцвіття у вигляді короткого колоса, який на верхівці переходить у китицю; маточкові – жовтуваті, з трубчастою дволопатевою оцвітиною, зібрані в китицеві суцвіття. Плід – овальна чи майже куляста соковита несправжня кістянка 4-12 мм завд. на короткій плодоніжці жовтого, оранжевого або оранжево-червоного кольору. На території України в дикому стані обліпіха росте в дельті ріки Дунаю, утворюючи на піщаних косах густі непрохідні зарості. Культивується [41].

Офіційальною сировиною є плоди обліпіхи – *Fructus Hipporhals rhamnoides recentes*, з яких одержують обліпіхову олію (*Oleum Hipporhals*). У плодах обліпіхи виявлені каротиноїди – 0,02%: фітофлюїн, β-каротин, γ-каротин, полі-*цис*-лікопін В, лікопін, зеаксантин, неокаротин, лютеїн, криптоксантин, ізокриптоксантин, віолаксантин, неоксантин; вітаміни: С – до 270 мг%, Е, В₁, В₂, В₆, В₉, В₁₂, К₁; вуглеводи та споріднені сполуки – 1-3,26%: глюкоза – 1,27-1,8%, фруктоза – 0,71-2,33%, сахароза – 0,07-0,3%, пектин – 0,15-5,5%, полісахариди – 2,5%; циклітоли: квебрахіт – 0,35%; органічні кислоти – 1,04-4,46%: яблучна, щавлева, винна; тритерпеноїди: урсолова кислота – 1,34-1,6%, олеанолова кислота; фенолкарбонові кислоти та їх похідні (хлорогенова); флавоноїди:

ізорамнетин, рутин, 3-рутинозид ізорамнетину, 3-O- β -D- глюкопіранозид і 3-O- β -D- глюкопіранозидо-7-O- α -L-L- рамнопіранозид ізорамнетину, кверцетин, мірицетин; катехіни; лейкоантоціани; дубильні речовини – 0,025-0,53%; вищі жирні кислоти; азотвмісні сполуки: бетаїн; макро- і мікроелементи: K, Ca, Mg, Fe, Zn, Cu, Mn, B, J. У плодах обліпихи міститься жирна олія – 1,89-13,7%, до складу якої входять гліцериди пальмітолеїнової, пальмітинової, олеїнової, лінолевої, ліноленової та інших жирних кислот; стероїди – 2,4-2,6%: β - ситостерин, стигмастерин; вітаміни: E, K₁, каротиноїди; фосфоліпіди – 1-1,8%, у гідролізаті – лецитин, кефалін, триацилгліцероли. У листі також містяться вищезазначені групи БАР, а в корі гілок виявлено азотвмісні сполуки: серотонін – 0,3-0,4%, алкалоїди; тритерпеноїди: урсолова кислота [41].

Обліпихова олія має протизапальні, полівітамінні, бактерицидні, епітелізуючі, гранулюючі, знеболювальні та антиоксидантні властивості; її використовують для лікування в разі променевого ураження шкіри, опіків, відморожень, пролежнів, варикозного розширення вен, туберкульозу шкіри, екзем, лишайів, трофічних виразок, хвороб очей, ВДШ, печінки, жіночих статевих органів. У медичній практиці використовують комбіновані препарати, які містять обліпихову олію: Олазоль, Гіпозоль, лікувальні косметичні креми..

Насіння містить жирну олію, білки, танін, вітаміни E, B₁, B₂, лінолеїва (42,36%), ліноленова (21,27%), олеїчна (21,34%), пальмітинова (6,54%), стераринова (2,54%) кислоти, тритерпеноїдні сапоніни, флаваноїдні глікозиди – гіпофіни, ациклічні флавоноїди [16].

Масло обліпихи містить лінолеву і ліноленову кислоти, токофероли.

Плоди обліпихи, завдяки наявності фенольних сполук, органічних кислот і інших біологічно активних речовин відносять до функціональних, адаптогенних засобів, мають антиоксидантні, антистресові, антитромбозні властивості, нормалізують метаболічні показники. Експериментальні дослідження показали, що прийом листя обліпихи підвищує фізичну

витривалість. Сік обліпихи підвищує антиоксидантні властивості скелетної мускулатури, підвищує рівень тестостерону і гемоглобіну крові, збільшує фізичну витривалість [16].

Цмин пісковий (від грец. *helios* – сонце та *chrysos* – золото, лат. *arenarius, a, um* – пісковий) – багаторічна трав'яниста рослина з біло-войлочним опушенням родини айстрових (складноцвітих) – Asteraceae (Compositae); рос. назви: бессмертник песчаный, цмин песчаный. Рід цмин налічує близько 500 видів у теплій і помірній зонах Європи, Азії, у Південній Африці та Австралії; в Україні – 5 видів.

Стебла прямостоячі чи висхідні, 15-20 см завв., при суцвіттях – гіллясті. Листки почергові, цільні, цілокраї. Квітки дрібні, зібрані в кулясті кошики, які утворюють у свою чергу густий щиток. Крайні квітки жіночі, трубчасті, нитковидні. Серединні – двостатеві, трубчасті. Плід – сім'янка. Росте на всій території України в соснових лісах, на пісках [41].

Офіційною сировиною є квітки цмину піскового – Flores *Helichrysi*, які не повністю розпустилися, із залишком стебла не більше 1 см. Флавоноїди суцвіть представлені флаваноном нарингенином і його глікозидами: саліпурпозидом, ізосаліпурпозидом і геліхризином. Серед флавонів переважає апігенін і його 5-глікозида; флавонольна група складається з похідних кемпферолу. У суцвіттях міститься ряд похідних фталевого ангідриду: 5,7- діоксифталід, 5- метокси- 7- оксифталід і 5-метокси- 7- глюкозидфталід.

У сировині виявлені дубильні речовини, етерна олія (0,04%), скополетин, β - ситостерин, смоли, органічні кислоти, слизи, гіркоти, каротиноїди, макро- і мікроелементи: К, Са, Fe, Mn [41].

Препарати цмину піскового використовують при хронічних захворюваннях печінки, жовчного міхура і жовчних протоків, він посилює секрецію шлунка і підшлункової залози. Використовують настій, екстракт цмину, збори, препарат Фламін при холециститі, холангіті, гепатиті.

2.3 Методи та методики дослідження

2.3.1 Визначення технологічних показників сухих екстрактів рослинної сировини, допоміжних речовин та гранулятів

Визначення фракційного складу порошків, субстанцій та гранулятів

Фракційний склад визначали за методикою, наведеною у статті ДФУ, п. 2.9.38 [9], шляхом струшування набору сит.

Визначення насипного об'єму порошків, субстанцій та гранулятів

Визначення насипної густини вільно насипаного матеріалу проводили за методикою, наведеною у статті ДФУ, п. 2.9.34 [9], користуючись градуйованим циліндром місткістю 250 мл (ціна поділки – 2 мл).

Визначення сипкості порошків, субстанцій та гранулятів

Для визначення сипкості користувалися лійкою з діаметром вихідного отвору $15 \pm 0,01$ мм.. Сипкість виражали у секундах, віднесених до 100 г зразка.

Визначення вмісту вологи

Вологовміст визначали як втрату у масі (виражену у відсотках) при висушуванні на експрес-вологомірі ВТ-500. подальшого сушіння. При цьому фіксували масу висушеного матеріалу (w), а вміст вологи визначали за формулою (1):

$$w = \frac{G_{\text{ВОЛ}} - G_{\text{СУХ}}}{G_{\text{ВОЛ}}} \times 100\%, \quad (1)$$

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

$G_{\text{СУХ}}$ – маса висушеного матеріалу, г.

