

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ ДЛЯ
ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи 226Ф20(2,10з)двл
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Ірина МЕЖИРІЦЬКА

Керівник: асистент кафедри заводської технології ліків,
к.фарм.н. Тетяна ПОНОМАРЕНКО

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

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 44 сторінки, 9 таблиць, 4 рисунки, список літератури з 48 найменувань.

З метою створення твердих желатинових капсул для лікування та профілактики різних форм простатиту як активні фармацевтичні інгредієнти було обрано сухі екстракти вівсу, кропиви, якірців та валеріани. На підставі проведених фізико-хімічних та технологічних досліджень встановлено раціональний склад допоміжних речовин та обґрунтовано технологію одержання капсул.

Ключові слова: капсули, простатит, сухий екстракт вівсу, екстракт кропиви, екстракт якірців, екстракт валеріани, технологія

ANNOTATION

Qualification work contains 44 pages, 9 tables, 4 figures, bibliography of 48 titles.

In order to create hard gelatin capsules for the treatment and prevention of various forms of prostatitis, dry extracts of oats, nettles, anchors and valerian were selected as active pharmaceutical ingredients. On the basis of the conducted physical-chemical and technological researches the rational composition of excipients is established and the technology of obtaining capsules is substantiated.

Key words: capsules, prostatitis, oat dry extract, nettle dry extract, anchor dry extract, valerian dry extract, technology

ЗМІСТ

ВСТУП	6	
РОЗДІЛ 1.	Сучасний стан профілактики та лікування хронічного простатиту та перспектива створення для цього препаратів на основі рослинної сировини.....	9
1.1.	Актуальність лікування та профілактики хронічного простатиту.....	9
1.2	Основні напрямки медикаментозної корекції хронічного простатиту	12
1.3.	Стан та перспективи використання рослинних препаратів для лікування хронічного простатиту	14
	ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1.....	19
	ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	21
РОЗДІЛ 2.	Характеристика об'єктів та методів дослідження.....	21
2.1.	Теоретичне обґрунтування вибору АФІ.....	21
2.2.	Методи оцінки фармако-технологічних характеристик досліджуваних порошків і гранулятів	24
2.3.	Методи оцінки показників якості готових капсул.....	27
	ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2.....	28
РОЗДІЛ 3.	Розробка складу та технології капсул харчової добавки для профілактики та лікування хронічного простатиту.....	29
3.1.	Вибір раціональної лікарської форми для одержання БАД з простато протекторною дією.....	29
3.2.	Вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей порошків діючих компонентів складу...	34

3.3.	Розробка технології одержання капсул.....	37
3.4.	Технологічний процес одержання капсул.....	42
3.5.	Дослідження показників якості капсул.....	45
	ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.....	45
	ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	47
	СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	48

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ХП - хронічний простатит

ПЗ - передміхурова залоза

БАД - біологічно-активна добавка

БАР – біологічно активні речовини

ЛП – лікарські препарати

ЛФ – лікарська форма

ЛРС – лікарська рослинна сировина

ПВП - полівінілпіролідон

ГПМЦ - гідроксипропілметилцелюлоза

ВСТУП

Актуальність проблеми дослідження. Простатит є третім за значимістю захворюванням передміхурової залози після раку та доброякісної гіперплазії і становить понад 20% серед усіх андрологічних патологій. За даними літератури, кожен третій чоловік страждає на гостре або хронічне запалення тканин передміхурової залози. Особливо небезпечним простатит є для молодих чоловіків, оскільки призводить до порушення репродуктивної функції та безпліддя.

В групі ризику захворювання простатитом знаходяться чоловіки при переохолодженні організму, неповноцінному харчуванні, запорах, тривалій статевій стриманості і, навпаки, надмірній статевій активності. І те, й інше однаково шкідливо для організму в цілому, але в першу чергу негативно позначається на стані простати. Факторами ризику розвитку хронічного простатиту (ХП) є травми промежини, хронічні запальні захворювання, перенесені венеричні і урологічні захворювання, імунодефіцитні стани та порушення кровообігу у тазовій області.

Загальновідомий факт, що малорухливий спосіб життя призводить до застою крові в органах малого таза. Гіподинамія виросла до розмірів глобальної проблеми цивілізації в 20-му столітті разом з розвитком передових технологій. Інтелектуальна праця серед населення стала переважати над фізичними формами навантаження. Тому, всі фактори ризику розвитку простатиту помноженні на відсутність фізичної активності значно полегшують мікробам шлях проникнення в передміхурову залозу, сприяють розмноженню мікроорганізмів і провокують запальні процеси. Простатит значно погіршує якість життя чоловіків, впливаючи на різні сфери життєдіяльності: сексуальну, фізичну, психологічну, професійну, тощо. Основою терапії як у випадках гострого, так і хронічного простатиту є використання антибактеріальних препаратів. Але все більше уваги серед лікарів привертає використання фітопрепаратів, які спеціалісти включають до схем лікування та для профілактики хронічного

простатиту. Це обумовлено чисельними перевагами фітопрепаратів таких як: виражена терапевтична активність, вузький спектр побічних ефектів, вплив біологічно активних речовин (БАР) рослин на декілька патологічних ланцюгів (в тому числі покращення кровопостачання в органі) та ін., що значно підвищує ефективність лікування захворювання.

Мета та завдання дослідження. Метою дослідження стала розробка складу та технології капсул на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) для профілактики та лікування хронічного простатиту. Для реалізації поставленої мети необхідно було виконати комплекс завдань:

- систематизувати літературні дані щодо протоколів лікування патологій передміхурової залози та проаналізувати перспективи використання фітопрепаратів для корекції патологічних станів в андрології;
- провести технологічні дослідження сировини кропиви, якірців сланких, валеріани і вівсу, їх суміші та отриманих на їх основі мас для капсулювання;
- експериментально обґрунтувати склад та технологію засобу для використання в схемах лікування та для профілактики хронічного простатиту;
- запропонувати технологічну схему одержання капсул на основі комбінації кропиви, якірців сланких, валеріани і вівсу.

Об'єкт дослідження – тверді желатинові капсули, АФІ: екстракти кропиви, якірців сланких, валеріани і вівсу; допоміжні речовини: лактози моногідрат, колідон, ПВП, аеросил, вода очищена.

Предмет дослідження. Встановлення раціональних АФІ та допоміжних речовин у складі капсул для лікування простатиту, проведення необхідних фізико-хімічних та технологічних випробувань; обґрунтування технології виробництва

Методи дослідження. У даній кваліфікаційній роботі досліджено наступні властивості:

- фізико-хімічні та технологічні: – дисперсність;

- плинність
 - насипний об'єм та густина;
 - вміст вологи;
 - гігроскопічність;
 - зовнішній вигляд;
 - однорідність маси;
 - середня маса
 - час розпадання (розчинення);
 - статистична обробка результатів досліджень.
- математичні:

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати проведених досліджень були обговорені на II Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE» (м. Харків, 7-8.12.2021).

Структура роботи. Робота складається з наступних частин: вступ, три розділи та список використаної літератури. Зміст роботи описано на 47 сторінках основного тексту, що включає 9 таблиць, 4 рисунки та 1 блок-схему.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ ТА ПЕРСПЕКТИВА СТВОРЕННЯ ДЛЯ ЦЬОГО ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

1.1. Актуальність лікування та профілактики хронічного простатиту

Згідно з даних більшості урологів хронічний простатит діагностують у 15-45% чоловіків [7, 45]. Лише 5-10% випадків хронічного простатиту мають бактеріальну природу, близько 60-65% - це не бактеріальні простатити і 30-35% - простатодинія [2, 45]. Основні чинники виникнення простатиту - інфекційні ураження уrogenітального тракту і патологічні процеси в передміхуровій залозі (ПЗ) внаслідок гормональних та імунних порушень в організмі чоловіка, порушення васкуляризації та іннервації залози. Останнім часом дане захворювання, на жаль, все частіше зустрічається в осіб молодого і середнього віку (85%), як правило, які перенесли трихомонадну, гонококову, хламідійну та інші інфекції, що передаються статевим шляхом [7,29].

Для простатиту характерний тривалий і тяжкий перебіг з частими рецидивами, що диктує необхідність пошуку нових підходів до лікування, так як терапія хворих на простатит має бути комплексною, спрямованою на всі фактори захворювання [9, 46].

Запалення передміхурової залози, як самостійна нозологічна форма, вперше була описана в 1857 році. Однак, незважаючи на довготривалу історію пошуків ефективної терапії, простатит залишається дуже поширеним, недостатньо вивченим захворюванням, що погано піддається лікуванню. Це обумовлено і тим, що в більшості випадків хронічного простатиту його етіологія, патогенез і патофізіологія залишаються невідомими [9].

Серед найбільш важливих факторів, що впливають на виникнення, розвиток та появу рецидивів хронічного захворювання виділяють:

- інфекцію;
- застійні явища;
- нейровегетативні розлади моторної функції передміхурової залози та нижніх сечових шляхів;
- нейрогенні порушення функції м'язів тазового дна (гіпертонус, гіпотонія);
- гормональний дисбаланс;
- порушення імунітету (імунодефіцит, аутоімунний процес);
- алергічний статус (інфекційно-алергічний або алергічний процес);
- дефіцит вітамінів і мікроелементів;
- психосоматичні порушення [12, 42].

Ймовірно, всі ці процеси в тій чи іншій мірі часто пов'язані між собою і можуть грати роль у патогенезі хронічного простатиту. Абсолютно виправдано захворювання можна визначити, як "мультифакторний каскад" патологічних перетворень, які провокуються тим чи іншим агентом (подією чи процесом) і призводять до виникнення симптомів і болю [11, 39].

При будь-якому шляху проникнення збудників може виникнути гострий або хронічний простатит або носійство мікроорганізмів без будь-яких ознак запального процесу. Це залежить не стільки від шляхів інфікування, скільки від біологічних властивостей збудників та індивідуальних особливостей захисних реакцій організму [17].

Відомо, що передміхурова залоза виконує бар'єрну функцію, а її секрет має антимікробну дію, перешкоджає проникненню інфекції у верхні відділи сечостатевого тракту [9]. Бар'єрна функція передміхурової залози асоціюється з вмістом в ній цинку. Цинк надає *in vitro* антибактеріальний ефект на грам позитивні та грам негативні бактерії. Відомо, що передміхурова залоза найбільш багата цинком, накопичує цинк, а її антибактеріальна активність пов'язана з наявністю в ній вільного цинку [4]. Крім того, в залозі утворюється цинк-пептидний комплекс, що грає роль простатичного антибактеріального

фактору. Було доведено, що при проникненні бактерій в передміхурову залозу, первинним дефектом її стає нездатність накопичувати цинк. При бактеріальному простатиті рівень цинку знижується і не змінюється після перорального прийому препаратів цинку. На противагу цьому, при небактеріальному простатиті рівень цинку відновлюється при його прийомі [1].

Іншими чинниками, що забезпечує бар'єрну функцію органу, є: фактори клітинного імунітету (макрофаги), імуноглобулін IgA, IgG, IgM, які виробляються в залозі або проникають через простатичний бар'єр в насінну рідину, лізоцим, спермін, РН секрету - 6,6 . При запаленні показник РН збільшується до 7-8. На тлі хронічного простатиту відзначається достовірне зниження рівня лимонної кислоти [3].

У разі розвитку запального процесу в передміхуровій залозі вона втрачає свою захисну функцію, перетворюється на постійно або довгостроково діючий осередок інфекції. Цим можна пояснити той факт, що при хронічному бактеріальному простатиті можуть спостерігатися ускладнення у вигляді везикуліту, циститу, епідидиміту, пієлонефриту, парапроктиту. Сприяючим чинником розвитку запального процесу в передміхуровій залозі може виявитися зниження рівня андрогенної насиченості організму, що погіршує трофіку органу з пониженням його захисних властивостей [21].

