Ф А 2.2.1-32-367

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра аптечної технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РОЗРОБЛЕННЯ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ІЗ ЕКСТРАКТАМИ ГЛОДУ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс18(4,5з)мед-01б
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Олена ЛУКІЯНЧИНА
Керівник: завідувачка кафедри аптечної технології ліків,
д.фарм.н., професорка Лілія ВИШНЕВСЬКА
Рецензент: завідувачка кафедри заводської технології ліків,
д.фарм.н., професорка Олена РУБАН

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

Лукіянчина О. Технологічні аспекти розроблення твердих лікарських форм із екстрактами глоду – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Кваліфікаційна наукова праця присвячена вивченню фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей сухих екстрактів листя та плодів глоду м'якого, розробці оптимального складу лікарського засобу з сухими екстрактами глоду у формі твердих желатинових капсул, встановленню основних показників їх якості відповідно до вимог Державної фармакопеї України.

Ключові слова: сухий екстракт, глід (Crataegus mollis L.), фармакотехнологічні дослідження, плинність, насипна густина, маса для інкапсулювання, тверді капсули, якість, специфікація

ANNOTATION

Lukiyanchyna O. Technological aspects of the development of solid dosage forms with hawthorn extracts – Qualifying scientific work on manuscript rights.

The qualifying scientific work is devoted to the study of the physico-chemical and pharmacotechnological properties of dry extracts of hawthorn leaves and fruits, the development of the optimal composition of a medicinal product with dry extracts of hawthorn in the form of hard gelatin capsules, and the establishment of their main quality indicators in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Key words: dry extract, hawthorn (Crataegus mollis L.), pharmacotechnological research, flowability, bulk density, mass for encapsulation, hard capsules, quality, specification

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВСТУП …….…..… 6

РОЗДІЛ 1. ФІТОТЕРАПІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИНОЇ СИСТЕМИ ТА ФАРМАКОГНОСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОСЛИН РОДУ CRATAEGUS (Огляд літератури)……..… 8

1.1. Лікарські рослини та рослинні лікарські засоби для лікування захворювань серцево-судинної системи..... 8

1.2. Рослини роду Crataegus L. - ботанічна характеристика, дослідження фармакологічної активності та застосування в медицині..... 14

1.3. Особливості виробництва та застосування капсульованих лікарських засобів..... 21

Висновки до розділу 1 …….…… 28

30

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ……....

2.1. Об'єкти дослідження..... 30

2.2. Методи дослідження..... 32

Висновки до розділу 2 …….…….…….… 36

РОЗДІЛ 3. ОБГРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА СКЛАДУ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З СУХИМИ ЕКСТРАКТАМИ ГЛОДУ …... 37

3.1. Технологія отримання та фізико-хімічні властивості сухих екстрактів плодів та листя глоду м'якого..... 37

3.2. Вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей сухих екстрактів листя та плодів глоду м'якого..... 42

3.3 Вибір допоміжних речовин в складі маси для інкапсулювання з сухими екстрактами глоду..... 45

Висновки до розділу 3…… 54

ВИСНОВКИ 55
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ..... 56

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

GMP - Good Manufacturing Practice (Належна виробнича практика)

USP – Фармакопея США

АГ – артеріальна гіпертензія

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активна речовина

ДР – допоміжна речовина

ДСТУ – Державний стандарт України

ДФУ - Державна фармакопея України

ІХС –ішемічна хвороба серця

ЕЛЗ – екстемпоральні лікарські засоби

ЄФ – Європейська фармакопея

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛР – лікарські речовини

ЛФ – лікарська форма

МКЯ– методики контролю якості

МКЦ – мікрокристалічна целюлоза

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

НД – нормативна документація

РСО – робочий стандартний зразок

ССЗ – серцево-судині захворювання

УЗД - ультразвукове дослідження

ФСТ - стандартний фармакопейний зразок

ХФЗ – хіміко-фармацевтичний завод

ВСТУП

У світі спостерігається тенденція пріоритетного вибору пацієнтами рослинних препаратів замість синтетичних аналогів. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) традиційна медицина затребувана 60% населення світу, а в тих, що розвиваються країнах за допомогою традиційної медицини та лікарських рослин потреба у первинній медико-санітарній допомозі задовольняють 80% населення. Перед вітчизняною фармацевтичною наукою стоїть завдання щодо створення конкурентоспроможних лікарських засобів препаратів, зокрема рослинного походження. Для вирішення поставленого завдання необхідне повномасштабне вивчення нових видів лікарської рослинної сировини, розробка лікарських препаратів на їх основі та впровадження їх у медичну практику.

Хвороби системи кровообігу залишаються основною причиною смерті та розвитку ускладнень, що призводять до втрати працездатності, зниження тривалості та якості життя людей. Хвороби серцево-судинної системи мають переважно хронічний характер і застосування фітопрепаратів стає незамінним в арсеналі засобів підтримувальної терапії. Одним із самих відомих, наряду з валеріаною і собачою кропивою, кардіотоничним засобом є глід звичайний та галенові препараті на його основі. Глоду плоди застосовуються в терапії різноманітних функціональних розладів серцевої діяльності, ангіоневрозів, у комплексному лікуванні аритмії та пароксизмальної тахікардії. Активні речовини плодів глоду володіють судинорозширювальними властивостями, підвищують силу і ефективність скорочень серця і зменшують їх частоту. ДФУ та Європейська фармакопея дозволяють використовувати в якості сировини не тільки плоди, а також листя та квітки.

Оскільки номенклатура офіцинальних видів роду Глід за останні роки практично не переглядалась та враховуючи відсутність достатньої сировинної бази більшості з цих видів на території України, доцільним є дослідження дикорослих та культурних представників роду, які широко представлені у

вітчизняній флорі як джерел біологічно активних речовин (БАР) з метою введення їх до номенклатури офіцинальних видів.

В Україні тверді лікарські форми складають 72 % фармацевтичного ринку і серед них таблетки є найбільш розповсюдженими, з масовою часткою в 49 % або 5303 найменування. Отримання нових стандартизованих екстрактів різних видів глоду та створення на їх основі нових лікарських у формі таблеток і твердих капсул є перспективним та затребуваним науково-практичним завданням.

Мета і завдання дослідження.

Мета роботи – експериментальне обґрунтування складу твердої лікарської форми зі стандартизованими сухими екстрактами листя та плодів глоду м’якого.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- провести аналіз даних наукової літератури про хімічний склад, фармакологічні властивості та застосування лікарської рослинної сировини фармакопейних та нефармакопейних видів родини Глоду в народній та офіційній медицині;
- проаналізувати сучасну номенклатуру допоміжних речовин, що використовують у технології твердих лікарських форм, зокрема твердих капсул;
- ознайомитися з технологію отримання сухих екстрактів глоду та дослідити фізико-хімічні властивості сухого екстракту листя глоду м’якого та плодів глоду м’якого;
- обґрунтувати вибір допоміжних речовин та провести фармакотехнологічні дослідження модельних сумішей для інкапсулювання з сухими екстрактами глоду;
- розробити оптимальний склад твердої лікарської форми з сухими екстрактами глоду та визначити основні показники якості

Об’єкти досліджень – сухий екстракт листя глоду м’якого, сухий екстракт плодів глоду м’якого, мікрокристалічна целюлоза, лактози моногідрат, аеросил, магнію оксид, магнію карбонат, кальцію стеарат, модельні зразки суміші для інкапсулювання, тверді капсули з сухими екстрактами листя та плодів глоду м’якого.

Предмет досліджень – розробка складу та визначення основних показників якості твердих капсул з екстрактами глоду м’якого з метою розширення ресурсної бази виробництва лікарських засобів для лікування ССЗ та АГ.

РОЗДІЛ 1

ФІТОТЕРАПІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИНОЇ СИСТЕМИ ТА ФАРМАКОГНОСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОСЛИН РОДУ CRATAEGUS

(Огляд літератури)

1.1 Лікарські рослини та рослинні лікарські засоби для лікування захворювань серцево-судинної системи

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) займають провідне місце серед захворювань сучасного світу і мають самий високий показник летальності. В Україні спостерігається зростання рівня смертності, інвалідизації та зниження соціально-трудової активності населення від хвороб серцево-судинної системи. Несприятливим є факт поширеності смертності серед молодого, працездатного віку. ССЗ набули статусу проблеми широкого соціального значення через необхідність тривалої реабілітації хворого, витрат на стаціонарне лікування та лікарські засоби, а також оплату непрацездатності співробітників [8-9, 13]. До основних факторів ризику, що викликає захворювання серцево-судинної системи відносяться: куріння, зловживання алкоголем, нездорове харчування, низька фізична активність, несприятливе довкілля; і як наслідок: підвищений рівень холестерину, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет тощо. [24].

Хвороби системи кровообігу можуть бути індуковані наступними причинами: запаленням стінок судинної системи, порушенням тонусу структури серцевих судин та спадковими порушеннями у розвитку системи кровообігу [25]. Запалення стінок судин серцевої системи може бути спричинене зниженням природної антиоксидантної активності організму, що у свою чергу призводить до утворення атеросклерозу та порушення серцевого кровообігу [26]. Більшості серцево-судинних захворювань можна запобігти профілактичним заходам щодо факторів ризику, раннього виявлення та

надання своєчасної допомоги, консультуванням та прийомом лікарських засобів [27].

У сучасних умовах наявності факторів негативного впливу навколишнього середовища на населення фітотерапія набуває все більшого значення як один із найбільш дієвих інструментів профілактичного спрямування медицини. Сьогодні ведеться активне пропагування використання фітопрепаратів для оздоровлення та реабілітації широких верств населення [28]. Проте метою доказової медицини є отримання достовірних даних, яке неможливе без жорсткої стандартизації критеріїв щодо препаратів. В даний час препарати на рослинній основі для зниження ризику, попередження виникнення, розвитку, стабілізації стану при ССЗ набувають все більшої популярності серед населення [29].

Повідомлення про серйозні побічні ефекти практично відсутні при прийомі рослинних препаратів для лікування ССЗ. Терапія ССЗ потребує тривалого лікування із застосуванням великої кількості лікарських препаратів, які є здебільшого сильнодіючі і мають ряд побічних ефектів та протипоказань, що може ускладнити перебіг основного захворювання, тоді як при прийомі синтетичних лікарських засобів такі небажані явища не спостерігаються [40]. Все частіше перевагу фітопрепаратам надають не лише хворі, а й лікарі, які все частіше виписують рослинні препарати [51].

Багато рослин, окремо чи комбінації, містять групу БАВ, які сприятливо впливають як на лікування основного захворювання, так і на супутні хвороби [15].

Застосовувані у фітотерапії серцево-судинних захворювань фітопрепарати містять біологічно активні речовини, які мають антиангінальну, седативну, спазмолітичну, антиаритмічну, гіпотензивну, капілярозміцнювальну, антиагрегантну, антигіпоксичну та антиатеросклеротичну дію [36].

Перелік найбільш поширених рослин, що застосовуються при лікуванні серцево-судинних захворювань, представлені в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Рослин, що застосовуються при лікуванні серцево-судинних захворювань

№	Назва рослини	Хімічний склад	Фармакологічні властивості
1	*Achillea millefolium* L. Деревій звичайний	Сесквітерпенові лактони, флавоноїди, терпеноїди, похідні амінокислот, жирні кислоти, ефірні олії та ін.	Гіпотензивний ефект та вазопротекторна активність, кровоспинна дія, протизапальний та ранозагоювальний ефект, має спазмолітичну, холеретичну та діуретичну дію тощо.
2	*Berberis vulgaris* L. Барбарис звичайний	Поліфенольні сполуки, органічні кислоті, флавоноїди (антоціани), протоберберини і алкалоїди	Антиаритмічний, антигіпертензивний, антихолінергічний, протизапальні та кардіопротекторні властивості антиоксиданті, протизапальні, протимутагенні, антимікробна та протипаразитарні дії
3	*Bidens tripartita L.* Череда трьохроздільна	Слизу, гіркоти, ефірна олія, таніни, полісахариди, кумарини, тритерпеноїди, вітамін С, каротиноїди, каротини, флавоноїди - (глікозиди лютеоліна), ефірна олія	Потогінний, сечогінний, кровоочисний, кровоспинний засіб, має антиоксидантні властивості, гіпотензивний вплив

4	*Crataegus sanguine Bge* Глід криваво-червоний	Флавоноїди - кверцетин, гіперозид, кемпферол, апігенін, вітексин, фенолкарбонові, органічні кислоти, тритерпени, вітамін С, антоціани, ефірні олії, дубильні речовини та ін.	Підсилюють скоротливість міокарда, покращують коронарний кровоток та утилізацію кисню, знижують артеріальне тиск, знижує вміст холестерину в крові, мають протиаритмічну активність і седативну дію. Підсилює кровообіг у вінцевих судинах серця та судинах мозку, викликає розширення периферичних судин та судин внутрішніх органів тощо
5	*Herniaria glabra L.* Остудник голий	Тритерпенові пентациклічні сапоніни, органічні кислоти, кумарини, дубильні речовини, флавоноїди.	Має сечогінні, в'яжучі, спазмолітичні й антибактеріальні властивості, виявляє слабку жовчогінну дію, нормалізує порушений мінеральний обмін в організмі.
6	*Leonurus quinquelobatus Gilib, Собача кропива пятилопатева*	Флавоноїди: О-глікозиди кверцетину (включаючи рутин, кверцетин, ізокверцетин, гіперозид, кемпферол, алколоїди, тритерпени, іридоїди тощо).	Гіпотензивне, спазмолітичне та вазоконстрикторне, антиоксидантне та кардіопротекторне, протизапальна активність
7	*Mellilotus officinalis L.*	Кумарин, дигідрокумарин, метилотозид, ефірна	Протисудомна, антикоагулянтна, антиагрегантна,

	Буркун лікарський	олія, аскорбінова кислота, каротин, вітамін Е, фенольні тритерпенові, амінокислоти, дубильні речовини, слизові речовини	антигіпоксична, антиангінальна, гіпотензивна, протизапальна, протимікробна, седативна, проносна, ранозагоювальна, вітрогона дія
8	*Melissa officinalis L., Меліса лікарська*	Ефірні олії, фенілпропаноїди, флавоноїди, дубильні речовини, фенолкарбонові кислоти.	Седативні, спазмолітичні, анксіолітичні, антидепресивні, імуномодулюючі, противірусні, антиалергічні та антимікробні властивості, знімає задишку та болі в ділянці серця
9	*Mentha piperita L М'ята перцева*	Ефірні олії (ментол, ментон), флавоноїди, антоціани, вітаміни С, РР, дубильні речовини, поліфенольні сполуки	Седативне при серцебиття, депресії та безсонні, болезаспокійливий засіб, що виявляє антимікробну, протигрибкову, антиацетилхолінестеразну та протигерпетичну активність
10	*Rhodiola rosea L. Родіола рожева*	Фенілетаноіди, фенілпропаноїдний глікозид, феносприти та глікозиди, тиразол, салідрозид, терпеноїди, флавоноїди, дубильні речовини, ефірна олія, ароматичні сполуки.	Антиоксидантна, протизапальна, антидепресивна, анксіолітична, протипухлинна, протимікробна, нейро- і кардіопротекторна дія, що нормалізує ендокринну та імунну систему. Підвищує стійкість міокарда до ішемічних та реперфузійних

			пошкоджень, має мембраностабілізуючу дію
11	*Ribes nigrum L. Смородина чорна*	Вуглеводи, органічні кислоти, антоціани, проантоціани, аскорбінова кислота, вітаміни Р, В6, В, Е та каротин, флавоноїди, дубильні речовини, пектин	Має капілярозміцнювальну потогінну, сечогінну, антибактеріальну дію, застосовується при порушенні серцевого ритму, простудних та інфекційних захворюваннях
12	*Tussilago farfara L. Підбіл звичайний*	Сесквітерпени, полісахариди, флавоноїди, фенілпропаноїди, алкалоїди	Спазмолітичні, відхаркувальні, цитопротекторні, протизапальні, нейропротекторні властивості

Згідно з літературними та експериментальними даними основною групою БАР у багатьох лікарських рослинах, які застосовують для лікування захворювань ССЗ є флавоноїди. Флавоноїди мають капілярозміцнювальний, протизапальний, антиоксидантний, спазмолітичний, гемореологічний та інші ефекти, що характеризує їх різнобічний вплив на численні ферментні системи [53, 57].