2.3.2 Визначення показників якості готової лікарської форми – твердих желатинових капсул із комбінацією сухих екстрактів.

Відповідно до вимог, описаних у ДФУ, готову ЛФ стандартизували за такими показниками: однорідність маси, однорідність дозування, розпадання, розчинення.

Однорідність маси

Зважували нерозпаковану капсулу. Потім розпаковували капсулу в такий спосіб, щоб не була втрачена будь-яка частина оболонки, і видаляли якомога повніше її вміст. Далі зважували оболонку. За різницею зважувань розраховували масу вмісту капсули. Повторювали процедуру з іншими 19 капсулами [9].

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 [9].

Розчинення капсул

Тест розчинення проводили відповідно до методики ДФУ, п. 2.9.3 [9], 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 сухих екстрактів, що перейшли у розчин, у перерахунку на кверцетин.

Висновки до розділу 2

1. Вивчено асортимент лікарських засобів імуностимулюючої та адаптогенної дії на фармацевтичному ринку України. Встановлено, що переважна кількість даних препаратів представлена у формі рідких

екстрактів або настоек. Тому розробка складу та технології лікарського препарату з рослинними екстрактами у формі капсул для лікування імунодефіцитів є актуальною задачею.

2. Наведено характеристику вихідної сировини – сухих екстрактів обліпихи та цміну в якості АФІ, що використовувались у складах зразків для наповнення твердих желатинових капсул.

3. Обґрунтовано вибір загальноприйнятих методів та методик для проведення фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень, що дозволяють об'єктивно оцінювати якість дослідних зразків та готового лікарського засобу.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИКОРИСТАННЯ ВОЛОГОАКТИВІЗОВАНОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ ПРИ РОЗРОБЦІ ТЕХНОЛОГІЇ МЕДИЧНИХ КАПСУЛ З СУХИМИ ЕКСТРАКТАМИ ОБЛІПИХИ ТА ЦМІНУ

3.1 Теоретичне обґрунтування вибору методу вологоактивізованої грануляції при розробці капсул з сухими екстрактами

Сухі екстракти, як фармацевтичні субстанції, мають ряд недоліків. Вони гігроскопічні, можуть злежуватися при зберіганні, значною мірою схильні до впливу температури з перебігом окислювально-відновних реакцій та утворенням домішок. Крім того, з технологічної точки зору, частинки сухих екстрактів, внаслідок низької вологості (не більше 5%), мають підвищену ламкість, що призводить до утворення значної кількості пилу при фасуванні, транспортуванні та ін. З метою суттєвого зниження прояву вищевказаних негативних властивостей сухих екстрактів у фармацевтичній технології застосовують метод гранулювання. При гранулюванні відбувається агломерація частинок речовини, що сприяє значному зменшенню сумарної поверхні частинок і, отже, зменшенню вільної енергії. Перетворення порошкоподібного матеріалу на гранули збільшує його міцність, зменшуючи при цьому стиранність і підвищуючи сипкість. Гранули стають майже рівних розмірів, що покращує насипну масу продукту. Поліпшення технологічних параметрів сухих екстрактів за допомогою гранулювання сприяє поліпшенню точності їх дозування шляхом зміни таких технологічних властивостей, як об'ємна маса, в'язкість, плинність, вологість та ін. [39, 64].

У 1987 Улла з співавторами [56] опублікували роботу про новий процес гранулювання, назвавши його вологоактивізованою грануляцією, при якій для активації агломерації і формування гранул використовується

мінімально необхідна кількість вологи. У суху суміш активної субстанції з «гранулоформуєчими» допоміжними речовинами (наповнювачі, сухі склеюючі) при перемішуванні вводять шляхом розпилення зволожуючу рідину (воду) для утворення агломератів – гранул. Їх «осушення» здійснюється додаванням в змішувач при безперервному перемішуванні «підсушуючих» допоміжних речовин, що володіють хорошою сипучістю, сорбуючих і перерозподіляючих вологу в одержуваному продукті, наприклад, діоксид кремнію або мікрокристалічну целюлозу. Кінцева вологість продукту, зазвичай, не перевищує фінішної вологості гранул, отриманих традиційної вологою грануляцією. Тому, додаткового термічного сушіння гранули, як правило, не потребують. В результаті утворюються компактні гранули з потрібним фракційним складом, сипучістю і пресуємістю. При необхідності, на заключному етапі додають дезінтегранти і ковзні речовини. Схематично процес вологоактивізованої грануляції представлений на рис. 3.1.

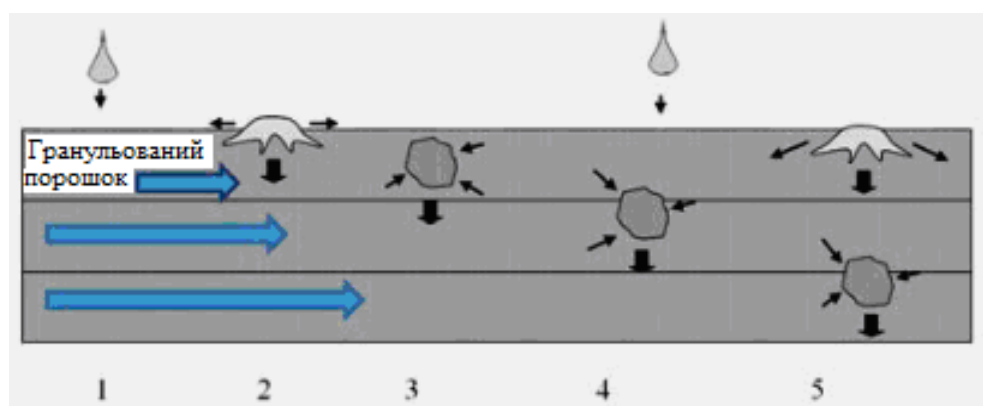


Рисунок 3.1 Схема утворення гранул

Крапля зволожуючого агента потрапляє на шар гранульованого порошку (1). Під дією капілярних сил волога починає поширюватися на всі боки, заповнюючи пори між окремими частинками (2) і утворюючи рідкофазні містки. У тонких шарах між частинками протікає розчинення компонентів порошкоподібної суміші, в тому числі склеюючої речовини. Внаслідок невеликого обсягу і високої дисперсності крапель, волога

розподіляється в обмеженому просторі, визначаючи розміри агломератів, а в подальшому – гранул (3). Процес утворення агломератів обумовлений дією капілярно-адсорбційних сил зчеплення між частинками. Зволожені агломерати в силу більшої щільності і зсуву шарів порошку при перемішуванні переміщуються вглиб гранульованої маси і процес повторюється (4 і 5). Надалі формування гранул включає стадії ущільнення, стирання, шліфування і т.д. [11].

3.2. Отримання суміші сухих екстрактів обліпихи та цміну. Дослідження її фізико-хімічних та технологічних властивостей

При створенні твердих ЛФ важливу роль відіграють технологічні властивості субстанції (сипкість, насипна щільність, вологість та гігроскопічність порошоків). Вони впливають на якість готового продукту та визначають вибір технології отримання лікарського засобу.

В експерименті досліджували характеристики суміші сухих екстрактів обліпихи та цміну (СЕОЦ). Попередньо отримували суміш СЕОЦ шляхом змішування їх у співвідношенні 1 : 1 (дози розраховували із середньодобових доз монопрепаратів ЛРС), в якій визначали вміст БАР з використанням методів, описаних у розділі 2.