Вивчення психічного статусу хворих на хронічний простатит призвело до розуміння внеску психосоматичних порушень в патогенез захворювання. Серед пацієнтів з хронічним простатитом досить частою знахідкою є депресія. Формується психоемоційний статус ускладнює контакт з лікарем, а з часом і

оточуючими, пригнічує його віру в успіх, нерідко спостерігається розвиток неврозів, можлива поява астеничного синдрому, синдром очікування, синдрому надцінних ідей, синдром нав'язливості і ін. [15].

1.2. Основні напрямки медикаментозної корекції хронічного простатиту

Лікуванню хронічного простатиту присвячено колосальну кількість публікацій, в яких пропонуються різні методики фізіотерапевтичного впливу в поєднанні з різноманітними лікарськими препаратами [23].

Біль і відчуття дискомфорту в промежині є найпоширенішими симптомами хронічного простатиту. Друге і третє місця за поширеністю займають надлобкова біль і дискомфорт, біль і дискомфорт при еякуляції, та ін. [13,14].

Серед симптомів, пов'язаних з сечовипусканням, найпоширеніший - болюча підвищена частота сечовипускання, потім - затруднене сечовипускання і імперативні позиви до сечовипускання [13,14].

В даний час фармацевтична промисловість пропонує масу лікарських препаратів, що відрізняються різним ступенем ефективності [8]. Велику увагу привертають антибактеріальні препарати нових поколінь, до яких мікроорганізми не встигли виробити фактори резистентності. Комплексна терапія також передбачає включення в схему лікування імуномодуляторів, препаратів для запобігання розвитку кандидозних уражень, гепатопротекторів, противотрихомозних засобів, симптоматичного лікування [8,14, 34].

Лікування при хронічному простатиті залежить від ступеня захворювання, його тривалості, приєднання порушень статевих функцій. Проте, ефективність лікування низька. Відновити функцію передміхурової залози (ПЗ) дуже важко. У пацієнтів молодого віку може прогресувати еректильна дисфункція та порушується репродуктивна функція [36, 44]. Усе це виправдовує пошук нових методів лікування даного захворювання.

Негативною стороною більшості фармакологічних препаратів є нефротоксичність, здатність алергізувати та сенсibiliзувати організм, особливо при тривалому використанні [6]. Враховуючи наведені вище міркування, зрозуміла увага до фітотерапії при лікуванні хворих на хронічний простатит завдяки чисельним перевагам фітопрепаратів:

- виражена терапевтична активність;
- вузький спектр побічних ефектів;
- широкий діапазон терапевтичної дії і незначна токсичність дозволяють тривалий час застосовувати фітопрепарати без ризику розвитку серйозних ускладнень (гепатотоксичних, нефротоксичних, звикання);
- фармакодинаміка фітопрепаратів більш багата, що дозволяє впливати на декілька патологічних ланцюгів (антисептична, протизапальна, знеболювальна, спазмолітична, діуретична дія та інші);
- широкий асортимент фітопрепаратів дозволяє індивідуалізувати терапію, провести адекватну заміну;
- дія фіто композицій більш “м'яка” завдяки сукупності природних БАР, рослинних олій, вітамінів, антиоксидантів тощо;
- спостерігається моделювальний вплив комплексів БАР на імунітет, обмін речовин [6, 28].

Включення фітопрепаратів до схем лікування ХП дозволяє максимально підвищити ефективність основної терапії за рахунок комплексної дії різноманітних БАР, що забезпечують не тільки лікувальний ефект, а також забезпечують профілактику рецидивів захворювання [6, 20].

1.3. Стан та перспективи використання рослинних препаратів для лікування хронічного простатиту

Останнім часом з великим успіхом в рамках допоміжної терапії у схемах лікування ХП користуються препарати натурального походження на основі ЛРС та продуктів тваринного походження. При цьому використовуються різні

шляхи введення препаратів для досягнення кращого ефекту та зменшення можливих ускладнень. Крім того, для максимально повної доставки препаратів до місця захворювання розробляються як нові форми препаратів, так і досліджуються можливості локального їх застосування [38].

На українському фармацевтичному ринку препарати для лікування та профілактики ХП випускаються у різних формах випуску: настоянки, таблетки, капсули, ректальні супозиторії. Слід зазначити, що серед препаратів цього спектру дії лише декілька представлено вітчизняними виробниками [16] (табл. 1.1.), що актуалізує роботу по розробці нових препаратів для розширення номенклатури українських доступних за ціною політикою лікарських засобів, що направлено на покращення проведення терапії та підвищення комплаєнсу пацієнтів.

Таблиця 1.1.

Асортимент препаратів для лікування ХП

Назва препарату	Виробник	Форма випуску	Склад
Пепонен	ТЕВА, Угорщина	капс. 300 мг, № 90, капс. 600 мг, № 60	масло насіння гарбуза
Трибестан	Sopharma (Болгарія)	табл. 250 мг, № 60	екстракт якірців сланких
Простамол УНО	Berlin-Chemie AG	капс. 320 мг № 30	густий екстракт плодів пальми Сабаль
Простаплант	Schwabe (Германія)	капс. 320 мг № 30	сухий екстракт плодів серенеї повзучої
Цернілтон	Граминекс (США)	табл. по 60 мг, №100	екстракт пилку рослин
Простатилен-Цинк	Лекхім, Україна	супозиторії №5, № 10	цинк сульфат, гептагідрат, а-токоферолу ацетат

Простаплант Форте	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, (Німеччина)	капс. № 60	екстракт плодів пальми сабаль сухий екстракт кореня кропиви
<u>Вітапрост</u>	Нижфарм, Росія	супозиторії 50 мг блістер, № 10	екстракт простати великої рогатої худоби
Вітапрост плюс	Нижфарм, Росія	супозиторії , № 10	екстракт простати великої рогатої худоби
Гентос ®	Bittner, Австрія	табл., № 20 табл., № 40 кап. оральні. фл. 20 мл, № 1 крап. оральні фл. 50 мл, № 1	Populus, Sabal, Conium, Kalium iodatum, Ferrum picrinicum
Неопрост форте	Нутрімед, Україна	капс. 400 мг, № 40	слива африканська кропива дводомна календула лікарська ехінацея пурпурова селера
Огоплекс	Nillen Alliance Group, LLC (США)	капс. 310мг №30,	Ферментний екстракт пилку різних рослин
Хомвіо-Простан	Хомвіора Арцнайміттель, Німеччина	краплі для перорального застосування по 50 мл у флаконах з крапельницею	парейра брава популюс тремулоїдес саба серулятум
Правенор™	НАТУРЕКС, Франція	капс., № 30	вітамін Е, екстракт кропиви дводомної, селенметіонін, екстракт вівса посівного, екстракт, екстракт горця японського, екстракт буркуну лікарського

Простата плюс	Healthyway Production (США)	капс., № 100	Екстракт плодів пальми сереноа репенс (карликова пальма) екстракт сливи африканської Олія насіння гарбуза Токоферол (вітамін Е) Цинку глюконат
Гентос форте	Bional (Нідерланди)	капс., № 10 капс., № 40	Олія насіння гарбуза звичайного, екстракт кропиви пекучої, оксид магнію, екстракт ниркового чаю, цинку глюконат, екстракт кореня ехінацеї блідої, вітамін Е, екстракт плодів пальми карликової.
Простамед	Dr. Gustav Klein (Німеччина)	табл., № 60, № 120, № 200	Порошок насіння гарбуза Гарбузовий глобулін Сухий екстракт золотушника Сухий екстракт листя осики
Простанорм	Фармстандарт-Томськхімфарм, ВАТ Російська Федерація	табл. по 0,2 г № 30	сухий екстракт, одержуваний із суміші лікарської сировини: трави звіробою, трави золотушника канадського, коренів солодки, кореневищ з коренями ехінацеї пурпурової

Для лікування запальних процесів в простаті використовуються комбінації рослинних екстрактів, компонентів тваринного походження з додаван-

ням вітамінів, мікроелементів та амінокислот. АФІ, які найчастіше використовуються у препаратах українського фармацевтичного ринку для лікування різних форм простатиту наведено в таблиці 1.2.

Таблиця 1.2

Фармакологічна дія найбільш розповсюджених компонентів препаратів для лікування простатиту

Компонент	Фармакологічна дія
Екстракт пальми сабаль	пригнічує активність ферментів 5 α -редуктази і ароматази, що сприяють перетворенню тестостерону в дигідротестостерон, тобто усуває причину розвитку гіперплазії передміхурової залози. Володіє андрогенними, протинабряковими, протизапальними та вазопротекторними властивостями
Екстракт гінкго білоби	джерело флавоноїдів - виявляє регулюючу дію на судини: перешкоджає спазму артерій, викликає виразне збільшення кровотоку в артеріальному, капілярному, венозному руслі. Сприяє усуненню та запобіганню застійних явищ у венах малого тазу і передміхурової залози - основної причини розвитку простатиту.
Екстракт ехінацеї пурпурової	має протимікробну і протизапальну дію, є потужним стимулятором неспецифічного імунітету. Підвищує Т-систему імунітету на 20-30% сильніше, ніж традиційні синтетичні препарати цієї групи. Рекомендується для стимуляції захисних сил організму при інфекційних і запальних захворюваннях.
Гарбузове насіння	містить елементи заліза, міді, марганцю і фосфору, а також амінокислоти. У менших кількостях містять кальцій, калій, селен, фолієву кислоту, вітаміни групи В, РР. Також воно багате цинком, вітаміном Е і ненасиченими жирними кислотами, благотворно діють на тканини простати

Цинк	відіграє важливу роль у формуванні імунітету і підтримці функції чоловічих статевих залоз (збільшує виробництво тестостерону).
Насінні гу- ньби сінної	алкалоїд (тригонелін), ефірна олія, ніотинова кислота, та інші вітаміни, сапоніни (діостенін, тригонелін, гітогенін), слиз, холін, рутин, гіркі речовини , мінеральні речовини. Насіння гуньби сінної вживають як тонізуючий засіб. Призначають при чоловічій слабкості (імпотенції).
Вітамін Е	жиророзчинний вітамін, який має високу антиоксидантну і радіопротекторну дію, бере участь у біосинтезі гемму і білків, проліферації клітин, у тканинному диханні та інших найважливіших процесах клітинного метаболізму. Вітамін Е покращує споживання тканинами кисню. Імуномодельючий ефект вітаміну Е зумовлений стимуляцією Т-клітинного та гуморального імунітету. Токоферол є незамінним для нормальних репродуктивних процесів: запліднення, розвитку плоду, формування та функціонування статевої системи. α -Токоферол має важливе значення для будовання і функціонування мезодермальних клітин, регулює нормальний розвиток та функціонування епітелію статевих залоз.
Селен меті- онін	найбільш засвоювана людиною форма органічно зв'язаного селену, який необхідний для захисту організму від вільних радикалів і запобігання пошкоджуючої дії реакцій перекисного окислення ліпідів. Має протизапальну, проти атеросклерозну, протипухлинну дію, перешкоджає процесу старіння, знижує негативні дії несприятливих екологічних факторів.

Аналіз схем лікування та асортименту зареєстрованих лікарських препаратів та БАД, що найчастіше використовуються лікарями в якості супутньої терапії гострого та хронічного простатиту демонструє перспективу розробки нових комплексів на основі АФІ рослинного походження.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Простатит є третім за значенням захворюванням передміхурової залози (ПЗ) після раку, доброякісної гіперплазії і становить понад 20% серед андрологічної патології. За даними літератури, кожен третій чоловік страждає цим захворюванням. Останнім часом дане захворювання, на жаль, все частіше зустрічається в осіб молодого і середнього віку (85%), що констатує актуальність розробки складу і технології вітчизняного лікарського препарату для лікування ХП.