Флавоноїдні сполуки пригнічують активність гіалуронідази. Гіалуронідаза сприяє підвищенню проникності капілярів і при надмірному накопиченні призводить до підшкірного крововиливу, що є ознакою Р-авітамінозу. Існує також думка, що Р-вітамінний ефект обумовлений здатністю флавоноїдів оберігати стінки капілярів від шкідливої дії вільних радикалів. Експериментально встановлено, що флавоноїди (кверцетин, рутин) інгібують ланцюжка радикалів, що беруть участь у перекисному окисленні ліпідів, і тим самим виявляють захисну функцію і запобігають ламкості капілярів [18]. Крім того, відомо здатність флавоноїдів утворювати комплекси з іонами заліза, які беруть участь в ініціювання вільнорадикальних реакцій [12].

Багато флавоноїдних сполук сприятливо впливають на роботу серця і судин, завдяки здатності знижувати ритм серцевих скорочень і збільшувати їх амплітуду [23]. Відомо, що флавоноїди відновлюють функції серця при патологічних впливах [17]. Деякі флавоноїди (кверцетин, кемпферол та ін.) мають судинорозширювальну дію, у тому числі на коронарні судини, а також мають гіпотензивну дію. Багато флавоноїдів здатні підвищувати тонус венозної стінки та перешкоджають порушенню їх структури [23].

Поліфенольні сполуки можуть впливати і на склад крові. Виявлено вплив флавоноїдів на стан формених елементів крові: вони пригнічують агрегацію та седиментацію клітин крові [30]. Флавоноїдні сполуки можуть впливати на показники крові за допомогою впливу на рівень холестерину (кверцетин, лютеолін та інші флавоноїди) [31].

Серед нових та невивчених властивостей фенольних сполук необхідно вказати на їхню здатність покращувати гідродинамічні властивості крові, що має супроводжуватися зміною основних реологічних її параметрів. Таким чином, рослинні поліфеноли – перспективні джерела ефективних лікувальних препаратів, що впливають на різні патогенетичні ланки мікроциркуляторних порушень [23, 33].

Багато рослин окремо або в комбінації мають широкий спектр дії, що дозволяє підбирати і рекомендувати фітопрепарати для лікування, як основного захворювання, так і для впливу на супутні патологічні процеси. Подібний напрямок особливо важливий при проведенні протирецидивної, реабілітаційної та профілактичної фітотерапії, коли необхідно комбінувати специфічні та неспецифічні компоненти. Сучасне медикаментозне лікування хворих на ішемічну та гіпертонічну хворобу успішно доповнюється фітотерапією. Застосування препаратів рослинного походження є особливо перспективним для профілактики ССЗ [24, 55].

1.2 Рослини роду Crataegus L. - ботанічна характеристика, дослідження фармакологічної активності та застосування в медицині

Рід Глід (Crataegus L.) з сімейства Розоцвіті (Rosacae), дванадцять видів якого - глід криваво-червоний, глід згладжений, глід Королькова, глід жовтий, глід даурський, глід однопестичний, глід відігнуто-чашолистковий, глід курземський, глід даурський – є офіцинальними видами, з багатим досвідом застосування у науковій медицині та включені до більшості світових фармакопей, у тому числі до ДФУ [57].

Глід відомий як багаторічний чагарник, що має тверду деревину і має стійкість до несприятливих умов. За ці властивості він отримав свою латинську родову назву Crataegus від грецького слова зі значенням «сильний», «міцний» [27].

Кущ боярка, боягуз — це народні назви глоду криваво-червоного. Завдяки своїм шипам, що досягають довжини до 20 см, глід отримав у народі прізвиська «півняча шпора» та «яструбині пазурі». Різні народи дали глоду свої назви: у киргизів це базарша, у калмиків – толоні, у азербайджанців – емішан, у Грузії – кунелі. Красиву назву глоду дали в Молдавії - падучель [28].

Американська та європейська фармакопеї містять стандарти для європейських лікарських рослин, які можуть використовуватися у виробництві природних лікарських засобів, тоді як китайська фармакопея включає азіатські види глоду, придатні для виробництва продуктів на його основі [30, 31]. Відповідно до фармакопейних вимог готовий продукт також повинен відповідати специфікаціям монографій щодо фітохімічного складу, наприклад, вимогам до мінімального вмісту активних сполук. Згідно з Фармакопеєю Китайської Народної Республіки в традиційній китайській медицині можуть бути застосовані плоди і листя тільки глоду перистонадрізаного C. pinnatifida var. major та C. pinnatifida. У листі загальний вміст флавоноїдів у перерахунку на безводний рутин має бути не менше 7,0%, мінімальні вимоги щодо вмісту активної субстанції для плодів C. pinnatifida var. major та C. Pinnatifida відсутні [13].

Європейська фармакопея (ЕФ) дозволяє до застосування плоди глоду однопестичного Crataegus monogyna Jacq (Lindm.), глоду згладженого,

колючого, звичайного C. laevigata (Poir.) (синонім C. oxyacantha L.) та листя з квітами. (Lindm.) або C. laevigata (Poir.) DC. (синоніми C. oxyacanthoides Thuill.; C. oxyacantha auct.) та інших європейських видів глоду, включаючи глід п'ятипестичний C. pentagyna Waldst., C. nigra Waldst. та C. azarolus. Відповідно до вимог ЕФ плоди повинні містити не менше 1,0% проціанідинів, листя та квітки повинні містити не менше 1,5% суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид.

Фармакопея Сполучених Штатів Америки включає сировину глоду, що представляє собою листя з квітками видів Crataegus monogyna Jacq. або Crataegus laevigata (Poir.) DC., також відомого як Crataegus oxyacantha L. Застосування цих видів дозволяється у разі їх відповідності за сумою флавоноїдів не менше 1,5% у перерахунку на гіперозид для листя і квіток і не менше 1,0% проціанідинів у перерахунку на ціанідину хлорид для плодів.

Ботанічна характеристика

Рід Глід налічує близько 300 видів рослин і є високі чагарники, рідше дерева заввишки до 5-8 метрів з міцними пагонами [27, 34]. Деякі види на гілках мають прямі пазушні колючки. Яскраве і темно-зелене листя чергове, з прилистками, короткочерешкове, просте, більш-менш глибоколопастне, з крупнозубчастим краєм, голе, широко-яйцеподібне або зворотно-яйцеподібне, має зубчасті краї з 3-7 пелюстками і досягають довжини від 15 до 50 мм. Квітка має чашоподібне, зовні опушене, зелене квітколоже по краю з п'ятилопастною чашою з 5 вільними білими пелюстками і численними тичинками з пильовиками від червоного до рожевого, від рожевого до білого. Маточка і тичинки знаходяться на одній квітці. Запилення здійснюється комахами. Зав'язь нижня. Яблукоподібний несправжній плід спочатку зеленувато-червоного кольору поступово стає яскраво-червоним, м'ясистим, майже кулястим, вгорі з кільцевою облямівкою і 5 зубчиками чашолистків; насіння має тверду, світло-жовту дерев'янисту оболонку. Глід цвіте у травні - червні, плодоносить у серпні - вересні. Види різняться між собою переважно

формою листя, опушеності, розмірів та забарвлення плодів, кількості кісточок, наявності колючок, частково за забарвленням гілок [27, 34, 36].

Ареал зростання

Глід зростає у Європі, Північній Африці, Західній Азії, Індії, Китаї та Північній Америці. У 1800-х британські поселенці ввезли глід у Тасманію та інші частини Австралії як захисні прикордонні рослини, проте зараз вони виростають у дикому вигляді у Вікторії, Тасманії, Аделаїдських пагорбах та плато Нового Південного Уельсу. Crataegus L. - агресивний поселенець, стійкий і важко видаляється; він був оголошений шкідливим бур'яном на багатьох австралійських теренах. В Індії росте в помірних Гімалаях, Кашмірі та Хімачал-Прадеш, на висоті 1800-3000 м [27].

На території держав колишнього СРСР росте 74 дикорослі види глоду [38]. Широко заготовлюється і має великий ареал поширення глоду кривавочервоний (Crataegus sanguinea Pall) – Західний Сибір, східні райони Європейської частини Росії. Але поступово в Східному Сибіру його витісняє глід даурський (Crataegus dahurica Koehne), близький вид з оранжевочервоними плодами. Україна — ареал поширення глоду зігнутостовбчикового (Crataegus Kyrtostyla Eingem.), п'ятипестичного (Crataegus pentagyna W. et K.), зігнуточашкового (Crataegus curvisepala). Батьківщиною колючого або звичайного (Crataegus oxyacantha L.) є Західна Європа. Він найкраще вивчений і заготовлюється, але в дикорослому вигляді на території колишнього СРСР не зустрічається - його вирощують у середній смузі Європейської частини Росії, у Прибалтиці та Україні в садах і парках [39].

Фітохімічне вивчення рослин роду Глід.

Флавоноїди – клас поліфенольних комплексів, широко поширених у рослинах. Структурно вони складаються з двох ароматичних кілець (А і В), з'єднаних ланцюгом трьох атомів вуглецю, які у свою чергу можуть утворити третє кільце С. Залежно від положення зв'язку кільця В (вуглець 2, 3, або 4 положення) у трьох вуглецевих ланцюгах або характеру зв'язуючого ланцюга

(наприклад, присутність/відсутність подвійного зв'язку, циклізація, присутність/відсутність функціональної групи кетону тощо).

Флавоноїди поділяються на кілька класів: флавони, флавоноли, флавонони, флавани, антоціанідіни, ізофлавони і т.д. [12, 45]. Фармакологічна активність глоду обумовлена наявністю проантоціанідинів і глікозидів флавоноїдів, таких як рутин, гіперозид і витексин. Основними флавоноїдами, знайденими у різновидах Crataegus є флавонол О-глікозид 2 (кверцетин 3-О-галактозид) і флавон – С-глікозиди витексину 2-О-рамнозид та ацетилвітексин 2-О-рамнозид. Ці комплекси формуються з нарингеніну, який при дегідратації перетворюється на апігенін. Також доведено наявність кверцетину, який при гліколізації утворює кверцитрин та ізокверцитрин. Рослини роду глід також містять флавоноїди: лютеолін, ізоорієнтин, орієнтин та їх глікозиди. Глікозиди флавонолу містяться в основному в квітках, тоді як листя містять в основному похідні флавону, такі, як катехін та епікатехін [18, 29]. Проціанідини, проантоціанідини також характерні для рослин роду глоду [50].

Цукри та альдіти (цукрові спирти). Цукри: глюкоза, сукроза, фруктоза, ксилоза утворюються в листі і переходять у плоди під час їхнього дозрівання. Серед альдітів ідентифіковано сорбітол [51].

Органічні та фенольні кислоти. У рослинах роду глоду визначені такі кислоти: яблучна, бурштинова, аскорбінова, винна, хінна, прокатехінна, саліцилова та жирні кислоти [27, 52].

Терпени. Терпени - можуть виявляти токсичні та репелентні властивості [23]. У рослинах роду глід були знайдені олеанолова та урсолова кислоти, і ідентифіковані тритерпенові сполуки [24]. З ряду гідроксикоричних кислот ці рослини містять кумаринову, кавову, хлорогенову кислоту.

Ефірні масла. Декілька досліджень проведено з вивчення вмісту ефірних олій у глоду. Усього було знайдено 26 сполук, що включають монотерпеноїди, сесквітерпеноїди, тритерпеноїди [15].

Фармакологічні властивості та застосування.

Використання глоду було поширене в етноботаніці численних перших племен. Корінне населення Америки використовували плоди та пагони, коріння та кору різних видів глоду для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту і як серцевий лікарський засіб [56]. На Русі знахарі настоєм з квіток глоду лікували різні нервозні стани, ядуху, викликану серцевим нездужанням. Плоди та квіти були ефективним народним засобом від запаморочення, безсоння, задишки.

У Німеччині традиційно застосовували водний настій та спиртову настоянку квіток і плодів при слабкій роботі серця в геріатрії, задишці, нервовій збудливості, тахікардії, безсонні та для підвищення імунітету організму, при фізичній та розумовій перевтомі [48].

У Мексиці рослини роду глоду традиційно використовувалися для лікування респіраторних захворювань, включаючи кашель, гостре респіраторне захворювання, бронхіт та астму [37].

У традиційній китайській медицині плоди глоду використовуються для поліпшення кровообігу, видалення застою крові та лікування диспепсії, діареї, болю в животі, гіперліпідемії та гіпертонії [15, 59].

Знаменитий грецький лікар Діоскорид ще I в. до зв. е. описав застосування глоду в античній медицині. У роки Великої Вітчизняної війни лікар Є. Ю. Шасс лікував серцеві захворювання рідким спиртовим екстрактом плодів глоду [22].

Глід може покращити кровотік коронарної артерії та скорочення серцевого м'яза, тому широко використовується при серцево-судинних розладах, таких як аритмія, інфаркт міокарда, серцева недостатність. Екстракти глоду запобігають виходу плазмових жирів, таких, як холестерин, триацилгліцериди та ліпопротеїни низької щільності. Вони також пригнічують дію ангіотензину перетворюючого ферменту (АПФ) і зменшують виділення судинозвужувальної речовини ангіотензину II; отже, діють як гіпотензивний та сечогінний засіб [16, 42].

Глід має наступні фармакологічні дії:

Антигіпертензивна активність. Гіперозидна фракція водного екстракту Crataegus tanacetifolia справила сприятливий вплив на серцево-судинну систему лабораторних тварин, усунувши гіпертензію [28, 53].

Антиаритмічна активність. При порівнянні екстрактів Crataegus oxyacantha з відомими антиаритмічними препаратами: уабаїн, адреналін, мілринон і пропранолол, перший виявив унікальний профіль активності в порівнянні з синтетичними препаратами. Екстракт був здатний індукувати ритмічність кардіоміоцитів [41, 61].

Інфаркт міокарда. Екстракт глоду має позитивну інотропну дію амінів. При in vitro дослідженнях аміни: фенетиламін, О-метоксифенетиламін та тирамін надали позитивну інотропну дію на папілярні м'язи лабораторних тварин [14, 49].