Суміш СЕОЦ містить максимальну кількість кверцетину, що входить до складу обох екстрактів. Капсули передбачається стандартизувати за вказаною діючою речовиною.

За зовнішніми ознаками СЕОЦ має вигляд світло-зеленого аморфного порошку з характерним запахом. Властивості суміші СЕОЦ визначались за методиками, описаними в розділі 2 та представлені в таблиці 3.1.

Отримана субстанція має низьке значення сипучості та кута природного укосу ($45 \pm 1,9$ °С). Сума сухих екстрактів значно ущільнюється, що призводить до виникнення проблем при фасуванні та

транспортуванні. Таким чином, суміш СЕОЦ має незадовільні технологічні характеристики, тому для отримання капсул на її основі необхідно проводити стадію гранулювання.

Таблиця 3.1

Технологічні властивості суміші сухих екстрактів

№ з/п	Технологічні показники	Суміш сухих екстрактів СЕОЦ
1.	Сипучість, г/с	$2,4 \pm 0,05$
2.	Кут природного укусу, град.	$45 \pm 1,90$
3.	Вільна щільність насипна, кг/м ³	$725 \pm 3,10$
4.	Вологість, %	$4,86 \pm 0,01$

Вологовміст суміші сухих екстрактів обліпихи та цміну становить $4,7 \pm 0,2$ % (згідно з загальним вимогам ДФУ до сухих екстрактів, вміст вологи в них повинен не перевищувати 5 %).

Для оцінки умов виготовлення грануляту на основі СЕОЦ, було доцільним провести визначення інтервалу вмісту вологи, при якому СЕОЦ зберігає свою якість (рис. 3.2).

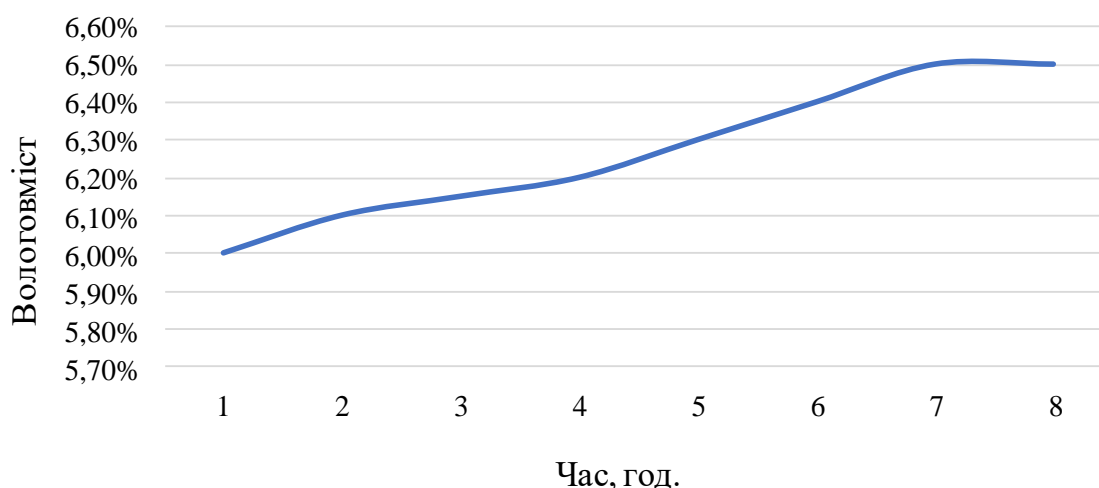


Рисунок 3.2 Динаміка вологопоглинання СЕОЦ

За результатами дослідження можна відзначити, що СЕОЦ є відносно гіроскопічним і через 4 години перебування в нормальних умовах поглинає вологу з навколишнього повітря та її вміст стає вище 5%. Сухий

екстракт перестає задовольняти вимогам ДФУ за показником вологості і починає втрачати свої технологічні властивості. У зв'язку з цим, слід враховувати швидкість адсорбції вологи СЕОЦ при виробництві ЛФ на його основі та зменшити тривалість контакту сухого екстракту з повітрям та вологою, для чого необхідно оптимізувати тривалість технологічного процесу та провести вибір допоміжних речовин.

3.3. Застосування методу ВАГ при розробленні технології медичних капсул з вмістом СЕОЦ

Відпрацювання технологічного процесу гранулювання суміші СЕОЦ проводили з використанням таких допоміжних речовин, як лактози моногідрат, крохмаль картопляний та аеросил.

На першому етапі дослідження вивчали можливість застосування ряду гранулюючих агентів. Була вивчена можливість застосування в якості зволожувача: води очищеної, 1% водного розчину Luscatab С, 1% водного розчину Kollidon 30, спирту етилового 95%. Критеріями вибору гранулюючого агента служили: здатність до змочування гранульованої суміші (табл. 3.2), зовнішній вигляд отриманих гранулятів і їх фракційний склад (табл. 3.2). В якості модельної суміші використовували СЕОЦ і солюбілізатора 2/1.





Крайовий кут змочування суміші СЕОЦ різними зволожувачами визначали в перші 3 секунди зіткнення краплі рідини з поверхнею порошку, так як потім краплі розтікалися. Встановлено, що спирт етиловий 95% змочує порошок дуже швидко і досить повно.

Всі грануляти отримували методом вологоактивованого гранулювання. Застосування даного методу гранулювання дозволяє зменшити несприятливу дію вологи на лікарські та допоміжні речовини і, відповідно, тривалого теплового впливу при сушінні. Даний метод гранулювання дозволяє мінімізувати кількість зволожувача і отримати

однорідний за гранулометричним складом гранулят, що вимагає мінімального часу і температури сушіння, без необхідності повторного гранулювання. Гранулюючої рідини при використанні даного методу потрібно від 1% до 8%.

Таблиця 3.2

Змочуваність модельної суміші з СЕОЦ різними зволожувачами

Гранулюючий агент	Зображення	Крайовий кут змочування
Вода очищена		$86 \pm 4^\circ$
1% водний розчин Lycatab C		$110 \pm 5^\circ$
1% водний розчин Kollidon 30		$92 \pm 4^\circ$
Спирт етиловий 95,0%		$38 \pm 3^\circ$

Для модифікації процесу гранулювання СЕОЦ вводили допоміжні речовини в сухому вигляді і проводили подальше дозоване зволоження суміші гранулюючою рідиною тонким розпиленням при постійному перемішуванні. При цьому утворюються гранули, які представляють собою агломерати частинок порошку, що схематично зображено на рис. 3.3.

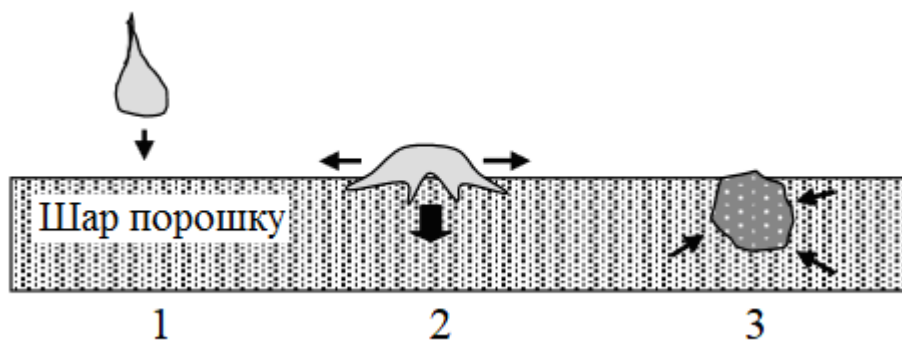


Рисунок 3.3 Схема утворення гранул

Процес вологоактивізованого гранулювання складається з наступних стадій: зволожуючий агент у вигляді крапель потрапляє на шар гранульованого порошку (1), потім під впливом капілярних сил волога поширюється на всі боки, заповнюючи пори між окремими частинками (2) і утворюючи рідкофазні містки. Через невелику обсяг і високу дисперсність крапель, волога розподіляється в обмеженому просторі, визначаючи розміри агломератів, а в подальшому – гранул (3). Утворення агломератів обумовлено впливом капілярно-адсорбційних сил зчеплення між частинками. Надалі в процесі формування окремих гранул відбувається їх ущільнення, агломерація, руйнування, стирання, шліфування і т.ін.