2. Згідно з міжнародними рекомендаціями та тенденціями медицини перспективним є розробка препаратів для лікування простатиту на основі лікарської рослинної сировини, які дозволяють впливати на всі ланки розвитку захворювання та демонструють високу ефективність і безпечність при тривалому застосуванні без ризику розвитку серйозних ускладнень (гепатотоксичних, нефротоксичних, звикання та ін.);

3. В ході аналізу ринку ЛП, які застосовуються при простатиті в Україні зроблено висновок про актуальність розробки нового полі компонентного препарату для лікування простатиту, який би впливав на максимальну кількість ланок розвитку захворювання та забезпечував профілактику рецидивів

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Теоретичне обґрунтування вибору АФІ

Для аналізу номенклатури простато протекторів використовували інформаційно-пошукову систему Компендіум-онлайн [16]. Також проводилося опитування спеціалістів шляхом анкетування практикуючих лікарів-урологів для аналізу схем лікування простатиту, найбільш використовуваних препаратів вторинної ланки для лікування та виявлення професійної думки щодо моделі «ідеального фітопрепарату» для включення його до схем лікування захворювання.



Рисунок 2.1. Фармакологічні ефекти препаратів необхідні для ефективного лікування простатиту

Результатом проведеної роботи стало систематизування даних щодо всіх необхідних фармакологічних ефектів, які необхідні для ефективного усунення збудників запалення, швидкого полегшення симптомів та профілактики повторних рецидивів після проведеного лікування (рис.2.1).

Враховуючи проведений аналіз асортименту препаратів, форм їх випуску та якісного складу з вкладом кожного компонента у загальних комплексний ефект при лікуванні захворювання на ХП рекомендуємо поєднання ЛРС різнобічного направлення дії у твердій лікарській формі. Склад та характеристика запропонованого препарату наведено в табл. 2.2.

Таблиця 2.1.

Обґрунтування якісного складу препарату лікування ХП з урахуванням ефектів БАР, які входять до складу ЛРС

ЛРС	Основні групи БАР	Дія
Екстракт кропиви дводомної	Листя містять глікозид уртіцин, аскорбінову кислоту, каротиноїди, дубильні речовини, хлорофіл, пантотенову, кремнієву, мурашину кислоти, камедь, фітонциди, холін, гістамін, ситостерол, крохмаль, білки, мікроелементи (залізо, мідь, марганець, хром).	Протинабрякова, проти-запальна, імуномодулююча, відновлення мікроциркуляції, антиоксидантна, спазмолітична, слабка сечогінна, джерело цинку [19, 23, 33].
Екстракт вівсу посівного	Зерно містить білкові речовини, цукри, ефірну олію, жири, камедь, ферменти, рибофлавін, тіамін, холін, пантотенову кислоту, крохмаль, сліди каротину, мінеральні солі	Протинабрякова, проти-запальна, імуномодулююча, антиоксидантна, слабка сечогінна [19, 23].
Екстракт валеріани	У кореневищах і коренях валеріани міститься полісахариди,	Седативна, заспокійлива, спазмолітична [19, 23].

	дубильні речовини, органічні кислоти (мурашина, оцтова, яблучна, стеаринова, пальмітинова і ін), ефірну олію (до 3%), глікозиди (валерід, валерозіди і др .), алкалоїди, валенотріати (до 5%; біциклічні сесквітерпени, вітаміни, мікро і макроелементи і інші біологічно активні речовини	
Екстракт якірців сланких	До складу надземної частини рослини входять стероїдні сапоніни фуростанолового типу - тріллін, діосцин, грацилін, діосгенін. Стебла і листя рослини містять флавоноїди, алкалоїди, смоли, аскорбінову кислоту, дубильні речовини	Загально тонізуюча дія, у чоловіків покращує лібідо та ерекцію, активує сперматогенез, має адаптогенні, імуностимулюючі, антиоксидантні властивості, покращує кровопостачання простати [5,32,37].

Наведений вище склад препарату, що розробляється забезпечує дію на всі ланки патогенезу ХП, проявляючи тим самим комплексний підхід при лікуванні запальних процесів в простаті.

В ході проведеної експериментальної роботи у якості діючих складових компонентів біологічно активної добавки, що розробляється було використано сухі екстракти трави кропиви дводомної, вівсу посівного, трави якірців сланких, кореневищ валеріани, якісні характеристики яких відповідали вимогам, які висуваються нормативною документацією.

З метою теоретичного обґрунтування складу, оптимізації технологічних параметрів переробки напівпродуктів та виробництва капсул дослідженню підлягали субстанції та допоміжні речовини, капсульні суміші, капсули на їх основі.

2.2. Методи оцінки фармако - технологічних характеристик досліджуваних порошків і гранулятів

Вивчення фармако - технологічних характеристик проводили за описаними нижче методами.

Дисперсність порошків оцінювали за сукупністю двох характеристик: середнім розміром частинок та фракційним складом [10, 26].

Плинність порошків та гранулятів характеризували за здатністю текти у вертикальному напрямку при заданих умовах і виражали у секундах і десятих долях секунди, віднесених до 100 г зразку. Наважку порошків з точністю 0,5 % поміщали в лійку діаметром 12 мм прибору з вібропристроєм, який забезпечував амплітуду коливань від 0,04 до 0,1 мм при частоті 50 гц, закриту знизу заслінкою. Вмикали вібропристрій і через 20 с відкривали заслінку. Визначали час, необхідний для повного витікання зразку з лійки [10, 26].

Випробування на насипний об'єм та насипну густину дозволяє визначити за заданих умов насипний об'єм та насипну густину матеріалу, що складається з твердих частинок (порошків, гранул), до усадки, здатність матеріалу до усадки, а також його об'єм і густину після усадки [10, 26].

Прилад складається із струшувального пристрою, що забезпечує 250 ± 15 зіскоків циліндра за хвилину з висоти $(3 \pm 0,2)$ мм; та підставки для градуйованого циліндра масою $(220 + 40)$ г місткістю 250 мл (ціна поділки -2 мл) з тримачем і загальною масою $(450 + 5)$ г.

Для визначення насипного об'єму у сухий циліндр поміщали без ущільнення 100,0 г (m - маса наважки, у грамах) випробуваного матеріалу. Закрі-

плювали циліндр на підставці і фіксували насипний об'єм до усадки V_0 . Проводили 10, 500, 1250 зіскоків циліндра і фіксували об'єми V_{10} , V_{500} , V_{1250} з точністю до найближчої позначки. Якщо різниця між V_{500} і V_{1250} перевищувала 2 мл, проводили ще 1250 зіскоків циліндра. Визначали

а) об'єми:

- насипний об'єм - об'єм до усадки, V_0 , мл;
- об'єм після усадки: V_{1250} мл або V_{2500} мл;

в) здатність до усадки: різниця об'ємів V_{10} , мл, V_{500} мл;

с) густину:

насипна, густина - густина до усадки m/V_0 , г/мл:

густина після усадки: m/V_{1250} г/мл або m/V_{2500} , г/мл [10, 26].

Вміст вологи визначали як втрату в масі (виражену у відсотках) на експрес-вологомірі ВТ-500 за відомою методикою [10, 25]. Спочатку налагоджували балансир терезів на нульову точку за допомогою важеля балансира, потім у шальці для наважок відважували приблизно 0,2 г досліджуваної речовини і вмикали електричну лампу, розташовану під шалькою. У процесі сушіння в результаті випаровування вологи балансир відхилявся від нульового рівня, тому його регулярно доводили до нуля за допомогою важеля. Кінцем сушіння вважали положення, при якому балансир залишався на нульовій точці незалежно від часу подальшого сушіння. При цьому фіксували масу висушеного матеріалу ($G_{\text{сух}}$), а вміст вологи визначали за формулою:

$$W = \frac{G_{\text{вол}} - G_{\text{сух}}}{G_{\text{вол}}} \times 100 \%,$$

де: $G_{\text{вол}}$ - маса матеріалу до висушування, г;

$G_{\text{сух}}$ - маса, висушеного матеріалу, г.

Гігроскопічність гранул досліджували таким чином: наважку гранул (10,0 г) поміщали в три ексикатори, в яких створювалася вологість 45%, 75% і

100% за допомогою розчинів калію карбонату, натрію хлориду і води дистильованої відповідно. Відбір проб здійснювали через 2, 4, 6, 8, 10, 12 та 24 години. Вологість гранул вивчали на експрес-вологомірі ВТ-500 як втрату у масі при висушуванні [10, 26].

Кут природного скосу. Це непряма величина швидкості витікання порошку. Його визначали за допомогою приладу ВП-12А. З цією метою брали точну наважку (50,0 г) порошку з точністю 0,01 г і засипали у лійку приладу. Вмішали вібратор і відкривали заслінку, даючи можливість висипатися порошку. Після цього підводили кутомір і за його шкалою визначали кут, що утворився між конусом та площиною поверхні [10, 26].

За результатами 5 повторних дослідів розраховували середнє значення кута природного скосу. Для добре текучих матеріалів кут повинен відповідати значенням (20-30)°, для менш текучих (зв'язаних) - (50-70)° [10, 26].

Спресованість порошку. Це показник здатності його частинок до взаємного тяжіння і зчеплення під тиском з утворенням стійкої міцної пре совки. Для лікарських речовин із спресованістю 10-30 Н необхідно застосовувати речовини, що поліпшують міцність.

Для визначення спресованості матеріалу наважку в 0,3 г пресували в таблетку 9 мм на гідравлічному пресі при питомому тиску 120 МПа. Після запресовки таблетку виштовхували з матриці нижнім пуансоном і визначали її міцність [10, 26].

2.3. Методи оцінки показників якості готових капсул

У зв'язку з тим, що створювана ЛФ є твердими капсулами, контроль їх якості проводили згідно таких фармако - технологічних показників:

- зовнішній вигляд,
- середня маса,
- однорідність маси,
- розпадання [10, 25, 26].

Відпрацювання технологій, режимів та оптимальних технологічних параметрів капсулювання проводили на типовому лабораторному обладнанні, яке моделює основні принципи роботи промислового обладнання.

Зовнішній вигляд визначали візуально при денному освітленні, відбираючи пробу із 20 одиниць. Контролювали зовнішній вигляд і вміст [10].

Середню масу визначали зважуванням на аналітичних або електронних терезах 20 капсул з точністю до 0,001 г і отриманий результат ділили на 20. Масу окремих капсул визначали зважуванням окремо 20 таблеток з точністю до 0,001 г. Тільки дві одиниці з 20 можуть мати відхилення від середньої маси на величину більше 7,5 % і жодна не може мати відхилення від середньої маси на величину більшу ніж ± 15 %. [10].

Розпадання. Дослідження проводили згідно ДФУ на лабораторному ідентифікаторі процесу розпадання 545P-AK-1 (МЗТУ) [10].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Для вирішення проблемних питань, визначених метою та задачами досліджень, розробки складу ЛЗ та оптимізації технологічних параметрів їх виробництва нами використано ЛРС як основні діючі компоненти, що забезпечують терапевтичний ефект лікарської форми.

2. Для об'єктивної оцінки якісних характеристик та технологічних властивостей сировини, допоміжних речовин, гранул, а також вивчення оптимальних параметрів їх виробництва використані сучасні фізичні, хімічна та фармако - технологічні методи дослідження при належному приборному та апаратурному оформленні.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ ХАРЧОВОЇ ДОБАВКИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІ- КУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ

3.1. Вибір раціональної лікарської форми для одержання БАД з про- стато протекторною дією

Біологічно активні речовини рослин, що входять до складу засобу проявляють протинабрякову, протизапальну, імуномодельючу, антиоксидантну, спазмолітичну, слабку сечогінну, антиоксидантну, седативну та ін.. Наведений вище склад препарату, що розробляється забезпечує дію на всі ланки патогенезу ХП, проявляючи тим самим комплексний підхід при лікуванні та профілактиці захворювання [6,14, 19].

Вибір форми випуску має величезне значення в реалізації процесів всмоктання діючих речовин, що визначаються фізико-хімічними, фармако-технологічними властивостями, а також терапевтичною дозою діючих біологічно активних речовин. Вибір форми випуску у капсулах зумовлений рядом їх переваг перед іншими формами випуску БАД: точністю дозування лікарської речовини, можливістю маскування органолептичних недоліків, зручністю застосування, повною механізацією процесу виготовлення, економічністю та портативністю, що забезпечують зручність відпуску, зберігання та транспортування [18,22, 48].