Ішемія міокарда. Введення лабораторним тваринам водно-спиртового екстракту Crataegus meyeri (1 мг/кг/хв) викликало значне зменшення загальної кількості шлуночкових ектопічних ударів, тим самим довівши антиатероматозну та коронаророзширювальну активність глоду [5, 6, 31, 57].

Хронічна серцева недостатність. Стандартизований екстракт свіжих плодів Crataegus oxyacantha L. та C. monogyna Jacq. (Crataegisan®) сприятливо впливає на пацієнтів із серцевою недостатністю NYHA класу II [36, 42, 51].

Антигіперліпідемічна активність. У традиційній китайській медицині використовують плоди Crataegus pinnatifida як ліпідознижувальний засіб. За даними досліджень виявлено, що ефект зниження рівня холестерину обумовлений наявністю в екстрактах тритерпенових кислот: олеанолової та урсолової кислоти [17, 56].

Антиоксидантний ефект. Проведено низку досліджень антиоксидантної активності рослини роду глоду. Доведено, що водні та етанольні екстракти глоду мають значну антиоксидантну активність щодо вільних радикалів. При дослідженні водного екстракту листя і незрілих плодів глоду Crataegus aronia щодо його антиоксидантного потенціалу було встановлено його висока антирадикальна здатність [18, 40].

Протизапальна, гастропротектекторна та антимікробна активності. Доведено протизапальну, гастропротекторну та протимікробну активність Crataegus monogyna, C. oxycantha та C. laevigata. При дослідженнях виявлено антимікробну активність екстрактів глоду щодо грампозитивних бактерій Micrococcus flavus, Bacillus subtilis, Lysteria та Candida albicans [62, 69]. Екстракт Crataegus tanacetifolia виявив бактерицидний ефект [69].

Відомо, що рослини роду Глід мають також противірусну, радіозахисну, імуностимулюючу, седативну дії [12, 23].

Токсичність. При вивченні токсичності екстрактів глоду доведено низьку токсичність з LD50 25 мг/кг [17].

Побічні ефекти. Глід добре переносився в дослідженнях, що тривають до шістнадцяти тижнів. У літературі наводяться деякі побічні ефекти, які в окремих випадках можуть бути пов'язані з екстрактами глоду. Це легка висипка, головний біль, пітливість, запаморочення, сонливість, агітація, шлунково-кишкові розлади [27].

1.3 Особливості виробництва та застосування капсульованих лікарських засобів

Останнім часом увагу технологів привертає така тверда лікарська форма, як капсула - дозована лікарська форма, яка є лікарським препаратом в оболонці, основним компонентом якої є, як правило, желатин [17, 25, 30, 42].

Висока популярність капсульованої лікарської форми пояснюється цілою низкою переваг та позитивних характеристик, а саме:

• точність дозування – сучасне обладнання забезпечує високу точність заповнення капсул наповнювачем (з допуском, який не перевищує ± 3%) та мінімальні втрати;

• висока продуктивність – залежно від використовуваного обладнання, методів наповнення, характеристик наповнювача та його дозування сучасні автомати дозволяють отримувати до 120 тисяч капсул на годину;

• висока біодоступність – раніше проведеними дослідженнями доведено,

що капсули швидше розпадаються, ніж таблетки або драже, а їх рідкий або неспресований твердий вміст швидше та легше абсорбується в організмі людини;

• розширення показань до застосування – у деяких випадках капсули, як лікарська форма препаратів, виявляють новий вид фармакологічної активності, який не виявляється при однакові дози в інших лікарських формах;

• висока стабільність – оболонка капсул забезпечує достатньо високу герметичність та ізоляцію компонентів вмісту від різних несприятливих факторів зовнішнього середовища (кисень повітря, пряме сонячне світло, перепади вологості і ін.), завдяки чому можна уникнути необхідності використання антиоксидантів чи стабілізаторів, чи знизити їх кількість;

• коригуюча здатність - оболонка капсул також допомагає сховати неприємний смак або дратівливу дію, якими володіють багато лікарських речовин;

• зведення до мінімуму можливості виробничих помилок - можливість використання різних барвників, а також нанесення маркування, дозволяє знизити небезпеку помилок та заміни препаратів у процесі виробництва;

• висока естетичність - також досягається завдяки використання різних барвників при отриманні оболонок капсул;

• можливість задавати лікарським засобам певні властивості - наприклад, створення так званих кишковорозчинних капсул (стійких до дії шлункового соку, але які легко руйнуються серед тонкого кишечника), а також капсул-ретард (з пролонгованим вивільненням лікарського засобу), що може досягатися різними технологічними прийомами;

• щадні технологічні режими - технологічні прийоми інкапсулювання дозволяють уникнути небажаних для багатьох лабільних речовин дії вологи (наприклад, при вологому гранулювання), тиску (наприклад, при пресуванні) [27, 30, 34, 42, 57].

Для забезпечення необхідних фізико-хімічних, структурно- механічних властивостей, а також для запобігання мікробній контамінації готового

продукту в процесі зберігання та надання капсул привабливого товарного вигляду до їх складу вводяться різні допоміжні речовини [31, 37, 50].

Як допоміжні речовини повинні застосовуватися нешкідливі переважно натуральні продукти, кількість яких має бути обґрунтованим, оптимальним, що забезпечує необхідну стабільність та виражений терапевтичний ефект [31, 44, 63]:

1) Формотворчі матеріали.

Одним з найбільш поширених формотворчих матеріалів для Виробництво капсул є желатин. Використання желатину при виготовленні капсул засноване на здатності його водних розчинів при охолодженні утворювати твердий гель. Його одержують з різного колагеновмісної сировини - кісток, хрящів, сухожиль великого рогатого худоби та шкіри свиней. Продукт, отриманий при кислій обробці, відомий як желатин типу "А", при лужній - типу "Б".

Желатин дуже широко використовується в медицині та фармації, т.к. є індиферентною речовиною для людського організму у зв'язку з його спорідненістю щодо нього. Крім желатину, який має недолік – високу чутливість до вологи, як формоутворювач можуть також використовуватися зеїн, прості та складні ефіри целюлози та деякі синтетичні полімери, наприклад, сополімер метакриламіду та метакрилової кислоти (Eudragit різних марок), як більш стійкі до целюлози.

2) Плівкоутворювачі.

Плівкоутворюючі високомолекулярні сполуки - речовини, здатні створювати еластичні плівки, що характеризуються певною міцністю. Як плівкоутворювачі застосовують такі речовини, як зеїн, жири, парафін, метилцелюлоза, етилцелюлоза, поліетилен, полівінілхлорид та ін. Також на желатинові капсули наносять покриття, надійно захищають оболонки від впливу вологи, але не перешкоджають їх швидкого руйнування у шлунку. До них належать такі целюлози.

Окрему групу серед плівкоутворюючих речовин складають

кислотостійкі плівкові покриття, що запобігають розчиненню капсул у шлунку. Для отримання кишково-розчинних форм промисловості використовують покриття з ацетофталату целюлози, полівінілацетатфталату, фталату декстрину, лактози, маніту, сорбіту, воскоподібних речовин. Зарубіжні виробники широко використовують кополімери акрилової кислоти з вінілацетатом. На основі кополімерів аліфатичних ефірів акрилової та метакрилової кислот розроблені покриття, розчинні у шлунку чи кишечнику.

Японськими дослідниками запропоновано метод отримання «подвійних» капсул для складних складів вітамінів Водорозчинні вітаміни покривають плівкою з воскоподібних речовин, а потім гідрофільною плівкою з желатину [11, 17, 30, 54, 54].

3) Пластифікатори.

Це речовини, що надають необхідну еластичність оболонкам. капсул. Найбільш широко для цих цілей використовується гліцерин, можуть також застосовуватися сорбіт, поліетиленгліколь, поліпропілен, поліетиленоксид-400, поліетиленсорбіт з оксиетиленом, гексантропол або їх композиції. Кількість пластифікаторів у складі оболонок при виготовлення твердих желатинових капсул становить не більше 0,3 %, а при виробництві м'яких - 20-25% [11, 17, 24, 54].

4) Консерванти.

Природні допоміжні речовини, а саме желатин, піддаються високої мікробної контамінації, що потребує введення консервантів. Однак, будучи біологічно активними речовинами, консерванти мають широкий спектр дії і з такою ж легкістю можуть втручатися в життєдіяльність клітин організму людини, як і в життєдіяльність клітин мікробів, блокуючи різні ферменти, змінюючи процеси поділу клітини, проникність клітинної мембрани та т.п. Крім того, консерванти, згідно з біофармацевтичними дослідженням, є активними хімічними речовинами та здатні вступати в різноманітні реакції з будь-якими компонентами ліків, будь та допоміжна або діюча речовина. Наслідком цього може бути зміна процесів всмоктування речовини, її фізико-

хімічних, фізико-механічних властивостей і навіть фармакологічної дії ліки.

Найраціональніше для цих цілей використовувати суміш метил- і етилпарабену (ніпагін і ніпазол), можливе застосування саліцилової та сорбінової кислот, а також деяких їх похідних [11, 17, 30, 31, 37, 43].

5) Ароматизатори.

Для надання капсулам приємного запаху до складу оболонок вводять ароматизатори: ефірні олії, есенції, етил-ванілін 0,1% [31, 47, 50].

6) Барвники.

В даний час всі капсули, за рідкісним винятком, фарбуються для надання їм більш естетичного вигляду. Різні фарбування зручні і при випуску різних найменувань препаратів формі капсул, оскільки дозволяють розрізняти продукцію за кольором. В якості барвників можуть використовуватися речовини природного походження (кармінова кислота, хлорофіл, b-каротин та ін.), неорганічні пігменти (жовтий, червоний і чорний окис заліза, двоокис титану), а також органічні барвники, дозволені до медичного застосування (еозин, еритрозин, кислотний червоний 2С, тропеолін 00, індиготин, індиго).

Фарбувальні речовини, що входять до складу капсул для світлочутливих речовин також виконують захисну функцію. Встановлено, що червоний, чорний, зелений, блакитний, помаранчевий та коричневий найбільше підходять для захисту речовин від впливу світла [31, 37, 50, 57].

7) Замутнітель.

Речовини, що дозволяють отримати непрозорі капсули, завдяки здатності утворювати в желатиновій масі стійку дрібнодисперсну суспензію. Найчастіше для цих цілей використовують двоокис титану, рідше - гідроксид алюмінію, карбонат кальцію [11, 17, 23, 50].

8) Водопоглинаючі агенти

Речовини, що дозволяють запобігти можливості відтягування вологи із оболонки капсули гігроскопічними речовинами-наповнювачами. Для цієї мети рекомендується використовувати поліпептиди, олігосахариди, крохмаль та його похідні та ін речовини [10, 14, 43, 45].

9) Дезінтегранти

Речовини, що сприяють збереженню показника розпаду капсул при тривалому зберіганні (желатин, як продукт переробки колагену, має властивість «старіння»), а також досягненню швидкого вивільнення вмісту із лікарської форми. У цій якості можуть використовуватися амінокислоти, протеїни, казеїн, кроскармелоза, твини, гідрокарбонат натрію. Для досягнення швидкої розпадності оболонок капсул може бути застосована також технологія диспергування деяких газів (кисень, азот, окис вуглецю, аргон та інші) желатинової маси (що, крім іншого, дозволяє заощаджувати матеріал оболонки). Заслуговує також на увагу запропонований японськими вченими оригінальний спосіб обробки самого желатину янтарним ангідридом [1, 10, 14, 43, 45].

10) Ковзні речовини

Агенти, що запобігають можливому злипанню капсул (актуально насамперед для м'яких капсул, що реалізуються в країнах із спекотним кліматом і за неможливості дотримання правил зберігання цієї лікарської форми): Д-маніт, Д-сорбіт, ксиліт [10, 24, 33, 45].

Велика різноманітність капсульованих препаратів потребує їх систематизації та класифікації.

Залежно від вмісту пластифікаторів та по технологічному принципом розрізняють два типи капсул [17, 20, 43, 45]:

- тверді капсули з кришечками (Capsulae durae operculatae);
- м'які капсули із цільною оболонкою (Capsulae molles).

Тверді желатинові капсули призначені для дозування сипучих порошкоподібних, гранульованих та мікрогранульованих речовин. Вони складаються з корпусу (тіла) та кришечки, які мають вільно входити одна в одну, не утворюючи проміжків. Вони також мають спеціальні канавки та виступи, що утворюють «замок», що не дозволяє розкрити капсулу після захлопування [14, 34, 43, 45].

На сьогоднішній день тверді капсули в усьому світі випускаються.

стандартних типорозмірів (Standart): від № 5 (найменші) до № 000 (найбільші). Деякими фірмами освоєно випуск додаткового дев'ятого типорозміру № 0el (0 elongated, тобто розмір 0 для капсул подовженої форми). Окрім них за кордоном останнім часом придбали поширення капсули типу Supro п'яти стандартних типорозмірів від А до Е [10, 14].

Тверді желатинові капсули одержують методом занурення. М'які желатинові капсули призначені для капсулювання рідких та пастоподібних речовин. У заводських умовах їх виготовлення проводиться методом пресування та краплинним методом, залежно від чого вони діляться на шовні та безшовні [7, 10, 14, 43, 45].

Значне розширення номенклатури сучасних лікарських засобів. препаратів та технологічних можливостей їх отримання дозволяють розділити капсули за місцем введення. Крім широко використовуваних ентеральних капсул (для використання всередину), зараз випускаються препарати у формі капсул для місцевого застосування: ректальні, вагінальні, сублінгвальні, відомі роботи зі створення капсул для жування, а також ті, що містять краплі вушні та очні Крім того, ентеральні капсули в залежності від локалізації

застосування поділяються на:

- сублінгвальні;

- шлунково- та кишковорозчинні;

- З модифікованим вивільненням діючої речовини (ретард-капсули) [7, 10, 14, 43, 45].

Кишковорозчинні капсули одержують:

а) введенням так званих затверджувачів (деякі альдегіди, альгінат натрію та ін.) до складу маси для отримання оболонки капсул;

б) обробкою оболонок вже готових та заповнених капсул певними речовинами для надання їй більшої твердості (наприклад, формальдегідом) з метою продовження часу розпаду капсули. Цей метод в даний час також практично не застосовується через свою нераціональності та небезпеки для виробничого персоналу;

в) нанесенням плівкових покриттів на готову та заповнену капсули. Для покриття капсул використовують спеціальні склади, основними компонентами яких найчастіше є шелак, похідні целюлози (наприклад, прості або складні ефіри), поліметакрилати, сополімери стиролу та малеїнової кислоти, вінілацетату та капронової кислоти та ін, природні воски, альгінат натрію та ін;

г) наданням кишковорозчинних властивостей самому наповнювачу - кишковорозчинні плівкові покриття наносяться безпосередньо на гранули, пеллети або мікрокапсули. Поряд з попереднім, цей метод на Сьогодні найбільш вживаємо у виробництві кишковорозчинних препаратів у формі капсул [14, 23, 45].

Для надання пролонгованих властивостей капсульованим препаратів (капсули з модифікованим вивільненням чинного речовини) використовують технологічні прийоми введення спеціальних інгредієнтів до складу наповнювача для капсул. Зазвичай застосовують комбінації речовин, що перешкоджають швидкому вивільненню діючих компонентів лікарської форми, серед яких найбільш використовуються індиферентні для організму людини акрилові полімери (Eudragit кількох марок), похідні целюлози (мікрокристалічна целюлоза, оксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза та ін) та ін речовини [10, 14, 34].