Грануляцію проводили на лабораторному універсальному грануляторі моделі TMG Glatt. На першій стадії процесу відбувалося перемішування всієї суміші до рівномірного змішування інгредієнтів. Друга стадія була стадією агломерації, відбувалося додавання зв'язувальної речовини в кількості 3-5% від гранульованої маси. Третя стадія була стадією розподілу та поглинання вологи та досушування.

На першій стадії завантажували сухі рослинні екстракти та допоміжні речовини, крім ковзної речовини. Протягом 3-х хвилин проводили змішування інгредієнтів. Рівномірність перемішування оцінювалася візуально за кольором фарбування суміші (за відсутністю білих/темних включень). За попередніми випробуваннями було виявлено,

що на цій стадії оптимальним режимом роботи гранулятора є режим швидкостей обертання мішалки 150 об/хв, а подрібнювача – 700 об/хв.

Але при таких швидкостях обертання мішалки та подрібнювача, отримати рівномірно забарвлену суміш вдавалося тільки через значний проміжок часу (10-15 хв). Швидкості обертання мішалки та подрібнювача вище зазначених призводили до розкидання суміші по поверхні всього реактора, що зумовлювало значні втрати у технологічному процесі.


На наступних стадіях (стадія агломерації і стадія розподілу зволожуючого агента) в суміш, що гранулюється, вводили гранулюючу рідину, яка розпилюється на поверхні грануляту за допомогою форсунки приладу. За попередніми даними, оптимальним режимом роботи гранулятора був обраний режим діапазону обертання мішалки 300-400 об/хв, а подрібнювача 700-1200 об/хв. Швидкість розпилення сполучної рідини становила 0,05 мл/сек. Для розподілу вологи і запобігання злипання суміші потрібно збільшення оборотів мішалки і чоппера (для турбулізації потоку), щоб забезпечити максимально повний дотик гранулюємої суміші і зволожувача.

Нижча, ніж вказана, швидкість обертання мішалки була недостатньою для перемішування гранульованої суміші і призводила до перезволоження окремих ділянок та утворення великих агломератів. При швидкості обертання вище зазначеної відбувалося розкидання суміші поверхнею реактора, що призводило до втрат і нерівномірного розподілу зв'язувальної рідини.

Після завершення отримання гранулятів їх аналізували, вивчаючи зовнішній вигляд, плинність, вміст цільової фракції (частки розміром 0,2-4 мм), насипна маса, вміст вологи, гранулометричний склад [9].

Таким чином, аналізуючи результати досліджень, було встановлено, що задовільними характеристиками за всіма показниками мав гранулят наступного складу (табл. 3.3).

Зовнішній вигляд та склад грануляту СЕОЦ

Склад	Зовнішній вигляд
Суміш СЕОЦ– 66% Крохмаль картопляний – 26% Лактоза моногідрат – 7% Аеросил – 1%	

3.4. Наповнення твердих желатинових капсул гранулятом суміші СЕОЦ та визначення показників їх якості.

На наступному етапі було необхідно відпрацювати технологію капсулювання отриманого грануляту. На підставі літературних даних було визначено дозу грануляту, потрібну для забезпечення фармакологічного ефекту [23, 27, 56]. Для первинного пакування грануляту з СЕОЦ було обрано капсули № 00 (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Зміст діючих та допоміжних речовин в одній капсулі

Найменування речовин	Вміст, мг
Суміш СЕОЦ	375
Крохмаль картопляний	148
Лактоза моногідрат	40
Аеросил	6

Капсули пакували в блістерне коміркове пакування з полівінілхлориду та алюмінієвої фольги. Даний вид пакування дозволяє забезпечувати стабільність діючих речовин та відсутність контакту капсул з вологою чи повітрям. Нижче наведена технологічна схема виробництва розробляемого лікарського засобу у вигляді твердих капсул з СЕОЦ (рис. 3.4).

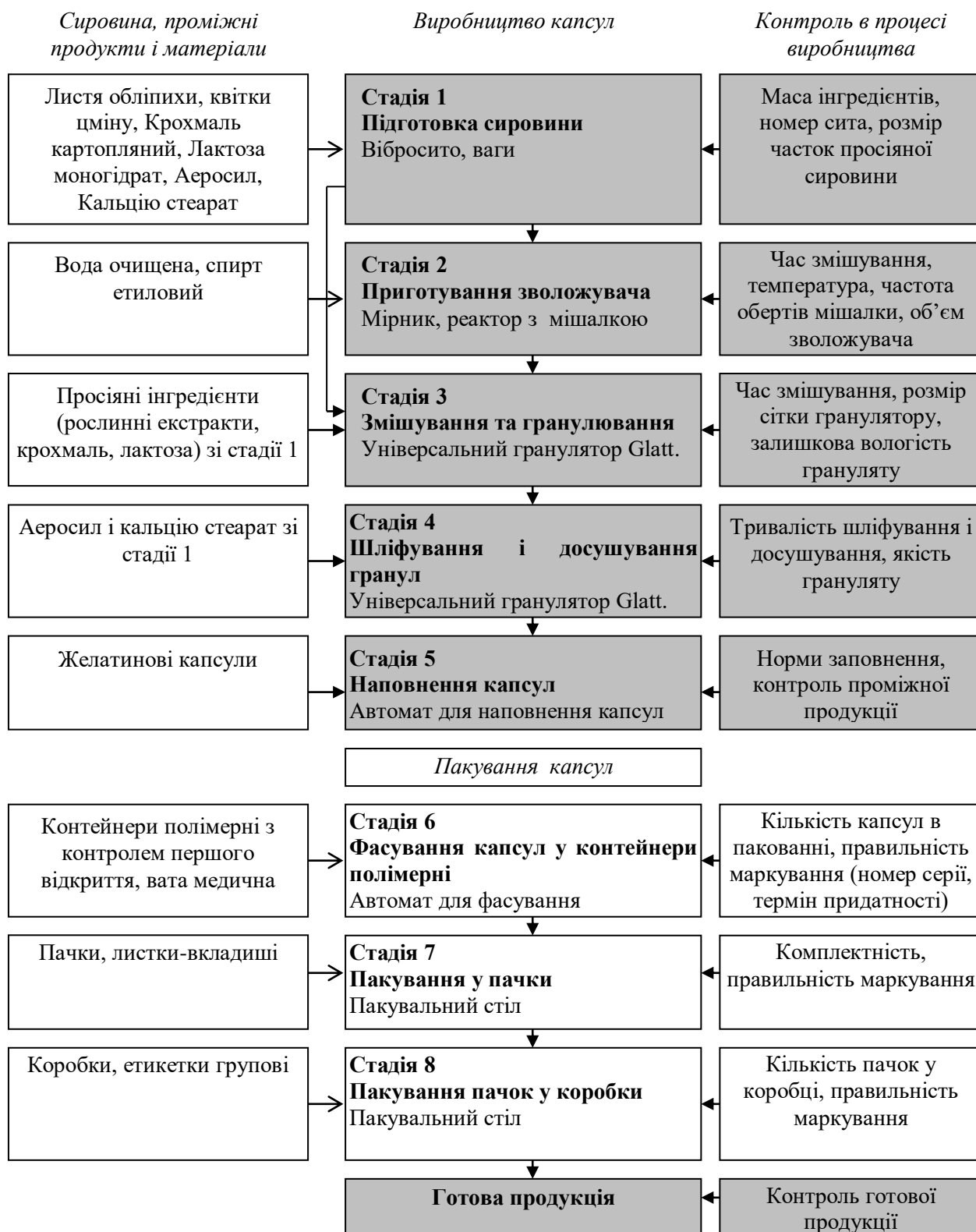


Рисунок 3.4 Технологічна схема отримання желатинових капсул з СЕОЦ

Аналіз якості капсул проводився згідно методик ДФУ (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Результати контролю якості одержаних капсул

