

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ
АНТИЕМЕТИЧНОЇ ДІЇ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фс18(5,0д)-05
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Юлія ГАЛАЙДА

Керівник: асистент кафедри аптечної технології ліків, докт. філ.
Ілона КОНОВАЛЕНКО

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри технології
ліків, д. фарм. н., професор Ріта САГАЙДАК-НІКІТЮК

АНОТАЦІЯ

Запропоновано склад та технологію сухого екстракту імбиру аптечного кореневищ у твердих желатинових капсулах, що володіє вираженою антиеметичною дією. Вивчено вплив типу зволожувачів, наповнювачів капсульованою сумішшю на інтенсифікацію процесу вивільнення біологічно активних речовин. Розроблено блок–схему виробництва капсул з сухим екстрактом імбиру аптечного кореневищ. Розроблені методи контролю якості отриманого лікарського фітопрепарату у формі капсул. Робота викладена на 51 сторінках, включає 8 таблиць, 26 рисунків, 66 джерел літератури та 4 додатки.

Ключові слова: сухий екстракт, імбиру аптечного кореневища, капсули, технологія, показники якості.

ANNOTATION

The composition and technology of the dry extract of ginger rhizomes in hard gelatin capsules, which has a pronounced antiemetic effect, are proposed. The influence of the type of moisturizers, fillers with an encapsulated mixture on the intensification of the process of release of biologically active substances was studied. A block diagram of the production of capsules with dry extract of ginger rhizomes has been developed. Developed methods of quality control of the received medicinal herbal preparation in the form of capsules. The work is laid out on 51 pages, includes 8 tables, 26 figures, 66 sources of literature and 4 appendices.

Key words: dry extract, ginger roots, capsules, technology, quality indicators.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ I. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЛІКАРСЬКОЮ РОСЛИННОЮ СИРОВИНОЮ ІМБИРУ АПТЕЧНОГО КОРЕНЕВИЩ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	9
1.1 Підвищення розчинності речовин з метою збільшення їх біодоступності.....	9
1.2 Актуальність використання твердих желатинових капсул для інтенсифікації процесу розчинення та вивільнення біологічно активних речовин.....	12
Висновки до розділу 1.....	19
РОЗДІЛ II. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	20
2.1. Об'єкти дослідження	20
2.1.1 Характеристика лікарської рослинної сировини.....	20
2.1.2 Характеристика допоміжних речовин.....	21
2.2. Методи дослідження	23
2.2.1 Фармакотехнологічні методи досліджень капсул з сухим екстрактом імбиру аптечного кореневищ.....	24
2.2.2 Фітохімічні методи дослідження.....	25
2.2.3 Статистичний аналіз результатів дослідження.....	28
Висновки до розділу 2.....	28
РОЗДІЛ III. РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ КАПСУЛ З СУХИМ ЕКСТРАКТОМ ІМБИРУ АПТЕЧНОГО КОРЕНЕВИЩ.....	29
3.1. Вивчення можливості застосування солюбілізаторів для підвищення розчинності сухого екстракту імбиру аптечного кореневищ.....	29
3.2 Розробка складу та технології капсул із сухим екстрактом імбиру аптечного кореневищ.....	35

3.3 Розробка технологічного процесу виготовлення капсул антиеметичної дії з сухим екстрактом імбиру аптечного кореневищ.....	44
3.4 Визначення показників якості капсул із сухим екстрактом імбиру аптечного кореневищ.....	47
Висновки до розділу 3.....	49
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	50
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	52
ДОДАТКИ.....	59

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт;
БАР	– біологічно активні речовини;
ДФУ	– Державна Фармакопея України;
ЛЗ	– лікарський засіб;
ЛП	– лікарський препарат;
ЛРС	– лікарська рослинна сировина;
МКЯ	– методи контролю якості;
НД	– нормативна документація;
СЗ	– стандартний зразок;
СФ	– спектрофотометрія;
США	– Сполучені Штати Америки;
ТШХ	– тонкошарова хроматографія;
ЦОГ	– циклооксигеназа.

ВСТУП

Актуальність теми. Інтерес до природних біологічно активних сполук, що виділяються з лікарської рослинної сировини, неухильно зростає, що зумовлено їх безперечними перевагами: м'якою терапевтичною дією, низькою токсичністю, відсутністю важких побічних ефектів та ускладнень.