У вітчизняній та закордонній медицині в останні роки велику увагу приділяється застосуванню лікарських препаратів у раціональній лікарській формі [31]. Тому все більшого значення набувають капсули як лікарські форми. Особливе місце займають тверді желатинові капсули, що відрізняються високою біологічною доступністю [31]. Такі важливі переваги жела-

тинових капсул, як здатність швидко набрякати, розчинятись і всмоктуватись у шлунково-кишковому тракті, можливість маскувати в капсулах неприємний смак, запах і колір ліків, тобто їх коригуюча здатність, естетичність, більш простий технологічний режим, порівняно з таблетками - завоювали заслужене визнання у медицині та фармації [35]. Аналіз літературних даних показує, що за кордоном серед дозованих лікарських форм промислового виробництва препарати в капсулах займають третє місце після таблеток і розчинів в ампулах [31].

Досить широкі можливості технології лікарських препаратів у формі желатинових капсул викликали збільшення їх виробництва та споживання у всіх країнах світу[35].

Серед значної номенклатури препаратів найбільше поширення одержали тверді желатинові капсули, що містять сипкі наповнювачі. Це обумовлено як агрегаційним станом більшості лікарських речовин, так і високою технологічністю процесу капсулювання таких наповнювачів [43].

Цікавість до желатинових капсули пояснюється їх високою біологічною доступністю і цілим рядом переваг:

- висока естетичність;
- легко ковтаються;
- проникні для травних соків;
- висока біологічна доступність;
- оболонка з желатину непроникна для летких рідин, газів, кисню повітря (що дуже важливо для збереження засобів, які легко окислюються);
- коригуюча здатність заключених в оболонку речовин, що мають барвний ефект або неприємний смак і запах, оскільки руйнування її та вивільнення діючих речовин відбувається в певному відділі шлунково-кишкової системи;
- висока точність дозування поміщених в них лікарських речовин;
- висока стабільність;
- можливість задавати лікарських речовин певні властивості;

- менша кількість допоміжних речовин;
- потрібна менша кількість машинного обладнання в зв'язку [25, 43].

Наповнення корпусу капсул - найбільш відповідальна з технологічних операцій при виготовленні капсул. Відтворюваність і точність дозування залежить від характеристики наповнювача, методу наповнення і типу дозуючої машини. У більшості випадків активні речовини інкапсулюють у формі порошків або гранул [25,26].

У виробництві лікарських форм із порошкового матеріалу разом із просіюванням і змішуванням проводяться операції подрібнення і грануляції. Подрібнення препаратів використовуються для досягнення однорідності змішування, ліквідації крупних агрегатів у матеріалі, що комкується та склеюється, збільшення технологічного та біологічних ефектів [26,30].

Для досягнення однорідності дозування та маси капсул мають особливе значення величина часток, їх міцність, плинність, вологовміст та інші властивості діючих та допоміжних речовин [26,30].

Встановлено, що утрамбовані порошки в капсулах розпадаються в два рази довше, ніж вільно заповнені, але різниця стає незначною, при введенні дезінтегрантів - речовин, що сприяють деагрегації капсульованої порошкової маси. У цій якості застосовують аеросил, карбонат кальцію, тальк [26,30].

Технологія приготування маси для капсулювання складається в тому, що лікарські препарати ретельно змішують з необхідною кількістю допоміжних речовин, при цьому є можливість розшарування маси, зміна дозування під час пресування з незначною кількістю діючих речовин. Тому частіше для порошків, що мають погану сипкість та недостатню здатність до зчеплення між частками використовується метод гранулювання [26,30].

Грануляція необхідна для поліпшення сипучості маси для капсулювання, що відбувається в результаті значного зменшення сумарної поверхні частинок при їх злипанні в гранули і, таким чином, відповідного зменшення

тертя між рухомими частинками [24, 25, 26]. Розшарування багатокомпонентної порошкової суміші зазвичай відбувається за рахунок різниці в розмірах частинок і значень питомої щільності лікарських та допоміжних речовин, що входять до її складу. Таке розшарування можливе при різного роду вібраціях устаткування. Розшарування маси є небезпечним і недопустимим процесом, що в деяких випадках викликає майже повне виділення компонентів з найбільшою питомою щільністю з суміші і порушення її дозування. Грануляції дозволяє уникнути цієї небезпеки, тому що в її процесі відбувається злипання частинок різного розміру і питомої щільності. Грануляції, що при цьому утворився, при умові однакових розмірів отриманих гранул, одержує достатньо постійну насипну масу. Важливу роль відіграє також міцність гранул: міцні гранули менш схильні до стирання і володіють кращою сипкістю [24, 25, 26]

Допоміжні речовини у виробництві маси для капсулювання призначені для надання необхідних технологічних властивостей, що забезпечують точність дозування, механічну міцність, здатність розпадатися й стабільність у процесі зберігання [24].

В якості наповнювачів часто використовуються молочний цукор, як засіб, що покращує сипкість порошків та гранул. Мальтоза забезпечує рівномірну швидкість засипання як речовина, що має незначну гігроскопічність. Також використовують суміш лактози та зшитого ПВП. До них також належать крохмаль, глюкоза, сахароза, лактоза (молочний цукор), магнію карбонат основний, магнію оксид, натрію хлорид, натрію гідрокарбонат, глина біла, желатин, мікрокристалічна целюлоза, метилцелюлоза, натрій-КМЦ, кальцію карбонат, кальцію фосфат двозаміщений, гліцин, декстрин, амілопектин, ультра амілопектин, сорбіт, маніт, пектин тощо [24-26].

Особливого значення набувають зв'язуючі речовини при одержанні грануляту. Воду застосовують в усіх випадках, коли просте зволоження забезпечує нормальне гранулювання порошкоподібної маси. Спирт етиловий використовують для гранулювання гігроскопічних порошків, найчастіше тоді, коли

до складу таблеткової маси входять сухі екстракти рослинної сировини, що з водою і водними розчинами утворюють клейку масу, яка погано гранулюється. Концентрація застосованого спирту зазвичай тим вища, чим більш гігроскопічний порошок. Для порошоків, що утворюють із водою і спиртом розсипчасті маси, які не гранулюються, використовують розчини КМЦ, оксипропілцелюлози, полівінілового спирту, ПВП, кислоти альгінової, желатину, крохмального клейстеру, цукрового сиропу тощо [18].

Для поліпшення розпадання або розчинення застосовують розпушуючі речовини, які забезпечують механічне руйнування гранул у рідкому середовищі, що необхідно для швидкого вивільнення діючої речовини. За механізмом дії вони розподіляються на такі групи: набухаючі — крохмаль картопляний, пшеничний, кукурудзяний, рисовий, пектини, желатин, метилцелюлоза, натрій - КМЦ, амілопектин, ультра амілопектин, агар - агар, кислота альгінова тощо; газоутворювальні — суміш натрію гідрокарбонату з кислотою лимонною або винною та ін.; речовини, що поліпшують розчинність — цукор, глюкоза; речовини, що поліпшують змочуваність і водопроникність — твін 80, аеросил тощо [18, 27].

Однією з проблем виробництва капсул є одержання задовільної плинності грануляту в живильних приладах (лійках). Отримані гранули або порошки мають шорстку поверхню, що утруднює їх просування із завантажувальної лійки в матричні гнізда. Крім того, гранули можуть прилипати до стінок матриці й пуансонів унаслідок тертя, що розвивається в контактних зонах часток з дозуючим обладнаннями [18, 27]. Для усунення або зменшення цих небажаних явищ застосовують антифрикційні речовини, які поділяють на 2 групи: ковзні (крохмаль, тальк, ПЕО, аеросил та ін.) і змащувальні (кислота стеаринова, кальцію і магнію стеарати тощо). Ковзні речовини, адсорбуючись на поверхні часток (гранул), усувають або зменшують їх шорсткість і тим самим підвищують плинність. Найвищу ефективність ковзання мають частинки сферичної форми. Змащувальні не лише зменшують тертя на контактних ділянках, але й

значно полегшують деформацію частинок внаслідок адсорбційного зменшення їх міцності за рахунок проникнення в мікропори [26,27].

На швидкість розчинення лікарських препаратів в твердих капсулах зазвичай впливає тільки вміст. Особливий вплив на кінетику вивільнення ліків з таких капсул надають допоміжні речовини, їх природа, кількість, співвідношення у складі вмісту. Таким чином, вибір розміру капсули і величина ущільнення маси (щільності набивання капсул), з урахуванням природи і величини частинок основного і допоміжних речовин, істотно впливає на біологічну доступність препаратів в твердих капсулах [41, 43].

3.2. Вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей порошоків діючих компонентів складу

При розробці складу БАД на основі сировини рослинного походження у якості діючих інгредієнтів було обрано сухі екстракти кропиви дводомної, вівсу посівного, якріців сланких, валеріани.

При розробці технології одержання лікарської форми для найбільш якісного виконання технологічного процесу необхідно вивчити основні технологічні властивості вихідних інгредієнтів, які входять до складу лікарської форми. Результати проведених досліджень наведено в табл. 3.1.

Серед технологічних властивостей порошоків кожного виду використаної рослинної сировини особливу увагу було приділено таким показникам, як фракційний склад, плинність, кут природного укусу, вологість [26,40].

З таблиці 3.1 видно, що тільки фракції з розміром часток 0,5 і 1,0 мм хоча і володіють найбільш високими показниками сипкості та кута природного укусу, але є неприйнятними для технологічного процесу. У всіх випадках витікання порошку з лійки приладу відбувалося нерівномірно і переривчасто з присипанням до стінок приладу, що також пояснюється високою гігроскопічністю рослинних порошоків.

Таблиця 3.1.

Фармако-технологічні показники порошків рослинної сировини в залежності від розміру часток фракцій

Сировина (порошок)	Розмір часток фракцій, мм	Фармако-технологічні показники		
		плинність, г/с	КПУ, град	вологість, %
Екстракт кропиви дво- домної	0,25	2,5±0,02	52±0,2	11,2±0,01
	0,5	2,94±0,01	47±0,3	
	1,0	3,34±0,03	46±0,2	
	2,0	1,78±0,01	48±0,1	
Екстракт ві- всу посівного	0,25	0,62±0,01	48±0,1	10,5±0,02
	0,5	1,02±0,01	47±0,2	
	1,0	2,08±0,01	49±0,3	
	2,0	1,85±0,01	52±0,3	
Екстракт які- рців сланких	0,25	2,44±0,03	49±0,1	13,2±0,01
	0,5	3,28±0,02	51±0,2	
	1,0	3,29±0,04	48±0,1	
	2,0	3,94±0,02	47±0,2	
	2,0	2,63±0,03	47±0,3	
Екстракт Ва- леріани	0,25	0,62±0,01	48±0,1	7,25±0,01
	0,5	1,02±0,01	48±0,2	
	1,0	1,08±0,01	49±0,3	
	2,0	1,55±0,01	52±0,3	

Примітка: n=5, P=95%

Після одержання суміші порошків ЛРС було проведено її фармако-технологічний аналіз. З таблиці 3.2 видно, що одержана суміш має незадовільні показники плинності, що може спричиняти складності при подальшій обробці та виготовленні готового продукту.

Таблиця 3.2.

Фармако-технологічні та фізико-хімічні властивості суміші порошків

Досліджувані параметри	Одиниці вимірювання	Показники
Насипна густина до/після ущільнення	г/мл	0,62±0,001 0,58±0,0009
Плинність	с/100г зразку або (г/с)	55,56±2,22 (1,8±0,07)
Кут природного укосу	град.	53,0±0,9
Пресуємість	Н	17,0±1,1
Сила виштовхування за-пре совки з матриці	МПа	16,0±0,85
Вміст вологи	%	15,8±0,068

Примітка: n=5, P=95%

Одержані дані експерименту доводять, що для поліпшення технологічних властивостей суміші необхідне введення допоміжних речовин. Враховуючи проведені дослідження необхідно використати метод вологого гранулювання для приготування маси капсул та наповнення твердих желатинових капсул.