	Припустимі значення	Результати контролю якості
Зовнішній вигляд	Капсули циліндричної форми, з напівсферичними кінцями, з непрозорими забарвленими кришечкою і корпусом, що містять гранули світло-зеленого кольору. Допускаються включення білого кольору	Відповідає
Середня маса вмісту капсул та відхилення від неї	569 мг \pm 5% (від 540,55 мг до 587,45 мг; не більше двох індивідуальних мас, що відхиляються від середньої маси більш ніж 5%; при цьому жодна індивідуальна маса не має відхилитися від середньої маси на 10% і більше)	Відповідає
Час розпадання	не більше 30 хв	9,46 \pm 0,32, хв

Результати досліджень свідчать, що одержаний лікарський препарат за фармако-технологічними показниками відповідає вимогам ДФУ.

Висновки до розділу 3

1. Досліджені основні фізико-хімічні та технологічні властивості суміші сухих екстрактів листя обліпихи і квіток цміну (СЕОЦ), які не задовольняють вимогам, що висувуються до інкапсульованого вмісту розробляємих капсул.

2. З метою усунення наявних недоліків і покращення технологічних властивостей суміші СЕОЦ було обґрунтовано необхідність проведення її гранулювання.

3. Проаналізовано за показниками технологічних властивостей різні комбінації суміші сухих екстрактів обліпихи та цміну з допоміжними речовинами та обрано оптимальний її склад: суміш СЕОЦ, крохмаль картопляний, лактоза моногідрат, аеросил.

4. Розроблено технологію отримання грануляту з СЕОЦ із застосуванням методу вологоактивізованої грануляції – ВАГ, який дозволяє зменшити негативний вплив вологи на лікарські та допоміжні речовини і, відповідно, тривалої теплової дії при сушінні.

5. Розроблено технологію виробництва, складено технологічну схему отримання капсул з СЕОЦ та визначено показники їх якості.

6. Дослідження можливості використання методу вологоактивізованої грануляції для одержання інкапсульованного вмісту капсул з сухими екстрактами обліпихи та цміну продемонстрували швидкість її виконання та відсутність додаткової операції – сушіння грануляту, що запобігає руйнуванню термолабільних біологічно активних речовин. Використання даного методу дозволяє зменшити негативний вплив вологи на лікарські та допоміжні речовини і, відповідно, тривалої теплової дії при сушінні. Кінцевому сушінню гранулята сприяє додавання «підсушуючих» допоміжних речовин, які мають гарну сипкість та володіють властивостями до сорбції і перерозподілу вологи у цільовому продукті, наприклад, кремнію діоксиду або мікрокристалічної целюлози. Метод дозволяє мінімізувати кількість зволожувача та одержати гранулят однорідного фракційного складу без необхідності подвійного гранулювання. При використанні ВАГ застосовувалося від 1 до 4% зволожуючої рідини; одержані гранули мали форму, близьку до ізодіаметричної. Тобто використання ВАГ дозволяє надати сухим рослинним екстрактам технологічні переваги, притаманні грануляту.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проведений аналіз ринку лікарських рослин України встановив очевидний зростаючий попит на фармацевтичну фітопродукцію протягом 2017-2021 років, що є позитивним свідченням розвитку її виробництва. Аналіз лікарських засобів, що мають адаптогенні, гепатопротекторні та вітамінні властивості показав відсутність на вітчизняному фармацевтичному ринку багатокомпонентних лікарських препаратів, виготовлених на основі вітчизняної рослинної сировини, яка є розповсюдженою на території України.
2. На основі спеціальних літературних даних проаналізовано актуальність лікування імунодефіциту й специфічної стимуляції імунітету на фоні вітамінно-мінеральної недостатності за допомогою фітопрепаратів імуностимулюючої та адаптогенної дії. Вивчено асортимент рослинних лікарських засобів імуностимулюючої та адаптогенної дії на фармацевтичному ринку України та встановлено, що переважна кількість даних препаратів представлена у формі рідких екстрактів або настойок.
3. Одним з завдань сучасної фармацевтичної науки є розробка і впровадження нових фітопрепаратів із сухими рослинними екстрактами у вигляді твердих лікарських форм (медичних капсул, таблеток). Розглянуто перспективи використання витягів з доступної вітчизняної лікарської сировини – листя обліпихи та квіток цміну з метою розробки ЛЗ у вигляді твердих желатинових капсул для лікування імунодефіцитів.
4. Досліджені основні фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості суміші сухих екстрактів листя обліпихи і квіток цміну (СЕОЦ), які не задовольняють вимогам, що висуваються до інкапсульованого вмісту розробляємих капсул. З метою усунення наявних недоліків і покращення

технологічних властивостей суміші СЕОЦ було обґрунтовано необхідність її гранулювання.

5. Проведеними дослідженнями підтверджена можливість використання методу вологоактивізованого гранулювання (ВАГ) при одержанні грануляту із вмістом суміші сухих рослинних екстрактів обліпихи та цміну, що застосовується в якості інкапсульованого вмісту медичних капсул. Використання ВАГ дозволяє надати сухим рослинним екстрактам технологічної переваги, притаманної грануляту – однорідний фракційний склад, ізодіаметрична форма гранул та інші поліпшені властивості.
6. Таким чином, розроблено склад та технологію лікарського засобу для лікування імунодефіцитних захворювань у вигляді твердих желатинових капсул, що містять гранулят суміш сухих екстрактів із листя обліпихи та квіток цміну, одержаний методом ВАГ. Здійснено контроль якості основних фармако-технологічних властивостей запропонованих капсул та розроблено технологічну схему їх виробництва.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Бакулин И. Г., Сандлер Ю. Г. Возможности применения гепатопротекторов в практике врача–терапевта. *Consilium medicum*. 2013. № 2. С. 22–25.
2. Балута О. О., Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Вивчення технологічних властивостей лікарської рослинної сировини з метою створення сиропу в умовах аптеки. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: зб. наук. пр. Харків, 2017. Вип. 2. С. 18–21.
3. Белей С. Я. Розробка складу, технології та дослідження таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого. Дис. ... канд. фармацевт. н. 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація, 22 – Охорона здоров'я. Львів. 2019. 225 с.
4. Белей С.Я., Грошовий Т.А., Белей Н.М., Дарзулі Н.П. Дослідження асортименту відхаркувальних фітопрепаратів для лікування кашлю при простудних захворюваннях. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 2. С. 82-87.
5. Брончковська Р., Струк О., Грицик А. Лікарські рослини як жовчогінні засоби. Тези доп. V Міжнар. наук.-тех. конф. «Стан і перспективи харчової науки та промисловості». Івано-Франківськ. 2019. С. 49-50.
6. Васенда М.М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 4. С. 143-146.
7. Вронская Л.В., Грошовый Т.А., Денис А.И. и др. Создание твердых лекарственных форм на основе растительного и животного сырья. *Сборник материалов научн.-практ. конф. с междунац. участием, посвященной 30-летию кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии Ярославской государственной медицинской академии* Ярославль, сентябрь 2014. С. 9-18.