До таких сполук відносяться біологічно активні речовини (БАР), імбиру аптечного, який здавна застосовується у народній медицині різних країн та описаний у монографіях зарубіжних фармакопей. Головними компонентами хімічного складу кореневищ імбиру аптечного, що забезпечують його фармакологічну активність, вважаються фенольні сполуки – гінгероли та шогооли. Імбир лікарський застосовують як протизапальний засіб при м'язових болях, остеоартритах, ревматоїдному артриті та запальних захворюваннях суглобів, які є поширеними хронічними захворюваннями, що потребують тривалої терапії. Протизапальна дія БАР імбиру лікарського опосередкована вибіркоvim інгібуванням ферментів циклооксигенази ЦОГ-2 та 5-ліпоксигенази, що відповідають за утворення простагландинів, простациклінів, тромбоксану та лейкотрієнів. Сполуки імбиру аптечного, на відміну багатьох нестероїдних протизапальних засобів, перешкоджають появі виразок у шлунково-кишковому тракті, оскільки не інгібують ЦОГ-1.

Також імбир лікарський пригнічує синтез інтерлейкіну 1β і фактора некрозу пухлини α , які є головними модуляторами процесу руйнування хряща. Таким чином, розробка твердої лікарської форми сухого екстракту імбиру аптечного є актуальним завданням

Пошук доступної, економічно вигідної та офіційної лікарської рослинної сировини, яка би проявляла необхідні фармакологічні ефекти знів до відомої лікарської рослинної сировини – імбиру аптечного кореневищ.

Повсякденне медична практика вимагає впровадження методів рахун—ня, що поєднують в собі високу ефективність, безпеку і доступність. Фітотерапія – це вид лікарської регулюючої терапії, яка відповідає всім зазначеним вимогам. Метою фітотерапії є вплив на процеси саморегуляції

організму людини. Як правило, лікування фітопрепаратами виключає побічні ефекти, а їх висока терапевтична активність доведена результатами фундаментальних досліджень українських та зарубіжних фармакологів [1].

Мета дослідження. Розробка складу та технології лікарського препарату у формі твердих желатинових капсул з сухим екстрактом імбиру аптечного кореневищ, проведення фізико–хімічних досліджень та показників якості отриманого препарату.

Завдання дослідження:

- провести аналіз і узагальнення літературних даних по використанню препаратів на основі імбиру аптечного кореневищ;
- провести дослідження фармацевтичного ринку лікарських засобів на основі сировини імбиру аптечного;
- вивчити вплив допоміжних речовин на інтенсифікацію процесу вивільнення біологічно активних речовин з сухого екстракту імбиру аптечного кореневищ з твердих желатинових капсул;
- розробити раціональну технологію капсул з сухим екстрактом імбиру аптечного кореневищ;
- провести фізико–хімічні дослідження розроблених капсул з сухим екстрактом;
- провести специфікацію до проєкту методів контролю якості розроблених капсул з сухим екстрактом імбиру аптечного кореневищ.

Предмет дослідження. Органолептичні, фізико–хімічні, фармакотехнологічні, інструментальні дослідження складу сухого екстракту імбиру аптечного кореневищ.

Об'єкти дослідження. Об'єктом дослідження є сухий екстракт імбиру аптечного кореневищ і виготовлений на його основі препарат у формі твердих желатинових капсул.

Методи дослідження. Інформаційно–пошукові, інформаційно–аналітичні, органолептичні, фізико–хімічні, фармакотехнологічні, фітохімічні.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано склад, технологію, досліджено показники якості капсул з сухим екстрактом імбиру аптечного кореневищ.

Елементи наукових досліджень. Вперше розроблено склад, технологію та досліджено показники якості отриманого лікарського препарату у формі капсул з сухим екстрактом імбиру аптечного кореневищ.

Апробація результатів дослідження і публікації. Основні положення кваліфікаційної роботи доповідались і обговорювались на II Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (м. Харків, 13 жовтня 2022 р.), X Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (м. Харків, 10-11 листопада 2022 р.), IX Міжнародній науковій конференції молодих вчених та студентів «Перспективи розвитку біології, медицини та фармації». ЮКМА спільно з ТДМУ ім. Абуалі Ібні Сіно (8-9 грудня 2022 року) та XXIX Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (19-21 квітня 2023 р.).

За матеріалами кваліфікаційної роботи опубліковано 2 статті у вітчизняних виданнях та 1 тези доповідей у закордонному виданні (Казахстан) та підготовлено 1 усну доповідь на конференції.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається з вступу, огляду літератури, 3-х розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літературних джерел і додатків. Основний зміст кваліфікаційної роботи викладено на 51 сторінках. Робота ілюстрована 8 таблицями і 26 рисунками. Список літератури містить 66 джерел літератури та 4 додатки.