3.3. Розробка технології одержання капсул

Склад допоміжних речовин і технологія одержання лікарської форми відбиралися з урахуванням забезпечення оптимальних технологічних властивостей маси для капсулювання та одержання якісних капсул.

В якості формоутворюючих речовин було використано лактози моногідрат та кальцію гідрофосфат. Для одержання грануляту було використано

воду. Гранули одержували протиранням зволоженої маси крізь сито з діаметром пор 2,0 мм. Кількість зволожувача у визначали експериментально до отримання маси, що вільно грудкується. Отримані результати досліджень наведено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3.

Вплив допоміжних речовин на спроможність до гранулювання

Допоміжна речовина	Кількість, %	Характеристика вологої маси для капсулювання
Кальцію гідрофосфат	10	Маса не гранулюється
	15	Маса не гранулюється
	20	Маса гранулюється незадовільно
	25	Маса гранулюється незадовільно
	30	Маса гранулюється незадовільно
Лактози моногідрат	10	Маса не гранулюється
	15	Маса гранулюється незадовільно
	20	Маса гранулюється незадовільно
	25	Маса гранулюється, але гранули не дуже міцні
	30	Маса гранулюється

Результати показали, що в якості наповнювача необхідно обрати лактози моногідрат.

Подальші дослідження було направлено на підбір оптимального зволожувача для одержання гранул. Було обрано три види зв'язуючі компонентів: полівінілпіролідон (ПВП), гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) та крохмаль картопляний. Для зволоження використовувалися водні розчини цих допоміжних речовин у концентраціях 5, 10, 20%, до яких при приготуванні додавався масляний розчин вітаміну Е. Результати досліджень наведено у табл. 3.4.

Таблиця 3.4.

Залежність основних технологічних властивостей гранулятів від концентрації зволожувача

Зволожувач	Параметри			
	плинність, г/с	Насипний об'єм, мл	Кут відкосу, град.	Вміст вологи, %
Крохмальний клейстер 5%	4,72±0,01	202±2	32±0,2	2,73±0,01
Крохмальний клейстер 10%	4,84±0,02	200±3	31±0,3	2,72±0,02
Крохмальний клейстер 20%	4,94±0,01	197±2	30±0,2	2,74±0,01
Розчин ПВП 5%	5,92±0,01	191±1	29±0,2	2,71±0,02
Розчин ПВП 10%	5,90±0,01	190±4	29±0,1	2,73±0,03
Розчин ПВП 20%	5,95±0,02	193±2	26±0,1	2,74±0,02
Розчин ГПМЦ 10%	5,20±0,03	196±2	29±0,2	2,74±0,01
Розчин ГПМЦ 20%	5,33±0,02	196±1	30±0,3	2,81±0,02

Одержання вологого грануляту проводили шляхом пропускання зволоженої маси через сити з діаметром пор 2,5. Сушку гранул проводили у сушарці полицьового типу при температурі 55±5С. Товщина шару гранул при цьому складала 0,8-1 см.

Як бачимо використання зв'язуючи речовин значно поліпшило технологічні показники гранул. Виявлено закономірність щодо покращення значення плинності при збільшенні концентрації зв'язуючого компоненту. З одержаних даних видно, що найкращі показники плинності продемонструвала суміш, зволожена 20% розчином ПВП, яку і було обрано для подальших досліджень.

Для покращення показника плинності для усунення можливих проблем при наповненні капсул на основі рослинної сировини також запропоновано

введення змащуючих речовин серед яких використано магнію стеарат та аеросил марки силоїд, що сприятиме зменшенню тертя поршня дозатора в процесі капсулювання.

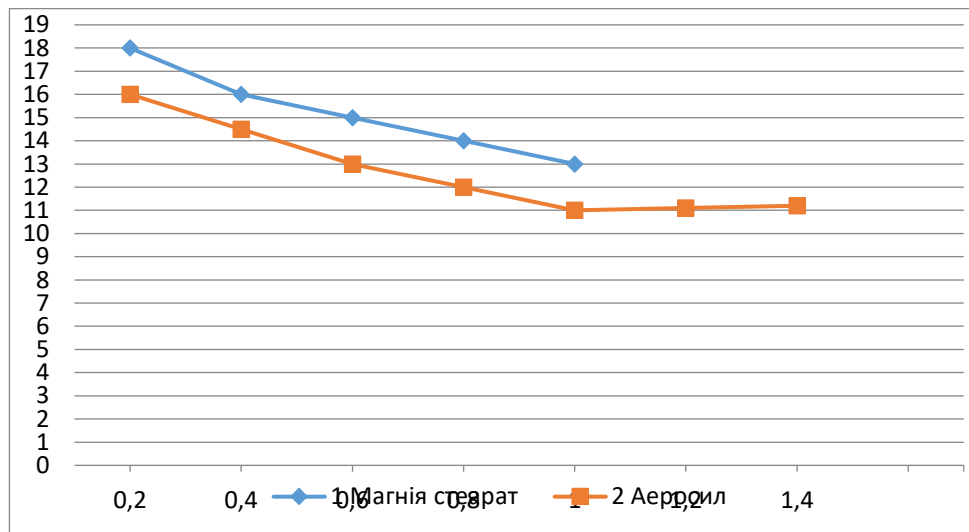


Рисунок 3.1. Вплив змащуючих речовин на показники плинності капсульних мас

З рис.3.1 видно, що при використанні магнію стеарату плинність грануляту зростає, але при введенні аеросилу у капсульну масу її плинність демонструє кращі показники. При чому при наявності аеросилу у масі до 1,0 % плинність її зростає, а при збільшенні концентрації починає повільно зменшуватись.

Отримані результати свідчать про ефективність використання у капсулах, що містять субстанції рослинного походження саме аеросилу як дегідратуючої речовини. Так як ЛРС має здатність до поглинання вологи, тому до складу маси для капсулювання для кращого вологозахисту доцільно додати аеросил марки силоїд, що має високі адсорбуючі властивості. Висока пористість силоїду дозволяє адсорбувати вологу, що в декілька разів перевищує його власну вагу.

Були дослідженні маси для капсулювання, що містили 1-3% аеросилу по показникам волого поглинання при 100% відносній вологості рис. 3.2.

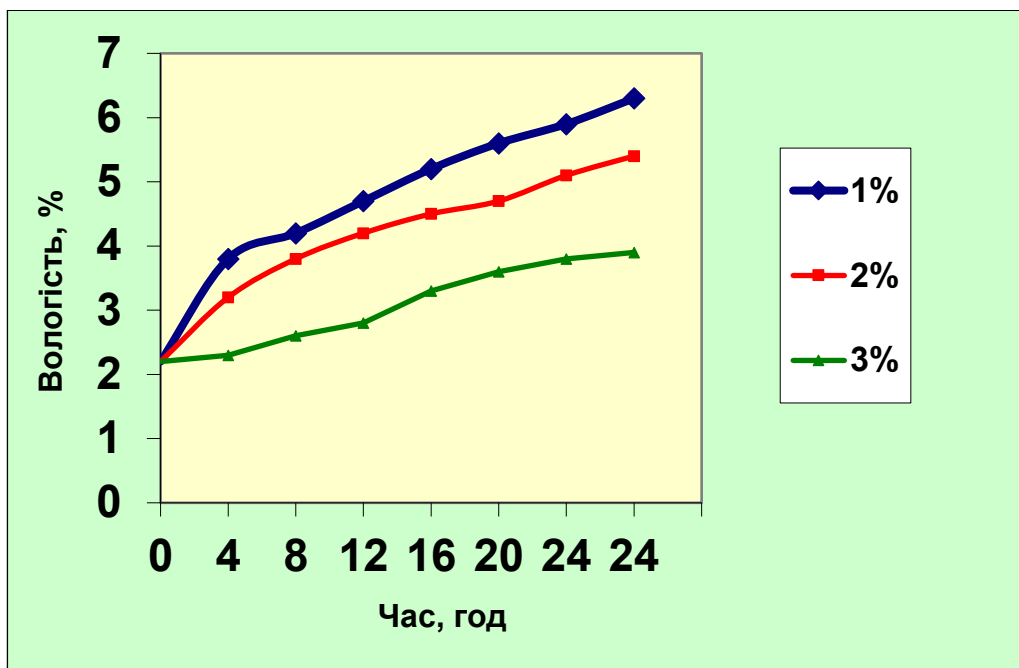


Рисунок 3.2. Залежність гігроскопічності маси для капсулювання від кількості аеросилу

З рис. 3.2 видно, що достатньою кількістю аеросилу враховуючи герметичність твердої желатинової капсули та чарункової упаковки є 3%. При чому 1% аеросилу треба додати на операції зволоження компонентів, а 2% - на операції опудрювання маси для капсулювання.

Отже встановлено, що до складу капсул окрім діючих речовин повинні входити такі компоненти: лактози моногідрат, аеросил, розчин ПВП в якості зволожувача.

Дослідження тесту «Розпадання» показало, що час розпадання лабораторних зразків препарату складає 10,5 хв, що не достатньо для даної лікарської форми, бо в умовах промислового виробництва капсул з підпресовкою, цей показник може зменшуватися і розпадання не буде відповідати вимогам ДФУ до капсульної лікарської форми. Тому до складу маси для капсулювання необхідно ввести розпушувач. В якості розпушувача були досліджені такі допоміжні речовини, як: колідон CL, натрію кроскармелоза. Результати досліджень на рис.3.3.

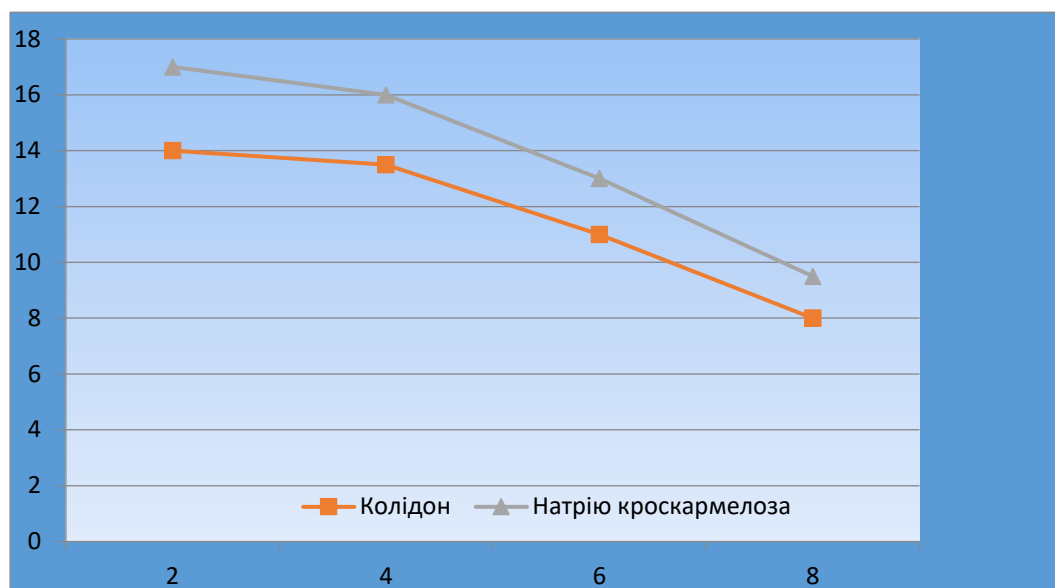


Рисунок 3.3. Залежність розпадання капсул від природи та кількості розпушуючих речовин

Як видно з рисунку найкращим розпушуючими властивостями володіє у даному складі компонентів лікарська форма з колідоном, трохи гірші показники має з натрію кроскармелозою.

Отже, проведеними дослідженнями встановлено оптимальний склад лікарської форми – твердих желатинових капсул. (табл.3.5)

Таблиця 3.5.