З вищевикладеного можна зробити висновок, що капсульовані лікарські форми дуже перспективні і мають велику кількість позитивних властивостей і переваг перед іншими твердими формами.

Висновки до розділу 1

1. Узагальнено дані літературних джерел, щодо застосування лікарських рослин в терапії серцево-судинних захворювань (ССЗ). Встановлено, що сучасне медикаментозне лікування хворих на ішемічну та гіпертонічну хворобу успішно доповнюється фітотерапією. Застосування препаратів рослинного

походження є особливо перспективним для профілактики ССЗ. Встановлені ботанічні та фармакогностичні характеристики різних видів глоду та вивчено досвід їх застосування в традиційній та народній медицині.

2. Найбільш перспективною лікарською формою для розробки нового лікарського засобу на основі рослинної сировини є тверді желатинові капсули. Висвітлено актуальність створення та виробництва капсульованих лікарських форм та проаналізовано перелік сучасних допоміжних речовин, які використовують в технології їх виробництва. Показано, що капсули мають ряд переваг у порівняння з іншими твердими лікарськими формами та їх застосування при лікуванні багатьох хвороб може підвищити ефективність терапії.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відповідно до сучасних вимог, основу для м'яких лікарських засобів необхідно підбирати з урахуванням призначення препарату, його ефективності, безпеки, біодоступності АФІ, сумісності компонентів препарату, реологічних властивостей, фізико- хімічної та мікробіологічної стабільності. Крім того, при розробці технології лікарського засобу необхідно враховувати вимоги до його виробництва: економічність енерговитрат та обладнання, мінімальність стадій технологічного процесу, відтворюваність та надійність технології виробництва.

2.1. Об'єкти дослідження

Діючі речовини

Сухий екстракт листя глоду м'якого (Extract folia Crataegus mollis)

За зовнішнім виглядом сухий екстракт листя глоду м'якого є аморфний, гігроскопічний порошок зелено-жовтого кольору, зі специфічним ароматним, запахом та гіркуватим смаком. Розчинний у воді, легко розчинний у 70% етанолі, розчинні у 96% етанолі, практично не розчинні у хлороформі, діетиловому естері.

Допоміжні речовини

Лактози моногідрат (Lactosium monohydricum (EP), Lactose monohydrate (BP, USPNF)) - ДФУ, вид. 2, С. 485-486, EP 7.0, P.M. 2333-2334

На вигляд є кристалічний порошок білого чи майже білого кольору. Легко, але повільно розчинний у воді, практично нерозчинний у 96% спирті. У виробництві твердих лікарських форм (капсул, таблеток, порошків і т.д.) використовують як наповнювач (розріджувач) [27, 31].

Лактоза безводна (Lactosum anhydricum (EP), Anhydrous lactose (BP, USPNF)) – ДФУ, вид. 1, дод. 2, С. 483-485, EP 7.0, P. 2331-2333 На вигляд є кристалічний порошок білого чи майже білого кольору. Легко, але повільно розчинна у воді, практично нерозчинна у 96% спирті.

Мікрокристалічна целюлоза (Cellulosum microcristallinum (EP), Microcrystalline cellulose (BP, USPNF, JP)) - EP 7.0, P. 1634-1637. Білий, без смаку і запаху кристалічний порошок, що складається із пористих частинок. Малорозчинний в 5% розчині натрію гідроксиду; практично нерозчинний у воді, розведених кислотах та у більшості органічних розчинників; гігроскопічна.

Аеросил (Aerosilum), кремнію діоксид колоїдний (Silica colloidalis anhydrica (EP), Colloidal silicon dioxide (USP)) - EP 7.0, P. 2901-2902

Білий, аморфний, непористий, індиферентний порошок, що розпилюється, який містить 99,3% SiO2; має високу дисперсність. Нерозчинний у воді, кислотах та розведених лугах.

Магнію оксид (Magnesii oxidum ponderosum (Magnesium oxide, heavy) і Magnesium oxidum leve (Magnesium oxide, light) (EP), Magnesium oxide (JP, USP)) - ДФУ, вид. 1, С. 409-410, EP 7.0, P. 2416

Дрібнодисперсний білий. порошок без запаху, кристали якого мають кубічну кристалічні ґрати. Розчинний у розведених кислотах та розчинах солей амонію; помірно розчинний у очищеній воді (розчинність збільшується при додаванні двоокису вуглецю), практично нерозчинний в етанолі (95%).

Магнію карбонат (Magnesii subcarbonas ponderosus, Magnesii subcarbonas levis (EP), Heavy magnesium carbonate, Light magnesium carbonate (BP), Magnesium carbonate (JP, USP)) - ДФУ, вид. 1, дод. 1, С. 389-391, ЄР 7.0, P. 2409-2410

На вигляд є білий легкий сипучий порошок. зі специфічним смаком, без запаху (за рахунок високої адсорбційної здібності може поглинати ароматичні речовини з повітря). Практично нерозчинний у воді (розчиняється за наявності двоокису вуглецю), етанолі (95%) та інших розчинниках.

Використовується у складі таблеткових мас для прямого пресування, як адсорбент рідких речовин, що вводяться до складу таблеток, як стабілізатор у складі мікрокапсул при капсулюванні протеїнів [26, 31].

Кальція стеарат (Calcii stearas (EP), Calcium stearate (USP)) - ЄР 7.0, P. 1567-1569

Дрібнодисперсний жирний на дотик порошок білого або жовтувато-білого кольору з незначним характерним запахом. Практично нерозчинний в етанолі (95%), ефірі, хлороформі, ацетоні та воді; помірно розчинний у підігрітому спирті етиловому та рослинних та мінеральних оліях; добре розчиняється в піридині.

Характеризується вираженими ковзними властивостями та відсутністю змащувальних властивостей; використовується у фармацевтичній технології як ковзна речовина при виготовленні таблеток і капсул, також як емульгатор та стабілізатор у складі емульсій та суспензій фармацевтичних та косметичних виробів [31, 57].

2.2. Методи дослідження

У процесі виконання роботи було використано сучасні фізико-хімічні, технологічні та біофармацевтичні методи досліджень. Для проведення контролю якості зразків розроблених лікарських препаратів дотримувалися рекомендацій і методик, наведених у ДФУ, 2 вид. [22].

З метою теоретичного обґрунтування складу та технології капсул з сухими екстрактами глоду м’якого нами були вивчені основні фізико-хімічні та технологічні властивості зразків субстанції [6, 7]. Ці властивості взаємопов'язані і певним чином можуть впливати на процес отримання якісних капсул з необхідним терапевтичним ефектом.

Фізико-хімічному та фармако-технологічному дослідженню піддавалися субстанція - порошки сухих екстрактів листя глоду та плодів глоду та маси для інкапсулювання.

Кристалографічні властивості порошків визначали згідно ДФУ, вид. 1, дод. 2, п. 2.9.37, С. 175-177, з урахуванням методики, розробленої в ДП «ГНЦЛС» [27], за допомогою оптичної кристалографії та

мікрофотографування з використанням лабораторного мікроскопа "Копш-Асабешу" при збільшенні окуляра в 40-60 разів, оснащеного камерою. Обробка фотографій здійснювалася у програмі Scope Photo.

Дисперсність порошків оцінювали за сукупністю двох характеристик: середній лінійний розмір кристалів та фракційний склад досліджуваного порошку.

Середній лінійний розмір часток визначали мікроскопічним методом вимірювання не менше 500 частинок у 3-5 полях зору з наступним обчисленням та визначенням середнього розміру. Для характеристики ступеня ізометричності порошків розраховували формфактор за формулою:

Насипна (об'ємна) густина - це маса одиниці об'єму вільно-насипаного порошку і залежить від щільності речовини, форми та розміру частинок, їх укладання.

Насипну (об'ємну) густину порошку визначали на пристрої для вібраційного ущільнення порошків RT-TD фірми PHARMA TEST(Німеччина) згідно з ДФУ, 1 видавництво, дод. 3, п. 2.9.34, С. 53-56 [28, 77, 100].

При інкапсулюванні одними з визначальних технологічних властивостей є плинність і здатність до компактного формування під тиском, що визначає точність наповнення твердої желатинової капсули вмістом.

Плинність порошків є комплексною характеристикою, обумовленою дисперсністю та формою частинок, вологістю мас, гранулометричним складом, коефіцієнтом зовнішнього тертя, насипною щільністю [77, 100].

Визначення плинності порошку проводили на вібропристрої для зняття характеристик сипучих матеріалів ВП-12А (МЗТО, Україна) згідно з ДФУ, вид. 1, дод. 3, п. 2.9.36, С. 56-60 [28].

Непрямою характеристикою плинності є кут природного укосу [37]. При висипанні порошкоподібного матеріалу з вирви на горизонтальну площину він розсипається, набираючи вигляду конусоподібної гірки. Кут між утворювальною та основою цієї гірки і називається кутом природного укосу. Величина кута природного укосу, виражена в градусах, може бути визначена

за допомогою кутоміра, обчислена за висоті гірки та радіусу її основи або виміряна тим же приладом, що і сипкість. Чим менший кут укосу, тим вища сипкість.

Пресованість визначали за стійкістю до роздавлювання на приладі моделі PTB 311 E фірми PHARMA TEST (Німеччина). Стійкість виражають у ньютонах. Чим вище стійкість таблетки, тим краще пресованість і формування таблеткових мас.

Для визначення пресування матеріалу наважку порошку масою 0,3 або 0,5 г пресують у матриці з діаметром отворів 9 або 11 мм відповідно на гідравлічному пресі при тиску 120 МПа. Отриману таблетку зважують, висоту вимірюють мікрометром. Для визначення характеристик порошкоподібних речовин досліджують також вологовміст та влагопоглинання.

Визначення вмісту вологи проводили на приладі MA 150 фірми "Sartorius". Поміщена всередину приладу субстанція нагрівалася до (105±1) ºС та на дисплеї відображалася втрата в масі при висушуванні. за закінчення процесу на дисплей виводилося значення (%) змісту вологи в досліджуваній субстанції.

Для визначення ***вологопоглинання*** порошки поміщали у замкнене простір (ексикатор), де за температури 20 °С підтримували постійну вологість повітря 100%, 75% та 40%. Відносна вологість повітря створювалася відповідно водою та насиченими розчинами натрію хлориду та натрію гідрокарбонату. Вологість контролювалася психрометром Ассмана, а вміст вологи визначали експрес-вологоміром на основі електронної ваги [32]

Розпадання капсул визначали згідно з ДФУ, п. 2.9.1 «Розпадання таблеток та капсул» у приладі з кошиком [25].

Випробування на розпадання дозволяє визначити, чи розпадаються капсули в межах певного часу, якщо вони поміщені в рідку середовище у експериментальних умовах. Як розчинник використовували 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти. Для того, щоб капсули не спливали

використовували диск. Усі 6 капсул, використаних у випробуванні повинні розпастися. Вважають, що зразки розпалися, якщо на сітці:

- немає залишку;

- є залишок, що складається з м'якої маси, яка не має відчутно твердого ядра, яке не змочується.

Розчинність - це показник якості таблеток та капсул, що дозволяє визначити здатність лікарського засобу вчасно вивільняти свої активні фармацевтичні інгредієнти.

Тест «Розчинення» проводять на приладах кількість обертів обертання лопаті чи кошика, і навіть швидкість потоку підбирають під час експерименту. Як середовище для розчинення використовують розчини, значення pH яких відповідають показникам pH різних відділах шлунково-кишкового тракту. Якщо вивільнення лікарської речовини з таблетки або капсули має відбуватися в шлунку, то даний препарат буде добре розчинятися у буферному розчин з низьким значенням pH. Проте лікарські речовини, що входять до складу препарату, мають різні фізико-хімічні властивості, тому для кожного лікарського засобу вибирають середовище для розчинення з урахуванням його хімічної структури та складу допоміжних речовин. В якості середовища розчинення можна використовувати штучний шлунковий та кишковий сік без додавання ферментів.

Об'єм середовища розчинення відповідає обсягу вмісту шлунка у стані натще плюс склянку води. Зазвичай таблетки чи капсули розчиняють у 500 мл буферного розчину, але можливе збільшення об'єму до 900 мл. Температура середовища розчинення повинна бути однакова на протягом усього експерименту та відповідати температурі рідини організму – 37 оС. Відбір проб проводять через рівні проміжки часу Залежно від тривалості дії лікарської речовини. Так, для лікарських форм негайного вивільнення час розчинення становить 45 хвилин, а для таблеток або капсул пролонгованої дії випробування проводять протягом 24 годин [12]. Тест «Розчинення» проводять згідно з ДФУ, п. 2.9.5 [25].

Зовнішній вигляд та середню масу капсул визначали за методиками ДФУ, вид. 1, розд. 2.9.5, С. 157 [25].

Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського кошти. Однорідність маси вмісту капсули визначали в відповідно до вимог статті ДФУ, вид. 1, дод. 1, п. 2.9.5, С. 70-71 [26].

20 одиниць дозованого лікарського засобу відбирали за статистично обґрунтованою схемою, зважували кожну окремо та розраховували середню масу. Зважували нерозпаковану капсулу. Потім розпаковували капсулу таким чином, щоб не було втрачено будь-яку частину оболонки, і видаляють найповніше її вміст. Потім зважують оболонку. За різницею зважувань розраховують масу вмісту капсули.

Висновки до розділу 2

1. Наведено властивості діючих та допоміжних речовин, які обрані як об'єкти дослідження при розробці лікарського препарату у формі твердих желатинових капсул.
2. Наведено необхідні методи та умови проведення фізико-хімічних, фармакотехнологічних випробувань необхідних для розробки оптимального складу твердих желатинових капсул із сухими екстрактами глоду та визначення їх якості.

РОЗДІЛ 3

ОБГРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА СКЛАДУ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З СУХИМИ ЕКСТРАКТАМИ ГЛОДУ

При виробництві лікарських засобів із сухими екстрактами з лікарської рослинної сировини особливе місце займає така лікарська форма, як капсули. Перевага цієї лікарської форми складається з багатьох факторів, серед яких можна виділити такі, значне спрощення технології виробництва та використання додаткового обладнання; покращення біофармацевтичних властивостей лікарського препарату. За кордоном серед дозованих лікарських форм промислового виробництва препарати в капсулах займають третє місце після таблеток та розчинів для ін'єкцій в ампулах [17, 40, 54].

Таким чином, перед нами стояло завдання вибору оптимальних допоміжних речовин, які дозволять отримати склад маси для інкапсулювання з сухими екстрактами глоду м'якого для виробництва лікарського препарату у формі твердих желатинових капсул з параметрами якості, що відповідають вимогам ДФУ.

3.1 Технологія отримання та фізико-хімічні властивості сухих екстрактів плодів та листя глоду м'якого.

Для отримання екстрактів використовували сировину, яка відповідає вимогам специфікації, листя та плоди глоду м'якого за результатами попередніх фітохімічних досліджень виявились потенційно перспективною рослиною сировиною за вмістом флавоноїдів, гідроксикоричних кислот та амінокислот.

Технологічний процесс одержання сухих екстрактів плодів та листя глоду складається з 8 стадій.