РОЗДІЛ I

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЛІКАРСЬКОЮ РОСЛИННОЮ СИРОВИНОЮ ІМБИРУ АПТЕЧНОГО КОРЕНЕВИЩ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Підвищення розчинності речовин з метою збільшення їх біодоступності

Оптимізація біофармацевтичних характеристик лікарських речовин, у тому числі за рахунок збільшення їх розчинності, є одним із основних напрямків у розробках сучасних систем доставки ліків. Розчинність, як відомо, значно впливає на дію ліків, насамперед для перорального прийому, оскільки максимальна швидкість пасивного транспорту лікарської речовини через біологічні мембрани це основний шлях для його поглинання і він залежить як від проникності мембрани, так і від концентрації розчину, тобто розчинності. У зв'язку з тим, що близько сорока відсотків лікарських субстанцій, що випускаються, класифікуються як практично нерозчинні, і приблизно вісімдесят п'ять відсотків найбільш продаваних препаратів в Америці та Європі приймаються перорально, актуальність досліджень з підвищення розчинності важко розчинних лікарських субстанцій очевидна [2, 3].

Існує кілька шляхів підвищення розчинності важкорозчинних речовин [4, 5, 6]:

Хімічні методи:

- хімічна модифікація структури лікарської речовини (ЛР) (отримання солей, ефірів, ЛР, іонізація ЛР);
- комплексоутворення (наприклад, з α - або β -циклодекстринами).

Фізичні методи:

- одержання твердих дисперсій з ЛР;
- мікронізація субстанції ЛР;

Фізико-хімічні методи [7, 8]:

- зміна рН;
- використання індивідуальних або змішаних розчинників (бензилбензоат, бензиловий спирт, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, етилцелюлоза, димексид, гліцерин та ін.);
- солюбілізація.

Технологічні методи:

- емульгування (отримання нано-, мікро- та самоемульгуючих систем);
- ліпосомування;
- використання супердезінтегрантів;
- введення до складу ЛФ мукоадгезивних полімерів;
- отримання нано- та мікрочастинок.

Одним з найдоступніших методів, що широко використовуються, є введення до складу ЛФ ПАР, і підвищення розчинності ЛР за рахунок солюбілізації. Під терміном «солюбілізація» розуміють мимовільне проникнення низькомолекулярної речовини всередину міцел поверхнево-активної речовини або макромолекулярних клубків полімеру [9]. Цей процес також називають колоїдною або сполученою розчинністю. Молекули ПАР дифільні та здатні у розчинах утворювати міцели внаслідок зчеплення вандерваальсовими силами вуглеводневих ланцюгів. Утворюється неполярне ядро з гідрофільною оболонкою, що складається з полярних груп. За наявності у воді гідрофобних молекул вони проникають у неполярне ядро міцели.

Солюбілізація протікає в часі, її прискорюють перемішування та підвищення температури. Інтенсивне перемішування сприяє руйнуванню сольватних оболонок та швидшому проникненню лікарської речовини всередину міцели ПАР. А підвищення температури призводить до збільшення істинної розчинності ПАР у воді, прискорює дифузію та полегшує проникнення ЛР у міцели внаслідок зниження щільності упаковки міцели через тепловий рух [10, 11].

До основних факторів, що впливають на ефективність процесу солюбілізації, відносять: природу ПАР, концентрацію ПАР (має бути вищою за критичну концентрацію міцелоутворення), фізико-хімічні властивості ЛХ, наявність електролітів (введення електролітів найчастіше збільшує солюбілізацію неполярних речовин і зменшує для полярних речовин).

Під гідрофільно-ліпофільним балансом розуміють співвідношення між гідрофільними та гідрофобними групами. [12, 13] Щоб володіти солюбілізуючими властивостями, ПАР повинно мати ГЛБ понад 15. Такими властивостями володіють і успішно використовуються у фармацевтичній практиці твіні, полуксамери або ін. воскової консистенції, як полуксамери.

Одним із прикладів раціонального використання солюбілізації є виготовлення ліків із вітамінами. Так, для пероральної та парентеральної терапії використовуються солюбілізовані вітаміни А, D, Е, К. Застосування солюбілізаторів підвищує концентрацію вітамінів у крові та збільшує їх адсорбцію.