Склад препарату в формі твердих капсул

Компоненти лікарської форми	%	г
Овес	15	0,075
Кропива	15	0,075
Якірці	15	0,075
Валеріана	5	0,025
Лактози моногідрат (Європейська Фармакопея, 01/2002:0187)	33	0,165
Колідон (ф. "BASF", Німеччина)	6	0,03
ПВП (Плаздон К 25) (ф. ISP, США)	7	0,035
Аеросил (Siloid AL ₁ FP)	3	0,015
Магнію стеарат (ТУ У 22942814.0029-2000)	1	0,005
<i>Маса вмісту капсули:</i>	<i>100</i>	<i>0,500г</i>

3.4. Технологічний процес одержання капсул

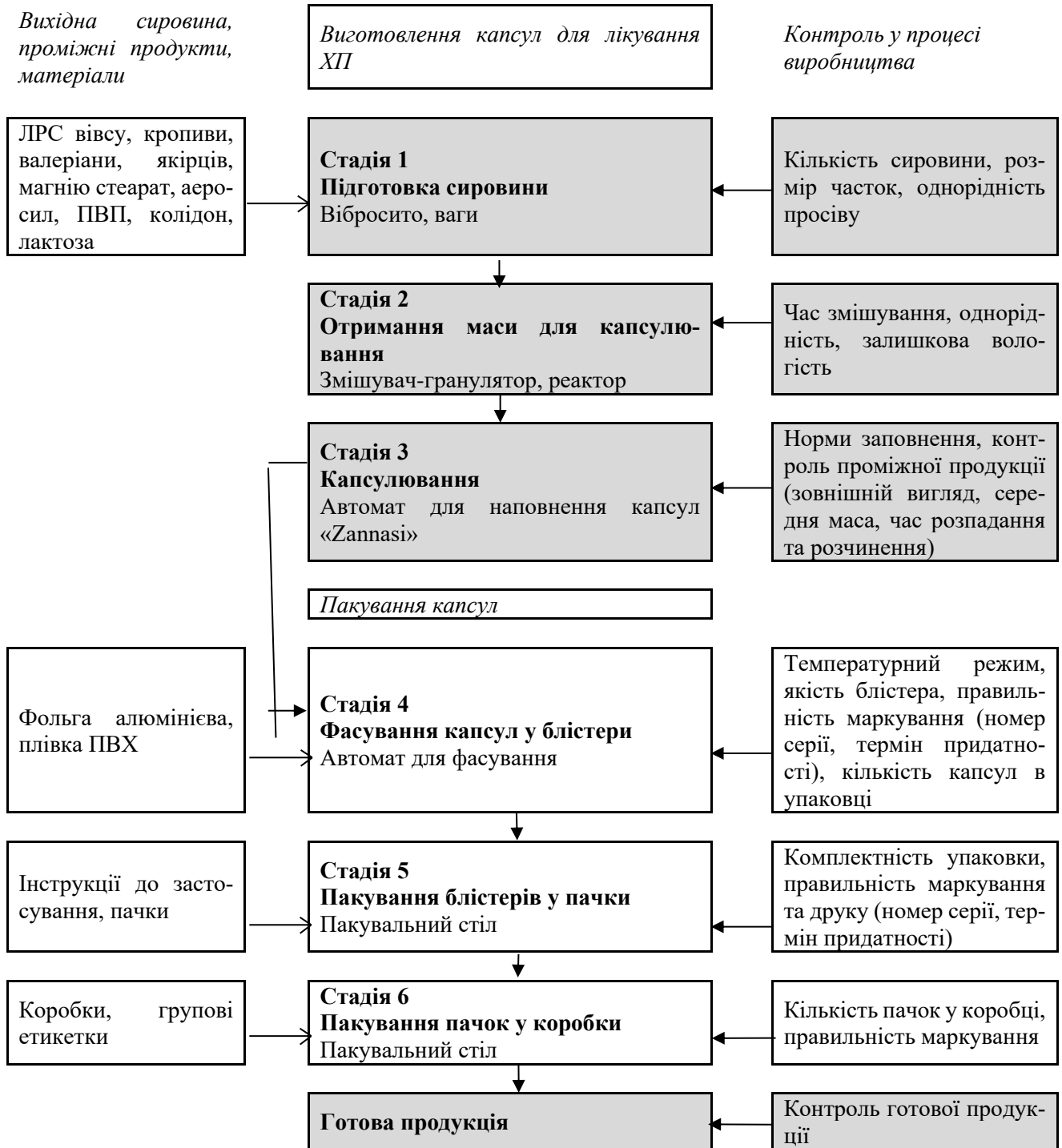
Технологічний процес одержання капсул, блок схема та параметри виробництва якого наведені нижче, складається з 5 стадій основного технологічного процесу виготовлення капсул та стадії 6 - фасування, пакування та маркування готової продукції.

Процес виробництва капсул повинен проводитись з дотриманням санітарно - гігієнічних вимог, спрямованих на попередження мікробного забруднення сировини, напівпродуктів та готової продукції. З цією метою необхідно проводити санітарну підготовку виробництва, що включає підготовку виробництва приміщень, технологічного обладнання та персоналу до роботи, яка наводиться у Досьє виробничої ділянки капсульних лікарських форм кожного фармацевтичного підприємства.

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

Серія препарату формується в залежності від місткості змішувача. На терезах відважують компоненти лікарської форми та просіюють їх на вібриситі.

Змішування компонентів лікарської форми проводять у змішувачі протягом (10 ± 2) хв. Додають 20% водний розчин ПВП і перемішують до однорідної маси протягом (10 ± 2) хв. Потім проводять вологе гранулювання крізь сітку з розміром отворів (2000 ± 70) мкм. Вологий гранулят висушують до залишкового вмісту вологи у межах $(2,0 \pm 0,5)$ % та обпудрюють гранулят аеросилом та магнію стеаратом у змішувачі протягом $(3-5)$ хв.



Наповнення капсул № 1 проводять на машині для заповнення капсул «2АКА8І-75» до одержання капсул із вмістом . Наповнені та знепилені капсули збирають у збірники і направляють на стадію фасування, пакування та маркування готової продукції.

Фасування капсул проводять у контурну чарункову упаковку (блістери) за ГОСТ 64-074-91 із плівки полівінілхлоридної марки ЕП-73 за ДЕСТ 25250-88 або імпортного виробництва і фольги алюмінієвої печатної лакованої за ДЕСТ 745-79 або ТУ 48-21-270-94, або імпортного виробництва на блістерній машині.

3.5. Дослідження показників якості капсул

Дослідження показників якості капсул проводили за ДФУ, вид. І. за такими показниками: зовнішній вигляд, середня маса і однорідність маси, розпадання, розчинення, однорідність дозованих одиниць.

Показники якості розробленого препарату відповідає вимогам ДФУ до лікарської форми капсули (таб.3.6)

Таблиця 3.6

Показники якості одержаних капсул

Досліджувані параметри	Результат
Зовнішній вигляд	Відповідає
Середня маса, г	0,501±0,01
Однорідність маси (0,46-0,54 г)	Відповідає
Час розпадання, с	428±10

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Вибір форми випуску має величезне значення в реалізації процесів всмоктування діючих речовин, що визначаються фізико-хімічними, фармако-технологічними властивостями, а також терапевтичною дозою діючих біологічно активних речовин. Вибір форми випуску у капсулах зумовлений рядом їх переваг перед іншими формами випуску БАД: точністю дозування лі-

карської речовини, можливістю маскуванню органолептичних недоліків, зручністю застосування, повною механізацією процесу виготовлення, економічністю та портативністю, що забезпечують зручність відпуску, зберігання та транспортування.

2. Такі важливі переваги желатинових капсул, як здатність швидко набрякати, розчинятись і всмоктуватись у шлунково - кишковому тракті, можливість маскувати в капсулах неприємний смак, запах і колір ліків, тобто їх коригуюча здатність, естетичність, більш простий технологічний режим, порівняно з таблетками - завоювали заслужене визнання у медицині та фармації.

3. Склад допоміжних речовин і технологія одержання ЛФ відбиралися з урахуванням забезпечення оптимальних технологічних властивостей маси для капсулювання та одержання якісних капсул.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. В ході аналізу ринку ЛП, які застосовуються при ХП в Україні зроблено висновок про актуальність розробки нового препарату для розширення української номенклатури для забезпечення ефективного лікування простатиту, для чого запропоновано склад на основі ЛРС.

2. В результаті аналізу літературних джерел було обрано для препарату обрати ЛРС вівсу, кропиви, якірців та валеріани, що забезпечують синергізм фармакологічних ефектів і тим самим впливають на всі ланки розвитку захворювання.

3. В результаті підбору оптимальної лікарської форми на основі даних літератури щодо ефективності різних форм випуску при лікуванні ХП та органолептичних характеристик ЛРС запропоновано його одержання у формі твердих желатинових капсул.

4. Для об'єктивної оцінки якісних характеристик та технологічних властивостей вихідної сировини, допоміжних речовин, гранул, а також вивчення оптимальних параметрів їх виробництва використані сучасні фізичні, хімічні та фармако - технологічні методи дослідження при належному прибо- рному та апаратурному оформленні, що дозволило підібрати оптимальний склад капсул, до складу яких було введено лактозу, колідон, ПВП, магнію сте- арат, аеросил.

5. Запропоновано промислову схему одержання лікарського препа- рату у формі твердих желатинових капсул.

6. Дослідження показників якості капсул проводили за такими пока- зниками: зовнішній вигляд, середня маса, однорідність маси, розпадання, а ви- бір оптимального складу та технології одержання забезпечили відповідність серії препарату вимогам ДФУ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации.- М.: ГЭОТАР-Медта, 2015.-480 с.
2. Белоусов И.И. Диагностика и лечение невоспалительной формы хронического абактериального простатита: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2014. – 47 с.
3. Божедомов В.А. Современные возможности лечения хронического простатита // Андрология и генитальная хирургия.– 2016.– Т. 17.– С. 10-22.
4. Божедомов В.А., Семенов А.В., Пацановская Г.М. и др. Репродуктивная функция мужчин при хроническом простатите: клинико-anamnestические и микробиологические аспекты // Урология. – 2015.-.№1.- С.70-78.
5. Годлевський П. М., Пінчук В. Ф. Використання «якірців повзучих» в оздоровленні та фізичному розвитку// Український журнал медицини, біології та спорту.- 2017. - № 2 (4). – С. 200-203.
6. Горпинченко І.І., Гурженко Ю.М., Спиридоненко В.В. Теоретичне обґрунтування ефективності фітотерапії у чоловіків із запальними захворюваннями передміхурової залози // Здоровье мужчины. – 2015. – № 4 (55). – С. 45-49.
7. Горпиченко И.И., Гурженко Ю.Н., Спиридоненко В.В. Исследование ПРОСПЕКТ 3 (Простамол перспективы комбинированой терапии) ДГПЖ // Здоровье мужчины. – 2014. – № 3 (50). – С. 12-18.
8. Гурженко Ю.Н., Мигов В.Г. Исследование эффективности комбинированного лечения синдрома хронической тазовой боли с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов и альфа-адреноблокаторов // Здоровье мужчины.– 2011.– № 3.– С. 51-56.
9. Гурженко Ю.Н, Спиридоненко В.В. Лечение хронического простатита у пациентов с сахарным диабетом: реалии долгосрочной фитотерапии // Здоровье мужчины. – 2016. – № 3 (58). – С. 81-88.