Стадія 1. Подрібнення та просіювання рослинної сировини.

Стадія 2. Зважування сировини.

Стадія 3. Приготування екстрагенту.

Стадія 4. Отримання рідкого екстракту

Стадія 5. Випарювання рідкого екстракту.

Стадія 6. Отримання сухого екстракту.

Стадія 7. Фасування та маркування.

Стадія 8. Пакування банок з екстрактом в групову тару

Вихід цільового продукту для екстракту з плодів від 20 % до 25 %, для сухих екстрактів листя - від 18 % до 25 %.

Стадія 1. Подрібнення та просіювання рослинної сировини

Сировину (листя або плоди) , після огляду на сортувальному столі, подрібнювали за допомогою роторного млину РМ-350 (плоди до розміру часток до 2 мм, листя - до 3 мм), просіювали та фасували у бавовняні мішки.

Стадія 2. Зважування сировини.

Проводять відважування здрібнених плодів або листя глоду, етанолу 96% та води очищеної. Відважену сировину поміщали у герметичні ємності та маркували етикетками.

Стадія 3. Приготування екстрагенту.

Етанол 96% та воду очищену зі Стадії 2 переносили у реактор, вмикали мішалку та перемішували 15 хв. Отриману водно-спиртову суміш передавали на Стадію 4.

Стадія 4. Отримання рідкого екстракту

Для отримання рідкого екстракту використовували методом перколяції, екстрагування проводили в батареї з трьох перколяторів, до яких завантажували рівні частини плодів або листя глоду. В перколятор №1 додавали етанол 70% до утворення «дзеркала» та екстрагували протягом 24 год. та зливали в ємність (Екстракт 1). Отриманий Екстракт 1 переносили у перколятор № 2 і додавали етанол 70% до утворення «дзеркала» та екстрагували протягом 24 год. (Екстракт 2). Одержаний Екстракт 2 поміщали до третього перколятора та проводили екстракцію за такими ж умовами. Отримували рідкий екстракт у співвідношенні сировина:екстрагент 1:1, який

зливали у збірник та передавали на Стадію 5.

Стадія 5. Згущення рідкого екстракту

Рідкий спиртовий екстракт випарювали на вакуум-циркуляційному випарному апараті зі швидкістю 60,0 л/год. при температурі 60 - 65 ^{0} Сі тиску 0,06-0,07 мПа до 1/3 по відношенню до первинного об'єму. Згущений екстракт зливали у градуйований збірник кубового залишку і передавали на Стадію 6.

Стадія 6. Отримання сухого екстракту

Екстракт зі Стадії 5 сушили у вакуум сушильній шафі при температурі 65 - 70 С до сухого залишку, який потім подрібнювали до порошкоподібного стану.

Стадія 7. Фасування та маркування

Отримані густі або сухі екстракти пакували у стерильні таровані промарковані банки зі скломаси з горловиною та автоматично закривали пластмасовими кришками.

Від кожної серії готової продукції контролер ВКЯ відбирав середню пробу для лабораторного аналізу.

Стадія 8. *Пакування*

Промарковані банки з густим або сухим екстрактом пакували в групову тару з груповими етикетками.

Одержані сухі екстракти листя та плодів глоду м'якого- гігроскопічні сипкі порошки жовто-коричневого кольору зі слабким специфічним запахом.

При дослідженні хімічного складу сухих екстрактів плодів та листя глоду м'якого було визначено їх вологість, а саме показник «Втрата в масі при висушуванні», та якісний і кількісний вміст основних груп біологічно активних речовин. Результати досліджень наведені у табл. 3.1.

За показником *«Втрата в масі при висушуванні»* сухий екстракти плодів глоду відповідає фармакопейним вимогам, які висуваються для сухих екстрактів ДФУ.Отриманий сухий екстракт листя листя глоду за показником «*Втрата в масі при висушуванні»* відповідає вимогам EPh 7 вид. п. 2.2.32, за якою цей показник має бути не більше 6%.

Таблиця 3.1

Визначення вмісту флавоноїдів та гідроксикоричних кислот в сухих екстрактах глоду м’якого

Вид екстракту	Втрата в масі при висушуванні, %	Вміст, %	
		Сума гідроксикоричних кислот	Сума флавоноїдів
Сухий екстракт листя глоду м’якого	2,75±0,09	3,45±0,06	6,41+0,11
Сухий екстракт плодів глоду м’якого	3,15±0,08	2,15±0,05	8,43+0,14

Вміст суми флавоноїдів в сухих екстрактах перевищує 7%, що відповідає вимогам EPh, яка регламентує для сухих екстрактів вміст флавоноїдів не менше 6 %. Вміст суми гідроксикоричних кислот (%) у одержаних екстрактах становить від 2,15±0,02 до 3,45±0,02.

При вивчені розчинності отриманих сухих екстрактів встановлено, що вони погано розчинні у воді, легко розчинні у 70% етанолі, розчинні у 96% етанолі, практично не розчинні у хлороформі, діетиловому естері.

Було проведено стандартизацію сухих екстрактів листя і плодів глоду м’якого та розроблено специфікації на них як субстанції лікарських засобів. Специфікація на екстракт сухий листя глоду м’якого наведено у табл. 3.2

Для отриманих екстрактів доклінічними фармакологічними дослідженнями визначено їх антигіпертензивну та седативну активність Терапевтична доза екстрактів становить 0,16 мг/кг, максимальний антигіпертензивний ефект спостерігається через 2 годині після введення, дія препарату триває 6 годин.

Таблиця 3.2

Специфікація на екстракт сухий листя глоду м’якого

Показник	Допустима норма	Методики контролю
Опис	Гігроскопічний порошок зелено-коричневого кольору та гіркуватим смаком	МКЯ, п.1, візуальний
Ідентифікація	*Випробовуваний розчин*: 0,1 г препарату розчиняють у 10 мл 70% (об/об) спирту *Р,* фільтрують. Одержаний фільтрат доводять 70% (об/об) спиртом *Р* до 10 мл. *Розчин порівняння:* 2 мг кислоти хлорогенової *Р* та 2 мг рутину *Р* розчиняли у 2 мл 96% спирту. *Рухома фаза:* етилацетат *Р* - кислота оцтова льодяна *Р* - кислота мурашина безводна *Р* - вода *Р* (44:5:5:12). *Виявлення:* На хроматограмі випробовуваного розчину мають з’явитися блакитна флуоресціююча зона на рівні СЗ кислоти хлорогенової та темно-жовта зона на рівні СЗ рутину.	ДФУ 2.2.27
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 5%	ДФУ 2.8.17
Важкі метали	Не більше 0,001%	ДФУ 2.4.8, метод С
Мікробіологічна Чистота	Не більше 10 загальної кількості життєздатних бактерій (КОЕ г/мл); не більше 10 загальної кількості життєздатних грибів (КОЕ г/мл); відсутність бактерій родини *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*	ДФУ 2.6.12, 2.6.13
Кількісне Визначення	Вміст гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту має бути не менше 2%. Вміст флавоноїдів у перерахунку на рутин	ДФУ 2.8.14, 2.2.25

	має бути не менше 6%.	

3.2. Вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей сухих екстрактів листя та плодів глоду м'якого

Порошкоподібні речовини рослинного походження є полідисперсними системами, мають різні форми та розміри частинок [17, 29]. Вивчення форми та розміру частинок сухих екстрактів дозволяє прогнозувати необхідність введення окремих груп допоміжних речовин при розробці складу твердої лікарської форми. Форма та розмір частинок мають прямий вплив на такі технологічні характеристики субстанцій, як плинність, спресованість.

При вивченні частинок порошку сухих екстрактів плодів та листя глоду м'якого встановлено, що вони містять прозорі частинки зеленувато-жовтого кольору, які являють собою полідисперсну кристалічну систему анізодіаметричного типу. За довжиною частинок та їх товщиною цей порошок можна віднести до групи тонкодисперсний. Кристали екстрактів мають гладку поверхню та нерівні краї. Чинник форми варіює в широкому інтервалі від 0,25 до 0,8. Проведений аналіз не дозволив виділити визначальний геометричний розмір частинок, що дозволяє віднести субстанцію до полідисперсних. Це, у свою чергу, може свідчити про незадовільну сипкість порошку та прогнозувати введення допоміжних речовин із групи наповнювачів та ковзних речовин [5, 30, 31].

Від форми та розміру порошків діючої речовини залежить фракційний склад порошків, який також впливає на технологічні властивості та точність дозування лікарської речовини [17, 21].Для оцінювання фракційного складу сухих екстрактів глоду використовували ситовий аналіз, методика якого наведена в розділі 2.

За результатами проведеного аналізу встановлено, що відносний вміст найбільших та найменших частинок екстракту достатньо малий, а основна маса частинок має приблизно однакові розміри в межах від 300 мкм до 100 мкм. Враховуючи пластинчасту структуру та нерівні краї частинок, це може обумовлювати незадовільні технологічні властивості сухого екстракту.

Подальші дослідження стосувалися визначення вихідних технологічних параметрів сухих екстрактів глоду м'якого для розробки на його основі твердої лікарської форми. З усіх фармако-технологічних параметрів на процес інкапсулювання найбільше впливають насипна маса, сипкість і вологовміст субстанції [17, 18, 52]. Нами були вивчені ці параметри відповідно до методик ДФУ, які наведено у розділі 2.

Таблиця 3.3

Фармакотехнологічні властивості сухих екстрактів глоду м'якого

Параметри	Одиниці вимірювання	Результати визначень	
		Сухий екстракт листя глоду	Сухий екстракт плодів глоду
Об'єм до усадки, V_0	мл	106,44 ± 1,02	111,14 ± 0,92
Об'єм після усадки, V_{10}	мл	89,35 ± 0,96	95,15 ± 0,82
Об'єм після усадки, V_{500}	мл	74,86 ± 0,75	79,76 ± 0,85
Об'єм після усадки, V_{1250}	мл	73,75 ± 0,64	76,85 ± 0,72
Здатність до усадки		15,61 ± 0,21	18,30 ± 0,19
Насипна густина до усадки m/ V_0	г/мл	0,53 ± 0,02	0,56 ± 0,02
Насипна густина після усадки m/ V_{1250}	г/мл	0,75 ± 0,08	0,74 ± 0,08
Плинність	с/100 г	39,75 ± 0,14	34,25 ± 0,23
Пресуємість	Н	92,0 ± 1,8	87,0 ± 1,5
Розпадання пресування	хв.	9,1 ± 0,11	8,7 ± 0,09
Вміст вологи	%	2,28 ± 0,05	2,46 ± 0,07

На основі одержаних результатів (табл. 3.3) видно, що досліджувані субстанції за вмістом вологи відповідають вимогам ДФУ до сухих екстрактів [27]. Показник плинності є задовільним для проведення процесу інкапсулювання (плинність зразка має бути не менше 2,5-3,0 г/с і не більше 40-

50 с/100 г) [18, 40]. При проведенні досліджень субстанція прилипала до рук та обладнання, що свідчить про високу гігроскопічність досліджуваних сухих екстрактів. Показник міцності зразків запресування має високий рівень, але при цьому запресування розпалося протягом 8-9 хв, що підтверджує дані про достатньо добру розчинність сухих екстрактів шишок глоду. Тобто можна зробити висновок, що введення розпушувачів до складу маси для своєчасної розпаду капсули в рідкому середовищі шлунку не потрібно.

Нами було проведено дослідження гігроскопічності екстрактів глоду, оскільки сухі екстракти з лікарських рослин здатні активно поглинати вологу із повітря, що і спостерігалось нами при проведені попередніх досліджень.

Початковий вміст вологи екстракту становить 2-3 %. При зберіганні субстанції при 100% вологості повітря, через 2 години маса досліджуваного зразка збільшилася вдвічі, а приблизно через 8 годин екстракт втратив свої властивості порошку і перетворився на густу в'язку масу.

Результати експериментальних даних визначення вологопоглинання сухого екстракту плодів і листя глоду м’якого при відносній вологості повітря 45 % і 75 % наведені на рисунку 3.1.

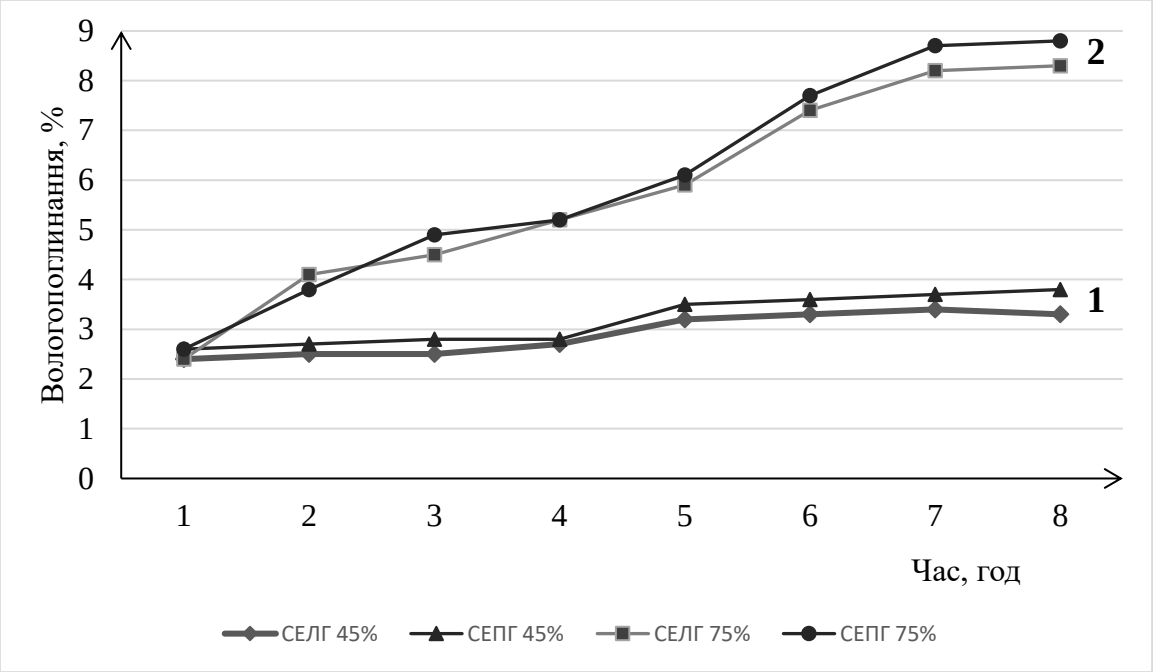

Рис. 3.1 Вплив відносної вологості повітря на вологопоглинання субстанції: 1 – 45 %; 2 – 75 %.

Як видно з рисунку, при зниженій вологості повітря в сухому екстракті вміст вологи збільшується протягом 5 годин приблизно на 1,5 % і потім майже не зростає. При відносної вологості повітря 75%, вміст вологи підвищується практично до 10 %, що підтверджує свідчить про високу гігроскопічність досліджуваних сухих екстрактів. Результати проведених досліджень дозволяють обґрунтувати вибір допоміжних речовин із вологорегулюючими властивостями.

Таким чином, на підставі проведених фізико-хімічних та технологічних досліджень нами встановлено, що для інкапсулювання сухих екстрактів листя та плодів глоду потрібно введення до складу суміші допоміжних речовинам для покращення фармакотехнологічних властивостей екстрактів.