8. Гаммель І. В., Запорізька Л. І., Петров П. Т. Порівняльне вивчення можливості промислового капсулювання осетрового жиру витойл краплинним та ротаційно-матричним методами. *Медичний альманах*. 2013. №1 (25). С.188-191.

9. Державна Фармакопея України: у 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге видання. Х.: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2015. Т. 1. 1128 с.

10. Державний реєстр лікарських засобів України / МОЗ України, URL: <http://www.drlz.com.ua/>. Назва з екрану.

11. Дёмина Н.Б., Скатков С.А., Анурова М.Н. Владоактивизированная грануляция – перспективы применения. *Фармацевтические технологии и упаковка*. 2013. №4. С. 41-43.

12. Гусейнова С.Я., Гусейнов Т.М., Гулієва Р.Т., Ях'яєва Ф.Р., Дадашов М.З., Джафаров А.І. Регуляція селеном окисних процесів у крові щурів, індукованих нітритом натрію. *Мікроелементи у медицині*. 2017. № 4. Т. 18. С. 13-17.

13. Земцова Н.П. Порівняльна загальнотонізуюча активність подрібнених пантів марала. *Фундаментальні дослідження*. 2014. С. 100-103.

14. Зарівна Н.О. Розробка та стандартизація муколітичного засобу з густим екстрактом чабрецю повзучого та ефірною олією чебрецю звичайного в капсулах: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.03 «Стандартизація та виробництво лікарських засобів». Харків, 2013. 22 с.

15. Іщенко М.В. Вибір оптимального екстрагента для вилучення біологічно активних речовин квіток липи серцелистної та липи широколистої. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 2. С. 30-32.

16. Кароматов И. Д. Облепиха – лечебное и профилактическое средство народной и научной медицины. *Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина»*. 2017. №8. С. 41-76.

17. Катуліна Н.П., Стратієнко О.М., Кухарьова О.В., Цеева Ф.М., Гнеушева І.М. Актуальні питання фармакологічної корекції екстремальних станів. Брянськ: БДУ ім. академіка І.Г. Петровського, 2017. 136 с.

18. Коваль В.М. Вивчення впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіною та екстрактом ехінацеї. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 2. С.48-51.

19. Коваль В.М., Грошовий Т.А. Дослідження з вибору допоміжних речовин з метою отримання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіною та екстрактом ехінацеї. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 1. С. 74-78.

20. Козак І.В., Белей Н.М., Грошовий Т.А. Вплив кількісних факторів на фармако-технологічні властивості таблеток екстракту шкірки лимона. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 1. С. 86-89.

21. Кожин А.А., Володимирський Б.М. Мікроелементози у патології людини екологічної етіології. Огляд літератури. *Екологія людини*. 2013. № 9. С. 56-64.

22. Крутських Т.В. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології лікарських засобів на основі субстанції «Альтабор»: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». Львів, 2016. 43 с.

23. Куркін В.А., Авдєєва Є.В., Куркіна А.В., Правдівцева О.Є., Браславський В.Б., Єгоров М.В., Рижов В.М. Фенольні сполуки як критерій справжності та якості лікарської рослинної сировини та фітопрепаратів. *Традиційна медицина*. 2014. № 4 (39). С. 39-42а.

24. Кухтенко О.С., Гладух Є.В., Сімонян Л.С. Аналіз вітчизняного ринку лікарських засобів для лікування запальних захворювань дихальних шляхів. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2017. № 4. С. 42-49.

25. Маційчук О.П. Порівняльне фармакогностичне дослідження подорожника великого та подорожника ланцетолистого: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація», Запоріжжя, 2013. 21 с.

26. Наказ МОЗ України № 327 від 08.06.2015 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при кашлі». URL: <https://www.zakon-informativ.info/index.php/component/lica/?href=0&view=text&base=1&id=831820&menu=12350502>.

27. Наказ МОЗ України № 327 від 8 червня 2015 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги. Кашель у дорослих». URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2015_327_Kashel/2015_327YKPMd_kashel_dor.pdf.

28. Настанова. Лікарські засоби Фармацевтична розробка (ICH Q8) СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников, К. Жемерова, О.Соловйов, Н. Тахтаулова. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції». 42 с. URL: <http://www.koleso-to.narod.ru/quolity/farmrazrab.pdf>.

29. Надер Алаа Разработка твердых лекарственных форм экстракта имбиря лекарственного. Дис. ... канд. фармац. н. 14.04.01 – Технология получения лекарств. М. 2017 142 с.

30. Нікітін І.Г. Гепатопротектори: міфи та реальні можливості. *Фарматека*. 2017. № 13. С. 14-18.

31. Огай М. А., Степанова Е. Ф., Погодін І. С., Коробкова Є. А., Пак А. А., Гаврась В. В., Пантюхін А. В. М'які желатинові капсули з розторопшою п'ятсототою та таурином. *Омський Науковий Вісник*. 2012. №2-114. С. 45-48.

32. Онишків О.І. Долідження впливу кількісного вмісту допоміжних речовин на фармако-технологічні показники якості таблеток «Віспулін» *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 1. С. 72-76.

33. Онишків О.І. Оптимізація складу та технології таблеток екстракту кори. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2015. № 1. С.40-43.

34. Селюк М.Н., Козачок Н.Н., Селюк О.В. Дифференцированный подход к выбору противокашлевых препаратов в клинике семейного врача. *Здоров'я України*. 2013. № 2. С. 5-7.

35. Сліпченко Г.Д., Басакіна І.І. Дослідження з вибору допоміжних речовин при розробці препарату з рослинної сировини для поліпшення інтеграційної діяльності головного мозку. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 2. С.97-101.

36. Сліпченко Г.Д., Рубан О.А., Белей Н.М. Оптимізація складу і технології таблеток на основі сухого екстракту шоломниці байкальської. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 1. С.50-53.

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

38. Тригубчак О.В., Грошовий Т.А., Юр'єва О.О. Використання компактування при виробництві таблеток. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. Вип. XXI, № 2. С. 118-127.

39. Удовенко М.Б. , Тарасенко Г.В. Лікарські рослини, що володіють адаптогенними властивостями. Київський національний університет технологій та дизайну. 2019. С. 376.

40. Удовенко М.Б., Тарасенко Г.В., Нікітіна О.О. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів на основі природних адаптогенів. Київський національний університет технологій та дизайну. 2019. С. 371-379.

41. Фармацевтична енциклопедія. URL: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua>. Назва з екрану.

42. Ходос М.Я., Казаков Я.Є., Видревич М.Б., Брайніна Х.З. Окислювальний стрес та її роль патогенезі. *Вісник уральської медичної академічної науки*. 2017. № 4. С. 381-398.

43. Чанчаєва Є.А., Айзман Р.І., Герас А.Д. Сучасне уявлення про антиоксидантну систему організму. *Екологія Людини*. 2013. № 7. С. 50-58.

44. Шалата В.Я., Сур С.В. Розробка оптимального складу і технології таблеток «Седавіт». *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 25. С. 82-85.