10. Державна Фармакопея України : в 3т./ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».- 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015- Т.1. – 1128с.
11. Долгов А.Б., Попков В.М., Чураков А.А. Хронический абактериальный простатит/синдром хронической тазовой боли: современный взгляд на аспекты патогенеза // Современные проблемы науки и образования.– 2016.– № 4.
12. Дорофеев С.Д , Красняк С.С. применение левофлоксацина в урологической практике//Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. – 2013. - №1 (34)
13. Каприн А.Д., Костин А.А., Попов С.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении хронического абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли // Медицинский совет.– 2017.– № 16.
14. Клінічний протокол надання медичної допомоги при хронічному простатиті [електронний ресурс]. – Режим доступу: URL <http://medstandart.net/browse/>- Назва з екрана.
15. Кнігавко О. В. Тактика лікування пацієнтів з сексуальними дисфункціями та межовими розладами // Психіатрія, неврологія та медична психологія. — 2018. — № 10. — С.77-87.
16. Компендиум OnLine [електронний ресурс]. – Режим доступу: URL <https://compendium.com.ua/> - Назва з екрана.
17. Лісовий В. М., Аркатов А. В., Кнігавко О. В. «Чоловіче беспліддя: етіопатогенез, діагностика, лікування» / Рец. Антонян І.М., Бондаренко В. О. — Харків, Раритети України, 2011
18. НРМС-капсулы нового поколения. - Фармацевтическая отрасль. – 2015.- №3 (50).-С.38-39

19. Основи фармакогнозії і фітотерапії: навч. посіб. / Т. П. Гарник, та ін. Житомир : Рута, 2015. 456 с.
20. Пепенін В.Р., Спиридоненко В.В. Фармакологічні можливості екстракту якірців сланких у чоловіків з екскреторно-токсичним непліддям // Здоровье мужчины. – 2013. - №2. С. 126-128.
21. Простатит // Под ред. П.А. Щеплева. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 224 с.
22. Современные достижения в области производства твердых и мягких капсул. - Фармацевтическая отрасль. – 2015. - №3 (50).-С.22-29.
23. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.
24. Твердые лекарственные формы - капсулы. Фармацевтическая отрасль. – 2015.- №3 (50).-С.32-37.
25. Технология лекарств промышленного производства: учебник для студ. высш. учеб. завед.: перевод с укр.: в 2 ч. Ч. 1, перевод с укр./ В. И. Чуешов, Е.В. Гладух, И. В. Сайко и др.- Винница : Нова Книга, 2014.- 696с.
26. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : у 2-х ч. / В. І. Чуешов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.
27. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; ред. рада: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев ; ред.–упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3-тє вид., допов. Київ : МОРІОН, 2016. 1952 с.
28. Aggarwal A., Tandon S., Singla S.K., Tandon C. A novel antilithiatic protein from Tribulus terrestrishaving cytoprotective potency //Protein. Pept. Lett. 2012;19: P. 812–819.
29. Anothaisintawee T., Attia J., Nickel J.C. et al. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis // JAMA. – 2011. V. 305, N 1. – P. 78–86.

30. Augsburger L. L., Hoag S. W. *Pharmaceutical Dosage Forms: Capsules*. New York : Taylor & Francis Group, 2017. 344 p.
31. Biyani M. *Choosing Capsules: A Primer*. *Pharmaceutical Technology*. 2017. Vol. 41 (10). P. 36–41.
32. Chhatre S., Nesari T., Somani G. et al. *Phytopharmacological overview of Tribulus terrestris* // *Pharmacogn. Rev.* 2014 Jan;8(15): P. 45-51.
33. *Cornus officinalis on penile erection* // *J Sex Med.* 2012 Oct;9(10): P. 2544-51
34. Спиридоненко В.В. Синдром хронической тазовой боли у пациентов с калькулезным простатитом: поиск оптимальной терапии // *Здоровье мужчины*. – 2017. – № 1 (60). – С. 74-78.
35. Diez, Fernando et al. *Influence of temperature on capsule puncture performance*. Poster T3176, AAPS Annual Meeting and Exposition, San Diego, CA, November 2-6, 2014.
36. Jon Rees, Mark Abrahams, Andrew Doble, Alison Cooper and the Prostatitis Expert Reference Group (PERG). *Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline* // *BJU Int.* – 2015. – V. 116(4). – P. 509–525.
37. Kam S.C., Do J.M, Choi J.H. et al. *In vivo and in vitro animal investigation of the effect of a mixture of herbal extracts from Tribulus terrestris and Cornus officinalis on penile erection*// *Sex Med.* – 2012. – V/ 9(10) – P. 2544-51.
38. Knigavko A.V., Levcheko D. *A Erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome* // *Abstract book of 5th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young doctors*. — KhNMU, Kharkiv, Ukraine, April 25-26, 2012. — P.102.
39. Lotti F., Corona G., Mondaini N. et al. *Seminal, clinical and colour-doppler ultrasound correlations of prostatitis-like symptoms in males of infertile couples*. *Andrology* 2014;2(1):30-41.

40. Multivariate Statistical Optimization of Tablet Formulations Incorporating High Doses of a Dry Herbal Extract / Oh Euichaul, et al. *Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11 (2). P. 79.

41. Novel approaches for stability improvement in natural medicines / L. Thakur, et al. *Pharmacogn Rev*. 2011. Vol. 5. P. 48–54.

42. Polakwicz A.S., Shoskes D.A. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2016. – V. 19(2). – P. 132–138.

43. Pritee S. Mahajan, Gondkar S.B, Saudagar R. B. A review on capsule technology. *Int J Pharm Bio Sci*. 2016. Vol. 7, Issue 2. P. 176-185.

44. Rajendar B., Bharavi K., Rao G.S. et al. Protective effect of an aphrodisiac herb *Tribulus terrestris* Linn on cadmium-induced testicular damage // *Indian J. Pharmacol*. 2011;43: P.568–73.

45. Rees J. Abrahams M., Doble A. et al. Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline // *BJU Int.* – 2015. – V. 116(4). – P. 509–525.

46. Smith C.P. Male chronic pelvic pain: An update // *Indian J Urol.* – 2016. – V. 32 (1). – P. 34–39

47. Veeresham C. Natural products derived from plants as a source of drugs. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2012. Vol. 3 (4). P. 200–201.

48. Yamashita, Shinji. Ambition or just dream? History and future perspective for oral delivery of biologics. Presentation at AAPS Annual Meeting and Exposition, San Diego, CA, November 2-6, 2014.

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

YOUTH PHARMACY SCIENCE

МАТЕРІАЛИ
II ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

7-8 грудня 2021 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2021

УДК 615.1

Редакційна колегія: проф. Котвіцька А. А., проф. Владмирова І. М.

Укладачі: Сурікова І. О., Литкін Д. В., Боднар Л. А., Куриленко Ю. Є.,
Смєлова Н. М., Чорноволенко К. В.

Youth Pharmacy Science: матеріали II Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (7-8 грудня 2021 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2021. – 820 с.

Збірка містить матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Youth Pharmacy Science», які представлені за пріоритетними напрямками науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету. Розглянуто теоретичні та практичні аспекти синтезу біологічно активних сполук і створення на їх основі лікарських субстанцій; стандартизації ліків, фармацевтичного та хіміко-технологічного аналізу; вивчення рослинної сировини та створення фітопрепаратів; сучасної технології ліків та екстемпоральної рецептури; біотехнології у фармації; досягнень сучасної фармацевтичної мікробіології та імунології; доклінічних досліджень нових лікарських засобів; фармацевтичної опіки рецептурних та безрецептурних лікарських препаратів; доказової медицини; сучасної фармакоterapiї; соціально-економічних досліджень у фармації, маркетингового менеджменту та фармакоeкономіки на етапах створення, реалізації та використання лікарських засобів; управління якістю у галузі створення, виробництва й обігу лікарських засобів; інформаційних технологій у фармації та медицині; основ педагогіки та психології; суспільствознавства; філології.

УДК 615.1

© НФаУ, 2021

**ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГРАНУЛ
З ЕКСТРАКТОМ ЛІСТЯ ЗЕЛЕНОГО ЧАЮ**

Маслов О. Ю., Комісаренко М. А.

Науковий керівник: Колісник С. В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

alexmaslov392@gmail.com

Вступ. Зелений чай (*Camellia sinensis* L.) це вічнозелений кущ, який культивується в Китаї, Індії, Японії і Кореї. Чай є одним відомим напоїв у світі, крім цього, лист зеленого чаю використовується в народній медицині Китаю для лікування атеросклерозу, сахарного діабету, раку, вірусних та бактеріальних захворювань. Основним класом сполук зеленого чаю є катехіни, які згідно до багатьох літературних джерел викликають потужну антиоксидантну активність серед фенольних сполук. У зв'язку з сьогодишнім станом екології довкілля, хронічних захворювань, постійного стресу в організмі людини накопичується надлишок вільних радикалів, які приводять до виникнення захворювань серцево-судинної, ендокринної системи, тому створення нових дієтичних добавок з екстрактом листа зеленого чаю забезпечить споживачу більш широкий вибір ефективну і безпечних дієтичних добавок з антиоксидантною дією.

Мета дослідження. Визначити фармако-технологічні параметри гранул з екстрактом листа зеленого чаю.

Матеріали та методи. Об'єкт дослідження гранули з екстрактом листа зеленого чаю. Вивчення фармако-технологічних властивостей гранул проводили за допомогою фармакопейних методів.

Результати дослідження. Було встановлено наступні фармако-технологічні параметри гранул з екстрактом листа зеленого чаю: фракційний склад склав 21,50% для 3 – 2 мм, від 48,7% для 2 – 1 мм, 14,1% для 1 – 0,5 мм, 11,1% для 0,5 - 0,25 мм, 4,6% для < 0,25 мм, вологість гранул склала 2,80 %, щільність гранул до усадки становила 0,49 г/см³, щільність гранул після усадки становила від 0,54 г/см³, сипкість склала 8,10 г/с, кут природного нахилу – 30°, розпадання – 41 с.

Висновки. Встановлено, що виготовлені гранули відповідають вимогам ДФУ та можуть бути рекомендовані до впровадження у виробництво.

**ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ
З ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ТА ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ**

Мехрицька І. І.

Науковий керівник: Пономаренко Т. О.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Ponomarenko_iti@ukr.net

Вступ. Простатит є третім за значимістю захворюванням передміхурової залози після раку та доброякісної гіперплазії і становить понад 20% серед усіх андрологічних патологій.

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю
«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

Основою терапії хронічного простатиту є комбінація антибактеріальних препаратів з фітопрепаратами, що значно підвищує ефективність лікування захворювання.

Мета дослідження. Обґрунтування складу і технології капсул на основі лікарської рослинної сировини для лікування та профілактики простатиту.

Матеріали та методи. В якості діючих компонентів було обрано лікарську рослинну сировину (ЛРС) кропиви, якіриці сланких, валеріани і віссу. В процесі дослідження були використані методи оцінки якості порошків та гранулят згідно ДФУ.

Результати дослідження. Першочерговим етапом роботи було дослідження фармако-технологічних показників порошків ЛРС та їх суміші, що продемонструвало необхідність введення допоміжних речовин. Серед наповнювачів в якості оптимального формоутворюючого компоненту було обрано лактози моногідрат, що значно поліпшило технологічні показники суміші. Але для забезпечення процесу капсулювання подальші дослідження було направлено на підбір зволожувача для одержання гранул. Серед трьох зв'язуючих компонентів (ПВП, ГПМЦ, крохмаль картопляний) у концентраціях їх водних розчинів 5, 10, 20%, для зволоження суміші було обрано 20% розчин ПВП. Для усунення можливих проблем при наповненні капсул запропоновано введення зм'яглюючих речовин. Дослідженням підлягали суміші з додаванням магнію стеарату та аеросилу. При введенні аеросилу у капсульну масу її плинність демонструвала значно кращі показники. В результаті роботи було обрано аеросил марки силорд AL1FP, використовуючи його зм'яглюючі та вологоадсорбуючі властивості, оскільки до складу капсул входить велика кількість ЛРС, що має високу вологопоглинаючу здатність.

Висновки. В результаті проведених досліджень обґрунтовано введення до складу маси для капсулювання лактози моногідрату, ПВП та аеросилу в якості допоміжних речовин та запропоновано одержувати капсули з використанням попереднього вологого гранулювання.

ОБґРУТУВАННЯ ТЕМПЕРАТУРНОГО РЕЖИМУ ПРИГОТУВАННЯ СУПОЗИТОРІВ

Мирна Ю. С., Кухтенко Г. П., Сайко І. В.

Науковий керівник: Кухтенко О. С.

Національний фармацевтичний Університет, Харків, Україна
yuliamirna96@gmail.com

Вступ. Розробка нового лікарського засобу – складний процес, який вимагає не лише експериментального обґрунтування діючих та допоміжних речовин, але і обґрунтування технологічних параметрів виготовлення. Для супозиторіїв, це перш за все температурний режим виготовлення, від якого залежить як якість готового лікарського засобу так і надійність технологічного процесу.