3.3 Вибір допоміжних речовин в складі маси для інкапсулювання з сухими екстрактами глоду

З метою покращення технологічних властивостей субстанції нами були досліджено властивості екстрактів у суміші з наступними наповнювачами: мікрокристалічна целюлоза (зразок № 1), лактози моногідрат (зразок № 2) та лактоза безводна (зразок № 3). Вибір цих допоміжних речовин був обумовлений тим, що дані субстанції - одні з найпоширеніших і широко використовуються в виробництві твердих лікарських форм [9, 31]. Готували суміш екстракту з наповнювачем у співвідношенні 1 : 1 та проводили її дослідження.

В зразку № 1 голчасті кристали МКЦ обволікають частинки екстракту, але утворюють агломерати з рваними шорсткими краями, тим самим сприяють утворенню полідисперсних структур з незадовільною плинністю.

В зразку № 2 при додаванні лактози безводної ми спостерігали значну різницю у характеристиках лінійних розмірів та форми екстракту та

наповнювача, це може призвести до збільшення об'ємної густини маси для інкапсулювання.

В зразку № 3 після введення лактози моногідрату аналіз форми та розміру частинок суміші показав монодисперсність отриманої системи з домінуючою структурою у вигляді пластин та розміром 2,5-4 мкм. Отримана суміш потенційно має необхідну плинність, характеризується мінімальною пористістю і задовільною ущільнюваністю.

Для визначення виду оптимального наповнювача були проведені дослідження плинності (для точності заповнення оболонки капсули), пресованості (для прогнозування розпаду готової лікарської форми) та насипної густини (для вибору розміру капсульної оболонки) 3 зразків модельної суміші для інкапсулювання. Дані представлені у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Результати вивчення технологічних характеристик сумішей для інкапсулювання

Показник	Зразок №1	Зразок №2	Зразок №3
Насипна густина до усадки m/ V_0, г/мл	0,44 ± 0,03	0,38 ± 0,04	0,53 ± 0,04
Насипна густина після усадки m/ V_{1250}, г/мл	0,63 ± 0,05	0,65 ± 0,06	0,75 ± 0,06
Пресуємість, Н	76 ± 1,2	68 ± 1,3	65 ± 1,0
Плинність, сек/100 г	79,0 ± 0,54	67 ± 0,45	48 ± 0,33

Отримані результати, які наведено у табл. 3.4, дозволяють зробити висновок, що оптимальним за технологічними параметрами наповнювачем є лактози моногідрат (зразок № 3), який володіє найкращою плинністю, має задовільну пресуємість та насипну густину.

У попередніх дослідженнях нами було встановлено, що сухі екстракти листя глоду та плодів глоду є високо гігроскопічними речовинами, що може

негативно вплинути на стабільність препарату у процесі зберігання. Для кореляції цих властивостей до складу маси для інкапсулювання необхідно вводити допоміжну речовину-вологорегулятор.

На основі даних літератури, як вологорегулюючі речовини нами були обрані магнію оксид, магнію карбонат та аеросил у кількості 10 %. У склад досліджуваних зразків сухі екстракти листя глоду та плодів глоду вводили в кількості по 0,15 г (відповідно до результатів фармакологічних досліджень), тобто загальна маса АФІ становила 0,3 г, що становить 45% від маси вмісту капсули.

Таблиця 3.5

Склад сумішей екстрактів глоду з вологорегуляторами

№ зразку	Склад
1	Сухі екстракти глоду (1:1) - 45 % Лактози моногідрат - 45 % Аеросил - 10 %
2	Сухі екстракти глоду (1:1) - 45 % Лактози моногідрат - 45 % Магнію оксид - 10 %
3	Сухі екстракти глоду (1:1) - 45 % Лактози моногідрат - 45 % Магнію карбонат - 10 %

Визначення вологопоглинання сумішей проводили при температурі навколишнього середовища – 20-25 °С, вологість повітря – 75 %. Дослідження проводили до встановлення рівноважного вмісту вологи. Результати залежності вологопоглинання капсульної суміші від видів вологорегуляторів наведені на рис. 3.2.

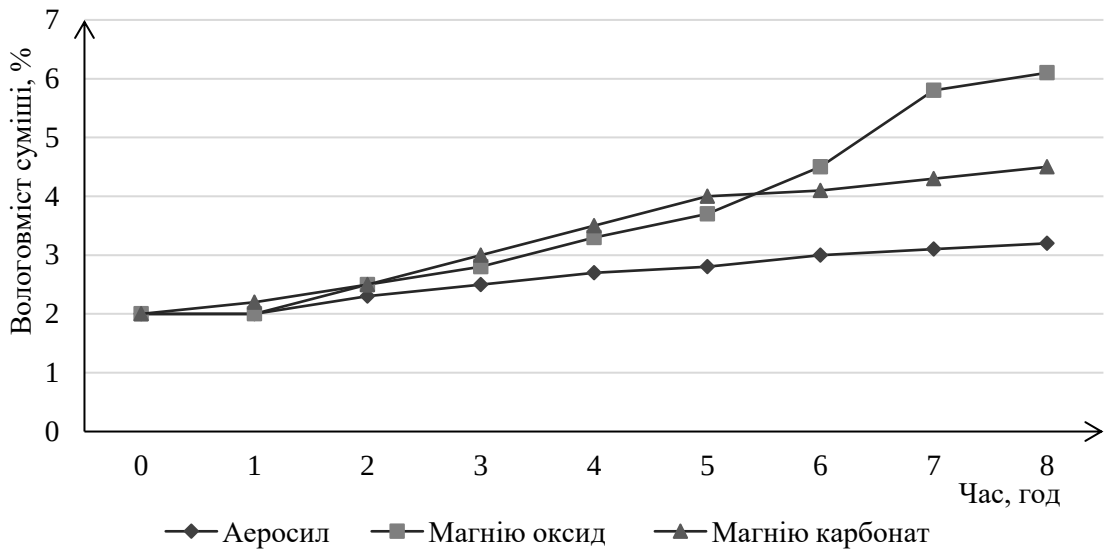

Рис. 3.2. Залежність вологопоглинання капсульної суміші від вмісту вологорегуляторів

Оптимальним вологорегулятором маси для інкапсулювання суміші екстрактів глоду та лактози є аеросил, як видно рис. 3.2, при підвищеній вологості повітря вміст вологи капсульної маси не перевищує 4%. Відомо, що аеросил має відмінні сорбційні властивості і може поглинати від 15 до 60 % своєї маси рідини залежно від її природи, не змінюючи при цьому зовнішній вигляд та сипкість порошку. [31, 44].

В подальшому ми визначали вологопоглинання суміші субстанції з лактозою моногідратом в залежності від концентрації аеросилу.

Вологопоглинання вивчали при відносній вологості 75% протягом 6 год. Результати дослідження подано на рис. 3.3.

Отримані результати дослідження показали, що аеросил найбільше знижує поглинання вологи в концентрації 9%, але подальше збільшення концентрації аеросилу у суміші для інкапсулювання не впливає на результат.

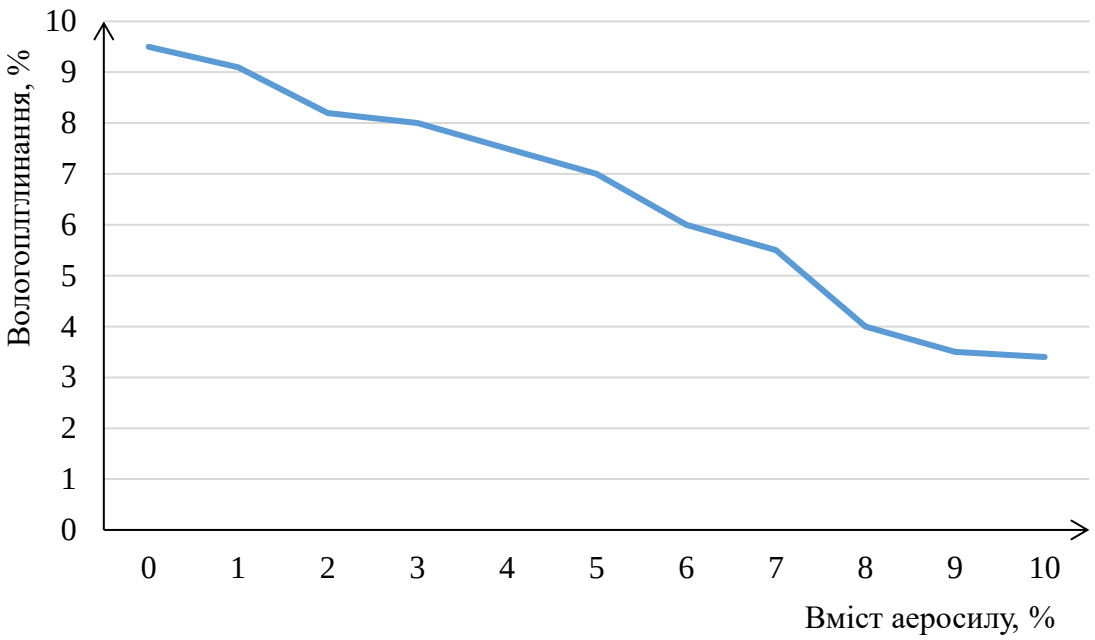

Рис. 3.3. Вплив кількості аеросилу на показник вологопоглинання маси для інкапсулювання

Оскільки аеросил, окрім його вологорегулюючих властивостей, використовують в технології твердих лікарських форм як ковзну речовину, то нами був досліджено його вплив на показник плинності суміші для інкапсулювання.

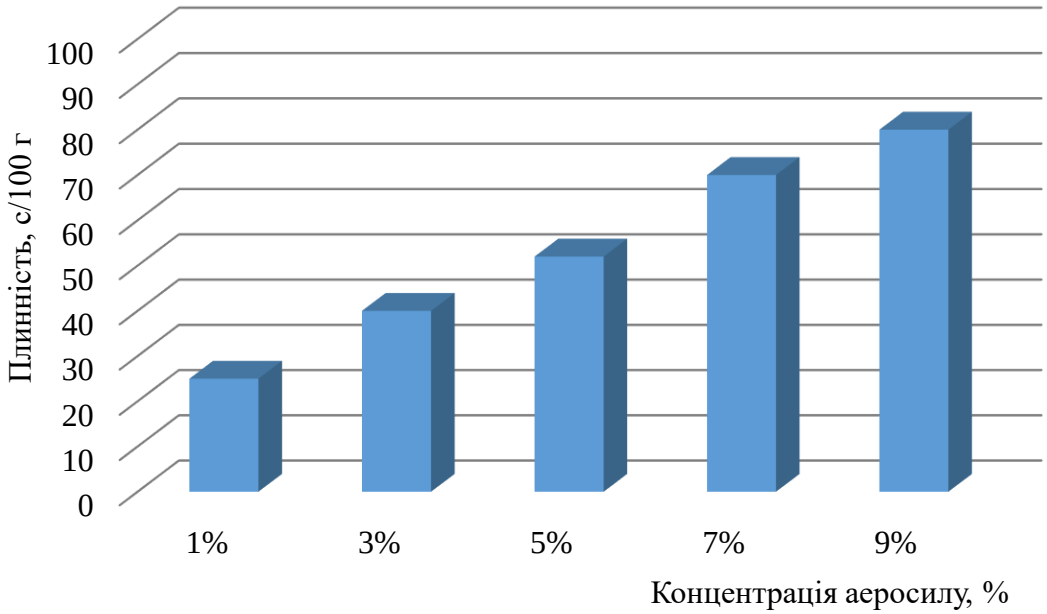

Рис. 3.4 Залежність сипкості суміші від концентрації аеросилу

Як видно на діаграммі (рис. 3.4), при збільшені концентрації аеросилу до 4% плинність суміші мала задовільні значення, але при подальшому збільшенні вмісту вологорегулятора цей показник значно погіршився, досягнувши значення 75 с/100 г. Відбувається обволікання частинок екстракту дрібнодисперсними частинками аеросилу, що зменшує внутрішнє тертя та зчеплення між ними при їхньому русі. При підвищенні концентрації аеросилу в масі понад 4% відбувається значне збільшення об'ємної поверхні частинок, що впливає на показник плинності суміші.

Таким чином виникла необхідність введення в склад маси для інкапсулювання додаткової ковзної речовини.

Зазвичай в рецептурах твердих лікарських засобів, лубриканти використовуються у кількості 1-3 % від маси. В сукупності з іншими допоміжними речовинами та в залежності від технології виробництва вони істотно впливають на ряд фармакопейних характеристик лікарської форми [31, 47].

Провівши аналіз наукової літератури, нами обрані як лубриканти. гліцеролу пальмітостеарат та кальцію стеарат [5, 61]. Нами було проведено порівняльне дослідження сипкості мас для інкапсулювання з даними лубрикантами, які вводили до складу маси у кількості від 0,5 до 3,0%.

Дані щодо вивчення плинності маси з кальцію стеаратом представлені на рис. 3.5.

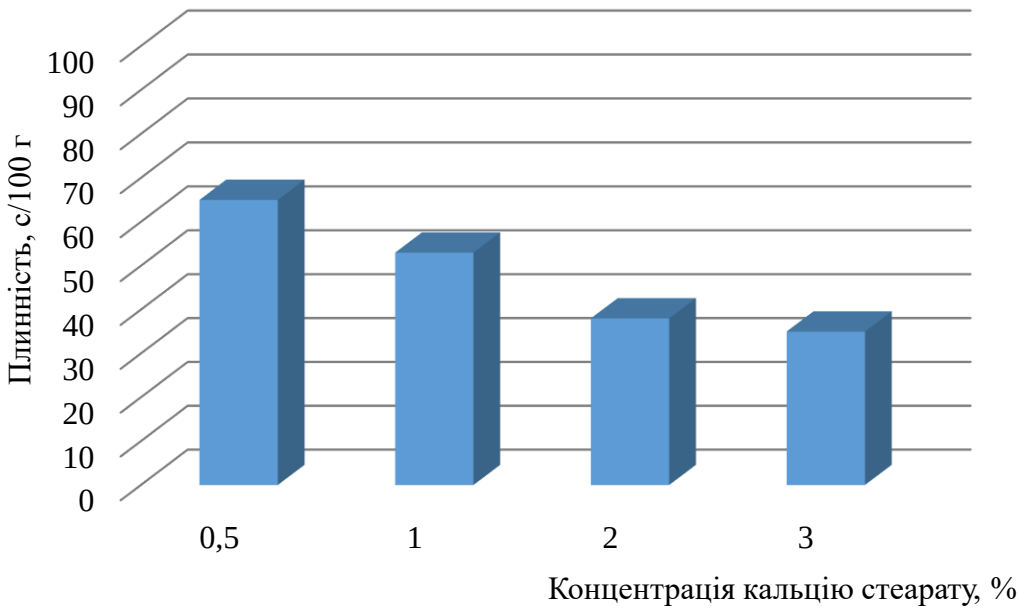

Рис. 3.5. Залежність плинності суміші від концентрації кальцію стеарата

Дані рис. 3.5 показують, що значення оптимальної плинності суміші досягається при додаванні 2% ковзної речовини. Подальше збільшення концентрації кальцію стеарату немає результату. Але концентрація 2% не допустима відповідно до вимог ДФУ, яка дозволяє вміст кальцію стеарату в кількості не більше 1 % [25, 31].