45. Щокіна М.І., Панчук М.С. Роль гепатопротекторів у терапії пацієнтів з метаболічним синдромом // Гастроентерологія. Додаток до журналу *Consilium Medicum*. - 2013. - № 1. - С. 65-68.

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

47. Gnanapragasam A, Ebenezar KK, Sathish V, Govindaraju P, Devaki T. Protective effect of *Centella asiatica* on antioxidant tissue defense system against adriamycin induced cardiomyopathy in rats. *Life Sci*. 2014. № 76. P. 585-597.

48. Himanshu K., Tarashankar B., Jalaram H., Chirag A. Recent advances in granulation technology. *Int. J of Pharm Science Review and Research*. 2014. Vol. 5. № 3. P. 48-54.

49. Ismat Ullah. Moisture-Activated Dry Granulation. *Pharmaceutical Technology Europe*. 2013. Vol. 23. Issue 3. P. 22.

50. Mansoor K., Qadan F., Schmidt M. Stability study and a 14-day oral dose toxicity in rats of plantain leaf extract *Plantago lanceolata* L. Syrup. *Sci. Pharm*. 2017. № 85. P.15. URL: www.mdpi.com/journal/scipharm.

51. Mohd Abdul Hadi Raghavendra Rao, N. G., Srinivasa Rao A., Tayyaba Mahtab, Sayeeda Tabassum. A review on various formulation methods in preparing colon targeted mini-tablets for chronotherapy. *Journal of applied pharmaceutical science*. 2018. V.8, № 3. P. 158-164. Doi: 10.7324/JAPS.2018.8321

52. Namdeo Shinde, Nagesh Aloorkar, Ajit Kulkarni, Bhaskar Bangar, Suyog Sulake, Pratik Kumbhar. Recent Advances in Granulation Techniques. *Asian J. Res. Pharm. Sci.* 2014. Vol. 4. Issue 1. P. 38-47.

53. Powers, S.K., Nelson W.B., Hudson M.B. Exercise-induced stress in humans: cause and consequences. *Free Radic. Biol. Med.* 2014. V. 51. № 5. P. 942- 950.

54. Pradeep H., Sam S., Ketan D., Ganesh B., Deepika R.. A review on melt granulation technique. *J Pharm Phytother.* 2013. № 1 (3). P. 6-10.

55. Tabletki.ua: URL: <https://tabletki.ua>.

56. Ullah I., Wang J., Chang S.Y., Wiley G.J., Jain N.B., Kiang S. Moisture-Activated Dry Granulation Part II: The Effects of Formulation Ingredients and Manufacturing-Process Variables on Granulation Quality Attributes. *Pharm Tech* 2019; № 33(12): P. 42-51.

ДОДАТКИ

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ
КАФЕДРА ЗАВОДСЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**



**МАТЕРІАЛИ
VII Міжнародної науково-практичної
інтернет-конференції**

**«ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОЇ НАПРАВЛЕНОСТІ ДІЇ»**

**«TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL
ASPECTS OF DRUGS DEVELOPING WITH
DIFFERENT ORIENTATION OF ACTION»**

**24-25 листопада 2022 р.
м. Харків**

**ВИКОРИСТАННЯ ВОЛОГОАКТИВІЗОВАНОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ В РОЗРОБЦІ
МЕДИЧНИХ КАПСУЛ З РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ**

Хохлова Л.М., Мушчиніна К.Є.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

ztl@nuph.edu.ua

Одним з актуальних завдань сучасної фармацевтичної науки є розробка і впровадження нових фітопрепаратів із сухими рослинними екстрактами. Фітозасоби у вигляді твердих лікарських форм (медичних капсул, таблеток) є зручними для застосування, стабільними при дотриманні норм зберігання дозованими препаратами, які завжди займають вагоме місце в фармакотерапії різних захворювань. Проте, сухі екстракти, як фармацевтичні субстанції, мають ряд недоліків. Вони гігроскопічні, можуть злежуватися при зберіганні, значною мірою схильні до впливу температури з перебігом окислювально-відновних реакцій. Крім того, з технологічної точки зору, частинки сухих екстрактів, внаслідок низької вологості (не більше 5 %), мають підвищену ламкість, що призводить до утворення значної кількості пилу при фасуванні, транспортуванні та ін. З метою суттєвого зниження прояву вищевказаних негативних властивостей при розробці твердих лікарських засобів застосовують метод гранулювання, який поліпшує технологічні параметри сухих екстрактів та точність їх дозування шляхом зміни таких властивостей, як об'ємна маса,

в'язкість, плинність, вологість. Загальноприйнятим підходом в даному випадку є застосування вологого гранулювання. Проте волога грануляція має такі недоліки як використання значної кількості рідини, яке негативно впливає на властивості рослинних екстрактів та довгий час сушіння грануляту, що супроводжується негативним впливом температури на активні фармацевтичні інгредієнти. Тому з метою мінімізації вказаних проблем вологої грануляції при розробці твердих лікарських засобів з сухими екстрактами необхідно застосовувати більш щадні технологічні прийоми. Одним із перспективних методів грануляції є метод ВАГ - вологоактивізованої грануляції.

Метою роботи було дослідження можливості використання сучасного методу вологоактивізованої грануляції при розробці медичних капсул із вмістом сухих рослинних екстрактів – обліпихи крушиновидної та цміну піщаного.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження були сухі рослинні екстракти обліпихи крушиновидної та цміну піщаного; допоміжні речовини; порошкоподібні та гранульовані маси, що їх містять, призначені для наповнення твердих желатинових капсул. В роботі використовували методи: бібліосемантичні, органолептичні, фізико-хімічні, фармако-технологічні.

Результати дослідження. Дослідження можливості використання методу вологоактивізованої грануляції для одержання інкапсульованного вмісту капсул з сухими екстрактами обліпихи та цміну продемонстрували швидкість її виконання та відсутність додаткової операції – сушіння грануляту, що запобігає руйнуванню термолабільних біологічно активних речовин. Використання даного методу дозволяє зменшити негативний вплив вологи на лікарські та допоміжні речовини і, відповідно, тривалості теплової дії при сушінні. Кінцевому сушінню грануляту сприяє додавання «підсушуючих» допоміжних речовин, які мають гарну сипкість та володіють властивостями до сорбції і перерозподілу вологи у цільовому продукті, наприклад, кремнію діоксиду або мікрокристалічної целюлози. Метод дозволяє мінімізувати кількість зволожувача та одержати гранулят однорідного фракційного складу без необхідності подвійного гранулювання. При використанні ВАГ застосовувалося від 1 до 4 % зволожуючої рідини; одержані гранули мали форму, близьку до ізодіаметричної. Тобто використання ВАГ дозволяє надати сухим рослинним екстрактам технологічні переваги, притаманні грануляту.

Схематично процес ВАГ складається з наступних стадій: зволожуючий агент – вода очищена розпилюється на шар суміші екстрактів (1 стадія), потім під впливом капілярних сил волога заповнює пори між окремими частинками порошоків (2 стадія). З-за невеликого об'єму та значної дисперсності крапель, волога розповсюджується в обмеженому просторі, визначаючи розміри агломератів, а в подальшому – гранул (3 стадія). Формування агломератів

обумовлено впливом капілярно-адсорбційних сил зчеплення між окремими частинками. В процесі гранулювання утворені агломерати порошоків піддаються постійному перемішуванню, що сприяє більш швидкому одержанню гранул. Подальше формування гранул складається з їх ущільнення та шліфування. Одержаний гранулят зі вмістом рослинних екстрактів не вимагає сушіння, що сприяє прискоренню технологічного процесу за рахунок зменшення технологічних стадій.