На кафедрі промислової фармації НФаУ здійснюються дослідження з розробки супозиторіїв із змістом суцільних екстрактів рускусу шпигуватого та тримебутину. Завдяки вмісту стероїдних сапонінів (русконенін) і флавоноїдів, витяги з коренів рускусу, надають ангіопротекторну, венотонічну і лімфотонічне дію. В якості основ ректальних супозиторіїв досліджували супозиторні основи, що широко застосовуються в промисловому і аптечному

Продовження додатку А

Зміст

Герасимчук В.С.; Н.к. Ковалевська І.В.	148
Година О.М.; Н.к. Полошко Н.П.	149
Гоштар К.Ю.; Н.к. Полошко Н.П.	150
Гудь А.О., Маньської О.А.; Н.к. Ніколайчук Н.О.	150
Гуртовська А.А., Петровська Л.С., Черемісіна В.Ф.; Н.к. Башура О.Г.	152
Дейнска В.А., Демешко О.В., Ковальов В.М.; Н.к. Ковальов В.В.	153
Доровська Є.А.; Н.к. Колісник Т.Є.	155
Еррталі Свід Н.к. Семченко К.В.	156
Євтушок О.С., Флаїшова О.В., Кобець М.М.; Н.к. Мартинов Т.В.	158
Єгоркіна Д.М.; Н.к. Орловецька Н.Ф.	159
Єфременик Д.С.; Н.к. Колісник Т.Є.	160
Защадя К.М.; Н.к. Давыженч О.С.	162
Заремський В.В., Маньської О.А.; Н.к. Ніколайчук Н.О.	163
Кабиченко К.А., Бушова Л.М.; Н.к. Петровська Л.С.	164
Ковалевська І.В.; Н.к. Рубан О.А.	165
Ковалюк В.І.; Н.к. Ковалевська І.В.	166
Ковальова Н.Ф.; Н.к. Котенко О.М.	167
Корсунська К.Ю., Казькова В.С.; Н.к. Башура О.Г.	169
Кравчук Ю.В., Флаїшова О.В., Кобець М.М.; Н.к. Аляшків М.С.	170
Кукуріца А.В., Ражева С.В., Сидоренко Д.І.; Н.к. Бобро С.Г.	171
Логвиненко О.Р.; Н.к. Давыженч О.С.	172
Маслов О.Ю., Комісаренко М.А.; Н.к. Колісник С.В.	174
Межоріцька І.І.; Н.к. Понимаренко Т.О.	174
Мирна Ю.С., Кухтенко Г.П., Сайко І.В.; Н.к. Кухтенко О.С.	175
Михайлик Д.О.; Н.к. Вишневська Л.І.	178
Начова О.К., Ніколайчук Н.О.; Н.к. Маньської О.А.	179
Овчаренко Д.С.; Н.к. Шейкіна Н.В.	179
Павченко В.О., Пуць-Луца В.В., Герасимова І.В.; Н.к. Ярних Т.Г.	182
Пастьнова А.А.; Н.к. Хохлова Л.М.	183
Полігара А.С.; Н.к. Ніколайчук Н.О.	185
Полонська К.М., Казькова В.С.; Н.к. Башура О.Г.	187
Рибак О.Р., Положенцева В.М.; Н.к. Сліпченко Г.Д.	188
Руденко Д.О., Герасимова І.В.; Н.к. Ярних Т.Г.	189
Свириденко О.В., Січка А.А.	190
Сліпак Т.В., Січка А.А.	191
Слюсарєва О.В.; Н.к. Давыженч О.С.	192
Сорокіна О.О.; Н.к. Хохлова К.О.	194
Стещенко А.О., Дмитрієвський Д.І.	195
Сусідка Т.В., Казькова В.С.; Н.к. Башура О.Г.	198
Третьяк В.А.; Н.к. Тиманюк В.О.	199
Фастовець К.О., Флаїшова О.В., Кобець М.М.; Н.к. Мартинов Т.В.	200
Ходак Ю.О.; Н.к. Казькова В.С.	201
Чекунова С.О.; Н.к. Шейкіна Н.В.	202
Шатало О.М.; Н.к. Дунаєвська О.Ф.	204
Шевчук Ю.Р.; Н.к. Сліпченко Г.Д.	204
Шестюк Я.С., Ву Тхі Тхуї Ам, Дубініна Н.В.; Н.к. Бобро С.Г.	206
Швайлій Є.І.; Н.к. Орловецька Н.Ф.	207
Юренко К.О.; Н.к. Бєтрукавий Є.А.	208
Яременко Р.О., Герасимова І.В.; Н.к. Ярних Т.Г.	211
Adler V. A.; S.s. Maslii Yu. S.	212
Alhazvi Yu. S., Oliinyk S. V.; S.s. Yarmykh T. G.	214
Harmash O. V., Herasymova I. V.; S.s. Yarmykh T. G.	215
Kovtun O.O., Boyko O.O., Varhova G.O.	217
Moskalenko T. M., Yuryeva G. B.; S.s. Yarmykh T. G.	217
Oleshko A. Yu., Yuryeva G. B.; S.s. Yarmykh T. G.	218
Yankevych I. S.; S.s. Maslii Yu. S.	220

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

Кафедра заводської технології ліків

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

**Завідувачка кафедри
заводської технології
ліків**

Олена РУБАН

«28» вересня 2022 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

Ірини МЕЖИРІЦЬКОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка складу і технології капсул для профілактики і лікування хронічного простатиту»
керівник кваліфікаційної роботи: Тетяна ПОНОМАРЕНКО, к.фарм.н.
затверджений наказом НФаУ від «06» березня 2023 року № 58.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: як активні фармацевтичні інгредієнти - сухі екстракти вівсу, кропиви, якірців та валеріани, допоміжні речовини: лактози моногідрат, колідон, ПВП, аеросил.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти і методи досліджень, експериментальна частина, висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 9, рисунків –4.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Тетяна ПОНОМАРЕНКО, асистент кафедри заводської технології ліків	вересень 2022 р.	вересень 2022 р.
2	Тетяна ПОНОМАРЕНКО, асистент кафедри заводської технології ліків	грудень-січень 2022-2023р.	грудень-січень 2022-2023р.
3	Тетяна ПОНОМАРЕНКО, асистент кафедри заводської технології ліків	лютий 2023р.	лютий 2023р.

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

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Сучасний стан виробництва препаратів в капсулах та принципи лікування запальних захворювань чоловічої статеві системи. Оформлення розділу 1.	січень-лютий 2023 р.	виконано
2.	Характеристика об'єктів та методів дослідження. Оформлення розділу 2.	лютий-березень 2023 р.	виконано
3.	Аналіз ринку препаратів для лікування хронічного простатиту. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі капсул. Розробка складу та технології промислового виробництва твердих капсул для лікування хронічного простатиту. Оформлення розділу 3.	березень-квітень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Ірина МЕЖИРІЦЬКА

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Тетяна ПОНОМАРЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 58
по Національному фармацевтичному університету
від 06 березня 2023 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

3. Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 3 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація, освітня програма – Фармація (для осіб, що мають ОКР «спеціаліст» за спеціальністю «Технології фармацевтичних препаратів»), ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 2 р. 10 міс., заочна форма здобуття освіти.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Кафедра заводської технології ліків				
Межиріцька Ірина Іванівна	Розробка складу і технології капсул для профілактики і лікування хронічного простатиту	Development of the composition and technology of capsules for the prevention and treatment of chronic prostatitis	к.фарм.н., асистент кафедри заводської технології ліків Пономаренко Т.О.	к.фарм.н., доцент ЗВО кафедри технологій фармацевтичних препаратів Безрукавий Є.А.

В.о. ректора

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:

Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

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

№ 100397 від «22» грудня 2021 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Межиріцької Ірини Іванівни, _____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу і технології капсул для профілактики і лікування хронічного простатиту», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

7%

16%

ВІДГУК

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

Ірини МЕЖИРІЦЬКОЇ

на тему: «Розробка складу і технології капсул для профілактики і лікування хронічного простатиту».

Актуальність теми. Незважаючи на досягнуті в останні роки успіхи в діагностиці та лікуванні, інфекції чоловічої статеві системи продовжують залишатися однією з найбільш важливих галузей сучасної урології, андрології та медицини в цілому. Тому важливим є комплексне лікування не тільки для зменшення симптоматики, а і для підвищення ефективності основної терапії і профілактики рецидивів. Метою роботи стало наукове обґрунтування складу та розробка раціональної технології твердих капсул для лікування та профілактики найпоширенішого запального захворювання серед чоловік – хронічного простатиту.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Проведено аналіз даних наукової літератури щодо проведення раціональної фармако-терапії ХП, доведена актуальність розробки вітчизняного лікарського засобу у формі твердих капсул. Експериментально обґрунтований склад капсул з сухими екстрактами вівсу, кропиви, якірців та валеріани. Розроблена технологія одержання капсул протизапальної, діуретичної, антибактеріальної, імуномодельючої дії і складена технологічна схема виробництва.

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

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Ірини МЕЖИРІЦЬКОЇ відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник _____Тетяна ПОНОМАРЕНКО

«05» квітня 2023р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Ірини МЕЖИРЦЬКОЇ

на тему: «Розробка складу і технології капсул для профілактики і лікування
хронічного простатиту».

Актуальність теми. Автором роботи доведено важливість використання для лікування запальних процесів простати рослинних препаратів для підвищення ефективності антибактеріальної терапії та профілактики рецидивів захворювання. Представлена кваліфікаційна робота присвячена важливій проблемі – розробці складу та технології виробництва капсул для лікування та профілактики хронічного простатиту

Теоретичний рівень роботи. Базуючись на літературних даних, автором обґрунтована доцільність створення та застосування у терапії ХП твердих капсул на основі рослинних компонентів (екстракт вівсу, кропиви, якірців та валеріани) для забезпечення швидкого зняття симптомів та потенціонування дії антибактеріальних препаратів, що дозволить поповнити асортимент вітчизняних препаратів для лікування даної патології.

Пропозиції автора з теми дослідження. У якості АФІ автором запропоновано сухі екстракти вівсу, кропиви, якірців та валеріани, які чинять комплексну дію. Здобувачем вищої освіти запропоновано використовувати у складі капсул сучасні допоміжні речовини, що дозволяє одержувати тверді желатинові капсули, які відповідають всім вимогам ДФУ.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на експериментальних даних і логічно витікають з отриманих результатів.

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

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

Рецензент _____

доц. Євген БЕЗРУКАВИЙ

«10» квітня 2023 р.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №9

«21» квітня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри

заводської технології ліків

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

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

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

СЛУХАЛИ: здобувачку вищої освіти 3 курсу групи Ф20(2,10з)двл Ірину МЕЖИРІЦЬКУ про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Розробка складу і технології капсул для профілактики і лікування хронічного простатиту». (Керівник: к.фарм.н. Тетяна ПОНОМАРЕНКО).

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

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти факультету фармацевтичних технологій та менеджменту групи Ф20(2,10з)двл Ірини МЕЖИРІЦЬКОЇ на тему: «Розробка складу і технології капсул для профілактики і лікування хронічного простатиту».

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Ірина МЕЖИРІЦЬКА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу і технології капсул для профілактики і лікування хронічного простатиту».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Ірина МЕЖИРІЦЬКА в процесі роботи провела аналіз даних наукової літератури щодо лікування хронічного простатиту різної етіології. Обґрунтувала доцільність створення та застосування рослинного препарату у формі желатинових капсул для лікування запальних процесів простати. Автором був обґрунтований оптимальний склад капсул та розроблена раціональна технологія їх отримання. Здобувач вищої освіти Ірина МЕЖИРІЦЬКА допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

«05» квітня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
заводської технології ліків _____

Олена РУБАН

«21» квітня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

«13» червня 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Володимир ЯКОВЕНКО /