Дані щодо вивчення сипкості маси з гліцерол пальмітостеаратом представлені на рис. 3.6.

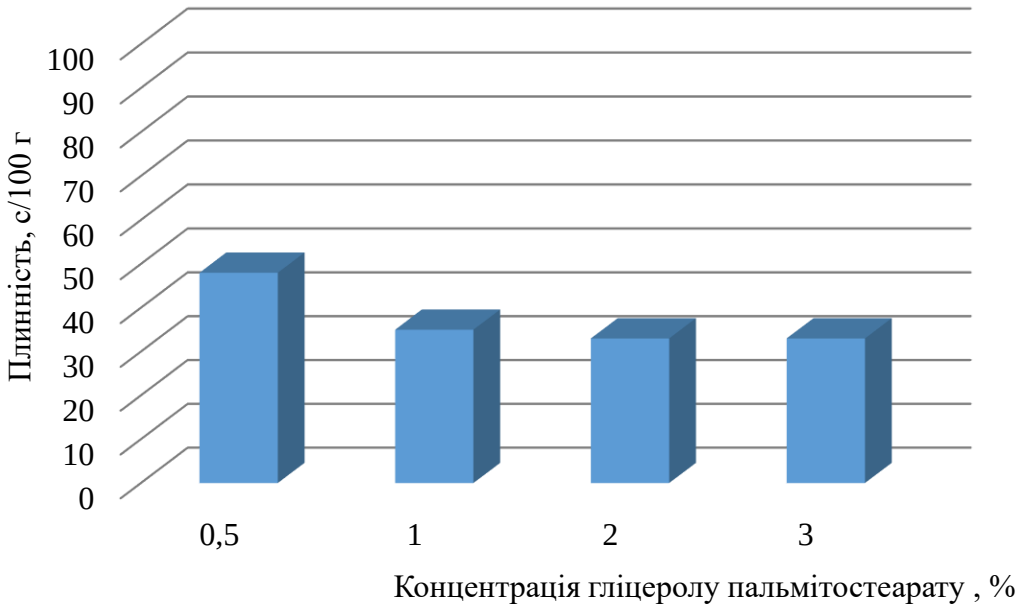

Рис. 3.6. Залежність плинності суміші від концентрації гліцеролу пальмітостеарату

Як видно з діаграми на рис. 3.6, вже при концентрації лубриканта в 1% плинність суміші досягає максимального значення і при збільшенні концентрації ковзної речовини не змінюється. Тому оптимальною концентрацією гліцерол пальмітостеарату є 1% загальної маси суміші для інкапсулювання.

Загальновідомо, що допоміжні речовини необхідно використовувати лише в тих кількостях, які необхідні оптимізації технологічного процесу. Таким чином , як ковзну речовину для капсульної маси із сухими екстрактами листя глоду та плодів глоду доцільно використовувати гліцеролу пальмітостеарат, тому що його можна вводити в меншому кількості, ніж кальцію стеарат.

Таким чином, на підставі проведених досліджень обґрунтовано склад маси для інкапсулювання з сухими екстрактами глоду м’якого (табл. 3.6)

Таблиця 3.6

Склад маси для інкапсулювання з сухими екстрактами глоду

(із розрахунку на 1 капсулу)

Компонент маси	Кількість в	
	г	%
Сухого екстракту листя глоду	0,150	22
Сухого екстракту плодів глоду	0,150	22
Лактози моногідрат	0,300	45
Аеросил	0,027	9
Гліцеролу пальмітостеарат	0,003	1
Разом	0,630	100

Також нами було проведено дослідження фізико-хімічних та технологічних властивостей маси для інкапсулювання та капсул. Результати представлені у табл. 3.7 та 3.8.

Таблиця 3.7.

Технологічні властивості маси для інкапсулювання

Параметри	Одиниці вимірювання	Результати визначень
Насипна густина до усадки m/ V_0	г/мл	0,51 ± 0,07
Насипна густина після усадки m/ V_{1250}	г/мл	0,73 ± 0,09
Плинність	с/100 г	38,01 ± 0,24
Кут природнього укосу	град.	34,03 ± 0,5
Вміст вологи	%	2,9 ± 0,1

Як видно з даних табл. 3.7, маса для інкапсулювання має досить високе значення сипкості, що підтверджується низьким значенням кута природного

укосу. На підставі значення сипкості можна зробити висновок про рівномірність руху маси в бункері та точність дозування при автоматичному наповненні у тверді желатинові капсули.

На підставі даних щодо щільності капсульної маси був розрахований типорозмір оболонки твердої желатинової капсули

$$V = \frac{m}{P} = \frac{0,63}{00,73} = 0,863 \text{ (мл)}$$

Відповідно до середньої місткості в залежності від типорозміру оболонки [9, 30], обчислений нами обсяг відповідає типорозміру оболонки твердої желатинової капсули № 00.

Таблиця 3.8

Фізико-хімічні та технологічні показники твердих капсул з екстрактами глоду м’якого

Показник	Результат визначення
Опис	Тверді желатинові капсули № 1 із зеленим непрозорим корпусом та зеленою непрозорою кришечкою, наповнені порошком зеленувато-жовтого кольору з характерним запахом, властивим вихідній сировині
Середня маса вмісту капсул (від 0,60 до 0,66 г)	0,625 ± 0,006
Однорідність маси	З 20 капсул не більше 2-х відхиляються більше ± 7,5 % і жодної більше ± 15 % від середньої маси вмісту капсул
Розпадання (не більше 15 хв)	11,0 ± 0,5
Розчинення (не менше 75 %)	97,1 ± 0,3

Таким чином, проведені дослідження довели, що за всім показникам препарат відповідає вимогам ДФУ (табл. 3.8). Розпадання капсул знаходиться в межах норми, на підставі чого можна прогнозувати високу біодоступність препарату, що розробляється.

Висновки до розділу 3

1. Проведено мікроскопічне дослідження порошку екстрактів глоду, що дало можливість визначити досліджуваний порошок як полідисперсну кристалічну систему анізодіаметричного типу. Досліджено вологопоглинання сухого екстракту та встановлено високий рівень його гігроскопічності, який потребує регуляції;
2. Вивчено фармакотехнологічні властивості субстанцій, що дозволило прогнозувати вибір допоміжних речовин для отримання маси для інкапсулювання.
3. Вибрано склад допоміжних речовин та експериментально підтверджено їх оптимальні концентрації у складі маси для інкапсулювання твердих желатинових капсул. Як наповнювач було обрано лактози моногідрат, як ковзну речовину і вологорегулятор - аеросил, а як лубрикант – гліцеролу пальмітостеарат.
4. Встановлено відповідність показниками якості розроблених твердих капсул з екстрактами листя та плодів глоду м’якого вимогам ДФУ.

ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз літературних джерел, щодо застосування лікарських рослин в терапії серцево-судинних захворювань (ССЗ) та фармакологічних властивостей представників роду Crategus. Встановлено, що сучасне медикаментозне лікування хворих на ішемічну та гіпертонічну хворобу успішно доповнюється фітотерапією і застосування препаратів рослинного походження є особливо перспективним для профілактики ССЗ.
2. Визначено актуальність створення та виробництва капсульованих лікарських форм та проаналізовано перелік сучасних допоміжних речовин, які використовують в технології їх виробництва. Доведено, що капсули мають ряд переваг у порівняння з іншими твердими лікарськими формами та їх застосування може підвищити ефективність терапії.
3. Досліджено фізико-хімічні властивості сухих екстрактів глоду та проведено мікроскопічне дослідження їх порошків, які мають полідисперсну кристалічну систему анізодіаметричного типу. Сухі екстракти є високо гігроскопічними речовинами і потребують додавання речовин-вологорегуляторів.
4. Вибрано склад допоміжних речовин та експериментально підтверджено їх оптимальні концентрації у складі маси для інкапсулювання твердих желатинових капсул. Як наповнювач було обрано лактози моногідрат (в співвідношенні 1:1 до маси екстракту), як ковзну речовину і вологорегулятор – аеросил в концентрації 9 %, а як лубрикант – 1 % гліцеролу пальмітостеарат.
5. Встановлено відповідність показниками якості розроблених твердих капсул з екстрактами листя та плодів глоду м’якого вимогам ДФУ.

СПИСОК ВИКОРИСТАННОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Асатов, С. И. Совершенствование технологии получения таблеток папаверина гидрохлорида на основе микрокристаллической целлюлозы / С. И. Асатов, А. М. Усубаев, Х. М. Камилов // Хим.-фармац. журн. - 2001. - Т. 35, № 10. - С. 34-35.

2. Безуглая, Е. П. Методологический подход к фармацевтической разработке / Е. П. Безуглая, Н. А. Ляпунов, В. А. Бовтенко // Промышленное обозрение. - 2008. - № 6 (11). - С. 36-41.

3. Булаев В.М., Ших Е.В., Сычев Д.А. Безопасность и эффективность лекарственных растений. - М.: Практ. мед., 2013. - 271 с.

4. Григорчук, О. Ю. Вибір допоміжних речовин з метою одержання таблеток на основі густих екстрактів велеріани та хмелю / О. Ю. Григорчук, О. І. Тихонов, Т. А. Грошовий // Фармаком. - 2003. - № 3. - С. 62-70.

5. Григорчук, О. Ю. Вплив режимів екстракції на вихід діючих речовин шишок хмелю / О. Ю. Григорчук, О. І. Тихонов, Т. А. Грошовий // Вісник фармації. - 2002. - № 3 (31). - С. 47-50.

6. Гусейнов В.А. Влияние препаратов боярышника пятипестичного на сердечно-сосудистую систему // Растит. ресурсы. - 1988. - №4. - С. 391-396.

7. Дем’яненко, Д. В. Технологічні властивості наповнювачів для капсул із фреоновими екстрактами суцвіть липи / Д. В. Дем’яненко // Вісн.фармації. - 2012. - № 2. - С. 17-20.

8. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид., Т. 1. Х. : РІРЕГ, 1128 с.

9. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Х. : РІРЕГ, 2001. - 556 с.

10. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін. - Х. : Золоті сторінки, 2010. - 600 с.

11. Егошина, Ю. А. Современные вспомогательные вещества в

таблеточном производстве / Ю. А. Егошина, Л. А. Поцелуева // Фундаментальные исследования. - 2009. - № 10. - С. 30-33.

12. Емшанова, С. В. О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ / С. В. Емшанова, Н. П. Садчикова, А. П. Зуев // Хим.-фармац. журн. - 2007. - Т. 41, № 1. - С. 41-49.

13. Ковальова А. М., Сидора Н. В. Хімічне дослідження ліпофільних фракцій плодів видів роду Crataegus L. Вісник фармації. 2006. № 4. С. 8-12.

14. Ковальова А. М., Сидора Н. В., Комісаренко А. М. Поліфеноли листя видів роду Crataegus L. *Медична хімія.* 2008. № 4. С. 110-112.

15. Ляхова Н. С. Фармакологическое изучение суммарных извлечений из плодов боярышника : дис. ... канд. фармац. наук : 14.00.25. Пятигорск, 2008. 132 с.

16. Мазурець, С. І. Розробка методів стандартизації сухого екстракту з листя хмелю звичайного / С. І. Мазурець, С. В. Ковальов // Фармац. журн. - № 3. - С. 85-90.

17. Обґрунтування перспективності використання глоду в медицині /Н. В. Сидора та ін. *Фітотерапія. Часопис.* 2006. № 2. С. 45-48.

18. Оганов, Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2002. - №1. - С. 5-9.

19. Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О. А. Рубан, С. А. Малиновська, Мурад Аль-Тавайті, С. І. Мазурець // Фітотерапія. - 2012. - № 2. - С. 63-65.

20. Природные флавоноиды / Д. Ю. Корулькин, Ж. А. Абилов, Р. А. Музычкна, Г. А. Толстиков; Рос. акад. наук, Сиб. отд., Новосиб. ин-т органической химии. - Новосибирск : Академическое изд-во «Г ео», 2007. - 232 с.

21. Рощин И. Лечение боярышником. - Научная книга, 2013. - 158 с.

22. Рубан, Е. А. Визначення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей сухого екстракту шишок хмелю звичайного / Е. А. Рубан, С. А. Малиновская, Мурад Али Хасан Аль-Товайти // Фармац. журн. - 2012. № 4. - С.

67-70.

23. Сидора Н. В. Фармакогностичне дослідження видів роду Crataegus L. флори України : дис. ... канд. фармац. наук. : 15.00.02. Х., 2007. 235 с.

24. Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М. Б. Чубка, Л. В. Вронська, Н. О. Зарівна та ін. // Фармацевтичний часопис. 2012. - № 2. - С. 165-168.

25. Технологія ліків промислового виробництва : підручник : у 2 ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. - 2-ге вид., перероб. і допов. - Х. : НФаУ ; Оригінал, 2012. - Ч. 1. - 694 с.

26. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств : в 2-х т. / И. М. Перцев, И. А. Зупанец, Л. Д. Шевченко и др. ; под ред. И. М. Перцева, И. А. Зупанца. - Х. : Изд-во НФаУ, 1999. - Т. 1. - 463 с. ; Т. 2. - 442 с.

27. Хаджиева, З. Д. Технологические аспекты использования вспомогательных веществ в производстве лекарственных препаратов / З. Д. Хаджиева, А. В. Кузнецов, Д. В. Бирюкова // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 5. - С. 436-440.

28. Abu-Gharbieh E., Shehab N.G. Therapeutic potentials of Crataegus azarolus var. eu- azarolus Maire leaves and its isolated compounds // BMC Complement Altern. Med. - 2017. - Vol. 17, №1. - P. 218.

29. Al-Abdaly A.I.O. Effect of Flavonoids Extracted from Hawthorn *(Crataegus oxyacantha)* on some hematological parameters of female mice // Al-Anbar J. Vet. Sci. - 2011. - Vol. 4, №2. - P. 145-151.

30. Arrieta J., SilesBarrios D., GarciaSanches J. Relaxant effect of the extracts of Crataegus Mexicana on guinea pig tracheal smooth muscle. *Pharmacogn. J.* 2010. Vol. 2. P. 40-46.

31. Bahri-Sahloul R., Ammar S., Fredj R.B. et al. Polyphenol contents and antioxidant activities of extracts from flowers of two *Crataegus azarolus L. varieties* // Pak. J. Biol. Sci. - 2009. - Vol. 12, №9. - P. 660-668.

32. Barros L. Comparing the composition and bioactivity of Crataegus monogyna flowers and fruits used in folk medicine. *Phytochem. Anal.* 2011. Vol. 22.

P. 181-188.

33. Bernatoniene J., Kopustinskiene D., Jakstas V., et al. The effect of *Leonurus cardiaca* herb extract and some of its flavonoids on mitochondrial oxidative phosphorylation in the heart // Planta Med. - 2014. - Vol. 80, №7. - P. 525 - 532.

34. Biotransformations of prenylated hop flavonoids for drug discovery andproduction / A. Bartmanska, T. Tronina, J. Poplonski, E. Huszcza // Curr. Drug Metab. - 2013. - Vol. 14, N 10. - P. 1083-1097.

35. Cardioprotective properties of Crataegus oxycantha extract against ischemiareperfusion injury / J. K.Swaminathan et al. *Phytomedicine.* 2010. Vol. 17. P. 744-752.