Висновки. Проведеними дослідженнями підтверджена можливість використання методу вологоактивізованого гранулювання при одержанні грануляту із вмістом сухих рослинних екстрактів, що застосовується в якості інкапсульованого вмісту медичних капсул.

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

Катерини МУЩИНІНОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи «Дослідження можливості використання методу вологоактивізованої грануляції при розробці медичних капсул з рослинними екстрактами», 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 – сухі екстракти обліпихи сибірської та цміну піскового, допоміжні речовини: крохмаль картопляний, лактоза моногідрат, аеросил, магній стеарат.
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, 8 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 імунодефіцитів, причини та класифікація. Сучасний стан виробництва екстракційних препаратів із вмістом сухих екстрактів. Оформлення розділу 1.	вересень-жовтень 2022 р.	виконано
2.	Аналіз фармацевтичного ринку препаратів на основі природних адаптогенів. Характеристика об'єктів та методів дослідження. Оформлення розділу 2.	жовтень-листопад 2022 р.	виконано
3.	Дослідження фармако-технологічних характеристик суміші сухих екстрактів обліпихи та цміну піскового. Обґрунтування можливості використання методу вологоактивізованого гранулювання у виробництві медичних капсул з рослинними екстрактами. Розробка технології капсул для лікування імунодефіцитів. Оформлення розділу 3.	листопад-грудень 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Катерина МУЩИНІНА

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.	Мушиніна Катерина Євгенівна	Дослідження можливості використання методу волого-активізованої грануляції при розробці медичних капсул з рослинними екстрактами	Study of the possibility of using the moisture-activated granulation method in the development of medical capsules with plant extracts	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**

№ 109296 від «9» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Мушчиніної Катерини Євгенівни, ____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Дослідження можливості використання методу вологоактивованої грануляції при розробці медичних капсул з рослинними екстрактами / Study of the possibility of using the moistureactivated granulation method in the development of medical capsules with plant extracts», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

18%

16%

ВІДГУК

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

Катерини МУЩИНІНОЇ

**на тему: «Дослідження можливості використання методу
вологоактивізованої грануляції при розробці медичних капсул з
рослинними екстрактами»**

Актуальність теми. Одним з завдань сучасної фармацевтичної науки є розробка і впровадження нових фітопрепаратів із сухими рослинними екстрактами у вигляді медичних капсул і таблеток. Вказані фітозасоби завжди займають вагоме місце в терапії різних захворювань, є зручними для застосування і стабільними при зберіганні дозованими препаратами. Проте, сухі екстракти, як фармацевтичні субстанції, мають ряд недоліків – вони гігроскопічні, можуть злежуватися при зберіганні, значною мірою схильні до впливу високої температури. З метою усунення вказаних недоліків при розробці твердих лікарських засобів застосовують гранулювання, одним із сучасних та перспективних його методів є вологоактивізована грануляція (ВАГ). Даний спосіб отримання гранул проводиться з використанням мінімальної кількості зв'язуючої речовини, отриманий гранулят не вимагає додаткового нагрівання при сушінні і не потребує розмелювання. Метою кваліфікаційної роботи стало наукове обґрунтування можливості використання методу вологоактивізованої грануляції при розробці медичних капсул з рослинними екстрактами для лікування імунодефіцитів.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо здійснення раціональної фармакотерапії таких захворювань, як імунодефіцити різних етіологій, доведена актуальність розробки вітчизняного лікарського засобу у формі

медичних капсул з сухими рослинними екстрактами із застосуванням сучасного методу технології гранулювання – вологоактивізованої грануляції. Використання даної технології дозволяє надати порошкоподібним матеріалам переваг, властивих гранулам, міняючи трудомісткі і енерговитратні стадії, виключає сильне зволоження суміші і подальше нагрівання при сушінні, що важливо для термолабільних лікарських субстанцій. Розроблена технологія одержання медичних капсул із сухими рослинними екстрактами для лікування імунодефіцитів та складена технологічна схема їх виробництва.

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 Катерини МУЩИНІНОЇ 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**

Катерини МУЩИНІНОЇ

**на тему: «Дослідження можливості використання методу
вологоактивізованої грануляції при розробці медичних капсул з
рослинними екстрактами»**

Актуальність теми. Враховуючи зростаючий попит на фармацевтичні фітопрепарати, автором роботи розглянуто пріоритет їх використання для лікування та профілактики імунодефіцитів різної етіології, які є особливо поширеними серед населення в дійсний час. Достатньо стабільними при правильному зберіганні і застосуванні твердими лікарськими засобами є медичні капсули, до складу яких входять рослинні екстракти. Проте сухі рослинні екстракти, як фармацевтичні субстанції, володіють не задовільними технологічними властивостями щодо їх сипучості, фракційного складу, вологовмісту та ін., які ускладнюють процес виробництва медичних капсул і таблеток. З метою покращення технологічних властивостей сухих екстрактів при розробці вказаних фармацевтичних препаратів застосовують їх гранулювання. Традиційні методи грануляції (волога і суха), що мають суттєві обмеження відносно застосування високої температури сушіння грануляту, використання великої кількості зв'язувальних рідин, тривалість процесу гранулювання та ін., стимулюють розвиток нових методів, до яких відноситься і технологія вологоактивізованої грануляції (ВАГ).

Дана кваліфікаційна робота присвячена важливій проблемі сучасної фармації – дослідження можливості використання методу вологоактивізованої грануляції при розробці медичних капсул з рослинними екстрактами.

Теоретичний рівень роботи. Базуючись на літературних даних, автором обґрунтована доцільність використання ВАГ при розробці твердих

лікарських засобів з сухими екстрактами, яка спроможна мінімізувати проблеми вологої грануляції – використання значної кількості гранулюючої рідини, тривалість і енергоємність процесу, небайдужість активних компонентів лікарського засобу до сильного зволоження та ін., що дозволить поповнити асортимент вітчизняних препаратів у вигляді медичних капсул з сухими рослинними екстрактами.

Пропозиції автора з теми дослідження. У якості АФІ автором запропоновано використання суміші сухих екстрактів обліпихи та цміну, які чинять комплексну дію при лікуванні вторинних імунодефіцитів. Здобувачем вищої освіти запропоновано застосування методу ВАГ при розробці технології медичних капсул з вищеназваними сухими екстрактами, що дозволить поповнити вітчизняний фармацевтичний ринок препаратами імуностимулюючої дії у вигляді твердих лікарських засобів.

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 орфографічні помилки та невдалі вирази.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Катерини МУЩИНІНОЇ 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 груп групи Фм17(5,6)-2а Катерину МУЩИНІНУ про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Дослідження можливості використання методу вологоактивізованої грануляції при розробці медичних капсул з рослинними екстрактами» (керівник: к.фарм.н., доцент Лариса ХОХЛОВА).

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

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм17(5,6)-2а Катерини МУЩИНІНОЇ на тему: «Дослідження можливості використання методу вологоактивізованої грануляції при розробці медичних капсул з рослинними екстрактами».

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Катерина МУЩИНІНА до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: «Дослідження можливості використання методу вологоактивізованої грануляції при розробці медичних капсул з рослинними екстрактами»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Катерина МУЩИНІНА в процесі роботи встановила можливість використання і загальні переваги методу вологоактивізованої грануляції при розробці капсул з сухими рослинними екстрактами імуностимулюючої дії. Здобувач вищої освіти Катерина МУЩИНІНА 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 Катерина МУЩИНІНА 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/