36. Chang W. T., Dao J., Shao Z. H. Potential Roles in Cardiovascular Disease. *Amer Jrnl Chin Med.* 2005. Vol. 33. P. 1-10.

37. Chang W.T., Chang T., Dao J., Shao Z.H. Hawthorn: potential roles incardiovascular disease // Am. J. Chin. Med. - 2005. - №33. - P. 1-10.

38. Czygan F., Frohne D., Hiller K., Holtzel C. et al. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals: a Handbook for Practice on a Scientific Basis. Medpharm. - Stuttgart, 2004. - 704 p

39. Dall'Acqua S., Bolego C., Cignarella A., Gaion R.M., Innocenti G. Vasoprotective activity of standardized *Achillea millefolium* extract // Phytomedicine. 2011. - №18. - P.1031-1036.

40. Developing solid oral dosage forms. Pharmaceutical theory and practice / ed. by Yihong Qiu, Yisheng Chen, Geoff G. Z. Zhang. - New York : Academic Press, 2007. - P. 163-186.

41. Effects of hawthorn on the progression of heart failure in a rat model of aortic constriction / H. S. Hwang et al. *Pharmacotherapy***.** 2009. Vol. 29 (6). P. 639-648.

42. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / ed. by J. Swarbrick. - 3-rd ed. - New York ; London : Informa Healthcare, 2007. - 4128 p.

43. European Medicines Agency. Hawthorn leaf and flower *Crataegus* spp., folium cum flore. EMA/268358/2016. - 2016, may - 31.

44. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. - 7th ed. - Strasbourg, 2013. - 3638 p.

45. Fong H. H., Bauman J. L. Hawthorn. *J Cardiovasc Nurs.* 2002. Vol. 16.P. 1-8.

46. Glube, N. Capsule shell material impacts the *in vitro* disintegration and dissolution behaviour of a green tea extract / N. Glube, L. von Moos, G. Duchateau // Results in Pharma Sciences. - 2013. - Vol. 3, N 1. - P. 1-6.

47. Gomez-Serranillos M.P. Parmeliaceae family: phytochemistry, pharmacological potential and phylogenetic features // RSC Adv. - 2014. - Vol. 4. - P. 59017-59047.

48. Gulcin I., Topal F., Sarikaya S. B. O. Polyphenol contents andantioxidant properties of medlar. *Rec. Nat. Prod.* 2011. Vol. 5. P. 158-175.

49. Handbook of Pharmaceutical Excipients / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn et al. - 6th ed. - Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. - 521 p.

50. Investigation of compacted hydrophilic and hydrophobic colloidal silicon dioxides as glidants for pharmaceutical excipients / S. Jonat, S. Hasenzahl, M. Drechsler et al. // Powder Technology. - 2004. - Vol. 141, N 1-2. - P. 31-43.

51. Jain S., Buttar H.S., Chintameneni M., Kaur G. Prevention of Cardiovascular Diseases with Anti-Inflammatory and Anti- Oxidant Nutraceuticalsand Herbal Products: An Overview of Pre-Clinical and Clinical Studies // Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery. - 2018. - №12(2). - P. 145-157.

52. Kocyildiz Z.C., Birman H., Olgac V. et al. Crataegus tanacetifolia leaf extract prevents L-NAME-induced hypertension in rats: a morphological study // Phytother Res. - 2006. - №20. - P.6 – 70.

53. Kumar D., Arya V., Bhat Z., Khan N. A., Prasad D. N. The genus *Crataegus*: chemical and pharmacological perspectives // Brazilian Journal of Pharmacognosy. - 2012. - №22 (5). - P. 1187-1200.

54. Liu P. Composition of Hawthorn (Crataegus spp.) fruits and leaves and Emblic Leafflower (Phyllanthus emblica) fruits: PhD thesis. - Turku: Forum University

of Turku, 2012. - 96 p.

55. Murachanian, D. Two-Piece Hard Capsules for Pharmaceutical Formulations / D. Murachanian // Journal of GXP Compliance. - 2010. - Vol. 14, N 3. - P. 31-42.

56. Oproshanskaja T.V. Development of technology reception tincture of herb *Bidens tripartita* and the study of its elemental composition // Sword journal. - 2013.- №3. - 23-28.

57. Patel, H. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms - review / H. Patel, V. Shah, U. Upadhyay // Int. J. of Pharm. & Life Sci. - 2011. Vol. 2, N 8. - P. 1006-1019.

58. Sasidharan S., Chen Y., Saravanan D. Extraction, Isolation and Characterization of Bioactive Compounds from Plants' Extracts // Afr J Tradit Complement Altern Med. - 2011. - Vol. 8, №1. - P. 1-10.

59. Shiao M.S., Chiu J.J., Chang B.W., Wang J., et al. In search of antioxidantsand anti-atherosclerotic agents from herbal medicines // Biofactors. - 2008. - №34(2). - P. 147-57.

60. Sokolov S.Y. Phytotherapy and Phytopharmacology: The Manual forDoctors - M.: Medical News Agency, 2000. - 564 p.

61. Sticher O., Meier B. Hawthorn *(Crataegus):* biological activity and newstrategies for quality control // Phytomedicines of Europe: Chemistry and Biological Activity. American Chemical Society. - ACS, 1998. - P. 241-262.

62. Tassel M. C. Hawthorn (Crataegus spp.) in the treatment of cardiovascular disease. *Pharmacogn Review.* 2010. Vol. 4 (7). P. 3241.

63. The effects of powder compressibility, speed of capsule filling and precompression on plug densification / M. Llusa, E. Faulhammer, S. Biserni et al. // Int. J. Pharm. - 2014. - Vol. 471, N 1-2. - P. 182-188.

64. The genus Crataegus. P. chemical and pharmacological perspectives / K. Dinesh et al. *Brazilian J. of Pharmacognosy.* 2012. Vol. 22 (5). P. 1187-1200.

65. The United States Pharmacopoeia. - 37 ed. - Rockville : United states Pharmacopoeial Convention Inc., 2014. - 5230 p.

66. Verma S. K., Jain V., Verma D., Khamesra R. *Crataegus oxyacantha* – A cardioprotective herb // J Herbal Med Toxicol. - 2007. - №1. - P.65 - 71.

67. Vierling W., Brand N., Gaedcke F. Investigation of the pharmaceutical and pharmacological equivalence of different Hawthorn extracts. *Phytomedicine.* 2003. Vol. 10. P. 8-16.

68. World Health Organization - Cardiovascular disease. // www.who.int 01.02.2017.

Ф А 2.2.1-32-366

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра аптечної технології ліків
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«28» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Олени ЛУКІЯНЧИНОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Технологічні аспекти розроблення твердих лікарських форм із екстрактами глоду»
керівник кваліфікаційної роботи: Лілія ВИШНЕВСЬКА, д.фарм.н., професор
затверджена наказом НФаУ від «14» жовтня 2022 року № 227.

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: об’єкти досліджень – сухий екстракт листя глоду м’якого, сухий екстракт плодів глоду м’якого, мікрокристалічна целюлоза, лактози моногідрат, аеросил, магнію оксид, магнію карбонат, кальцію стеарат, модельні зразки суміші для інкапсулювання, тверді капсули з сухими екстрактами листя та плодів глоду м’якого; мета роботи – експериментальне обґрунтування складу твердої лікарської форми зі стандартизованими сухими екстрактами листя та плодів глоду м’якого.

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): зміст; анотація; вступ; аналітичний огляд; об’єкти та методи досліджень; експериментальна частина; висновки; додатки

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов’язкових креслень): таблиць – 9, рисунків – 6.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Лілія ВИШНЕВСЬКА, завідувачка кафедри аптечної технології ліків	30.09.2022 р.	30.09.2022 р.
2	Лілія ВИШНЕВСЬКА, завідувачка кафедри аптечної технології ліків	25.10.2022 р.	25.10.2022 р.
3	Лілія ВИШНЕВСЬКА, завідувачка кафедри аптечної технології ліків	14.11.2022 р.	14.11.2022 р.

7. Дата видачі завдання: «28» вересня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Аналітичний огляд літератури.	30.09-25.10.2022 р.	**виконано**
2.	Вибір об´єктів і методів дослідження.	25.10-14.11.2022 р.	**виконано**
3.	Фізико-хімічні, фармакотехнологічні дослідження зразків капсульних сумішей та капсул.	25.10-14.11.2022 р.	**виконано**
4.	Обробка результатів та формування висновків.	14.11-28.11.2022 р.	**виконано**
5.	Оформлення списку використаних джерел.	28.11.2022-23.12.22 р.	**виконано**

Здобувач вищої освіти _____ Олена ЛУКІЯНЧИНА

Керівник кваліфікаційної роботи _____Лілія ВИШНЕВСЬКА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 227
по Національному фармацевтичному університету
від 14 жовтня 2022 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти **5 курсу,** спеціальність – **226 Фармація, промислова фармація**, освітня програма – **Фармація** (для осіб, що мають ОКР «молодший спеціаліст» за напрямом **«Медицина»**), ступінь вищої освіти – **магістр**, термін навчання – **4 р. 6 міс.**, **заочна** форма.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	**Тема кваліфікаційної роботи** (українською мовою)	**Тема кваліфікаційної роботи** (англійською мовою)	**Керівник кваліфікаційної роботи**	**Рецензент кваліфікаційної роботи**
Лукіянчина Олена Сергіївна	Технологічні дослідження у розробці твердих капсул з екстрактом глоду	Technological studies in the development of hard capsules with hawthorn extract	д.фарм.н., професор закладу вищої освіти, завідувачка кафедри аптечної технології ліків Вишневська Л.І.	д.фарм.н., професор закладу вищої освіти, завідувачка кафедри заводської технології ліків Рубан О.А.

Ректор **Алла КОТВІЦЬКА**

Вірно:
Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту **Наталія ЖИВОРА**

Ф А2.8-03-110

ВИСНОВОК

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

№ 111236 від «19» січня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Лукіянчиної Олени Сергіївни, 5 курсу, 016 групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Технологічні дослідження у розробці твердих капсул з екстрактом глоду / Technological studies in the development of hard capsules with hawthorn extract», 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**

4%

17%

Ф А 2.2.1-32-353

ВІДГУК

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

Олени ЛУКІЯНЧИНОЇ

на тему: «Технологічні аспекти розроблення твердих лікарських форм із екстрактами глоду».

Актуальність теми. У світі спостерігається тенденція пріоритетного вибору пацієнтами рослинних препаратів замість синтетичних аналогів. Перед вітчизняною фармацевтичною наукою стоїть завдання щодо створення конкурентоспроможних лікарських засобів препаратів, зокрема рослинного походження. Для вирішення поставленого завдання необхідне повномасштабне вивчення нових видів лікарської рослинної сировини, розробка лікарських препаратів на їх основі та впровадження їх у медичну практику.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено склад та технологію твердих желатинових капсул з екстрактами глоду. Проведено фізико-хімічні і фармакотехнологічні дослідження розроблених зразків. Визначено основні показники, необхідні для розроблення технологічного процесу отримання готового продукту належної якості. Матеріали роботи було представлено на науковій конференції та опубліковано тези.

Оцінка роботи. У кваліфікаційній роботі Лукіянченої Олени самостійно проведено аналіз літературних джерел за тематикою наукової роботи, а також фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження зразків капсульних сумішей та капсул, сформульовано висновки, оформлено список літературних джерел.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Робота містить всі необхідні розділи, виконана якісно, відповідно вимогам до кваліфікаційних

робіт. Дана кваліфікаційна робота може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії.

Науковий керівник _____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

«05» грудня 2022 р.

Ф А 2.2.1-32-356

РЕЦЕНЗІЯ

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

Олени ЛУКІЯНЧИНОЇ

на тему: «Технологічні аспекти розроблення твердих лікарських форм із екстрактами глоду».

Актуальність теми. Хвороби системи кровообігу залишаються основною причиною смерті та розвитку ускладнень, що призводять до втрати працездатності, зниження тривалості та якості життя людей. Хвороби серцево-судинної системи мають переважно хронічний характер і застосування фітопрепаратів стає незамінним в арсеналі засобів підтримувальної терапії. Одним із самих відомих, наряду з валеріаною і собачою кропивою, кардіотоничним засобом є глід звичайний та галенові препараті на його основі. Глоду плоди застосовуються в терапії різноманітних функціональних розладів серцевої діяльності, ангіоневрозів, у комплексному лікуванні аритмії та пароксизмальної тахікардії. Активні речовини плодів глоду володіють судинорозширювальними властивостями, підвищують силу і ефективність скорочень серця і зменшують їх частоту. ДФУ та Європейська фармакопея дозволяють використовувати в якості сировини не тільки плоди, а також листя та квітки.

Теоретичний рівень роботи. У роботі на достатньо високому рівні представлено аналітичний огляд джерел літератури. Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено розробку твердих желатинових капсул з екстрактами глоду.

Пропозиції автора з теми дослідження. Експериментально обґрунтовано склад твердих желатинових капсул з екстрактами глоду. Визначено низку технологічних параметрів розробленого препарату.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Одержані дані щодо досліджень фізико-хімічних та фармакотехнологічні

властивостей зразків капсульних сумішей та капсул, є важливим етапом у процесі розробки нових лікарських засобів.

Загальний висновок і оцінка роботи. Робота містить всі необхідні розділи, виконана якісно, відповідно до кваліфікаційних робіт. Дана кваліфікаційна робота може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії

Рецензент _____ проф. Олена РУБАН

«12» грудня 2022 р.

Ф А2.2.1-91-287

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № _6_
«_19_» _грудня_ 2022_ року
м. Харків

засідання кафедри
аптечної технології ліків _____
(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л.І.
Секретар: докт. філ., асистент Коноваленко І. С.

ПРИСУТНІ:

Богуцька О. Є., Зуйкіна С. С., Ковальова Т. М., Крюкова А. І., Марченко М. В., Половко Н. П., Ромась К. П., Семченко К. В., Хохлова К. О.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

СЛУХАЛИ: проф. Вишневську Л. І. – про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

ВИСТУПИЛИ: Здобувач вищої освіти групи Фс18(4,5з)мед-01б спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Олена ЛУКІЯНЧИНА – з доповіддю на тему «Технологічні аспекти розроблення твердих лікарських форм із екстрактами глоду» (науковий керівник, проф. Лілія ВИШНЕВСЬКА).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова
Завідувачка кафедри, проф. _____ **Лілія ВИШНЕВСЬКА**
(підпис)

Секретар
асистент _____ **Ілона КОНОВАЛЕНКО**
(підпис)

Ф А2.2.1-32-042

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Олена ЛУКІЯНЧИНА до захисту кваліфікаційної роботи
за галуззю знань 22 Охорона здоров'я
спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація
освітньою програмою Фармація
на тему: «Технологічні аспекти розроблення твердих лікарських форм із екстрактами глоду».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Олена ЛУКІЯНЧИНА рекомендується до захисту в Екзаменаційну комісію з кваліфікаційна роботою на тему «Технологічні аспекти розроблення твердих лікарських форм із екстрактами глоду».

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

«05» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Олена ЛУКІЯНЧИНА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

_____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

«19» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«07» лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Володимир ЯКОВЕНКО /