Вітаміни А і D у солюбілізованому стані з терапевтичної дії мають значні переваги перед розчинами в олії. Як солюбілізатор при отриманні водних розчинів вітамінів А, D, Е, К застосовується «Кремофор ЕL» - оксиетильована гідрогенізована рицинова олія з 40 оксіетиленовими ланками в ланцюгу, що увійшла до фармакопеї США та Європейської фармакопеї [14, 15, 16].

На графіках (рис. 1.1) видно пряму залежність між кількістю введеного солюбілізатора і кількістю вітамінів, що перейшли у водний розчин.

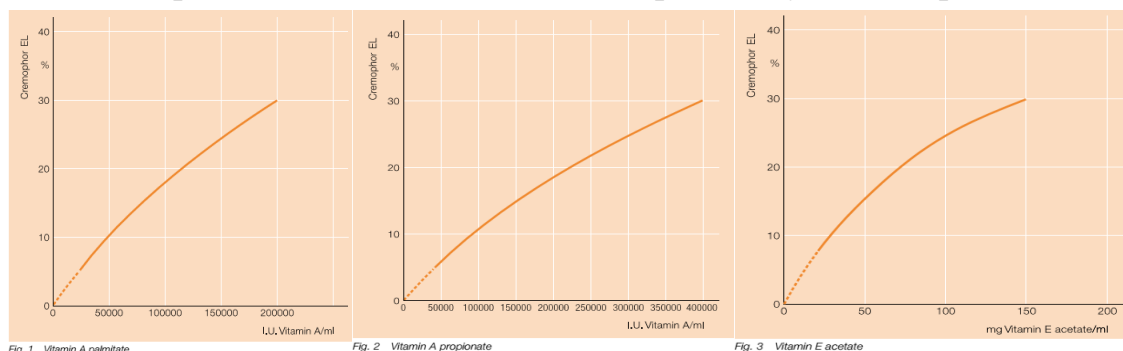


Рис. 1.1 Підвищення розчинності у воді жиророзчинних вітамінів А, Д та Е завдяки Cremophor EL

Інша група речовин, що впливають на профіль розчинення погано розчинних активних фармацевтичних субстанцій – це полуксамери – синтетичні блок–сополімери поліетиленоксиду та поліпропіленоксиду [17, 18, 19].

Як приклад можна навести дослідження компанії BASF. Як модельну речовину використовували субстанцію ібупрофену, що має дуже погану розчинність. Введення полуксамера 188 збільшило вивільнення лікарського засобу через 60 хвилин з 45 % до 100 % (рис. 1.2.) [20]. На підставі цього можна судити про високі сольобілізуючі властивості полуксамерів.

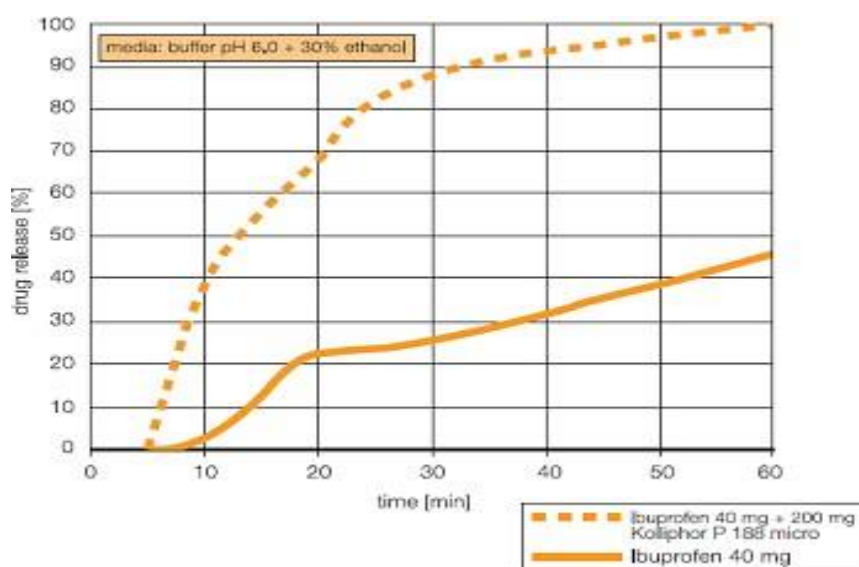


Рис. 1.2 Підвищення розчинності у воді ібупрофену у присутності Kolliphor P 188

1.2 Актуальність використання твердих желатинових капсул для інтенсифікації процесу розчинення та вивільнення біологічно активних речовин

Після таблеток капсули є наступною за поширеністю пероральною лікарською формою. Державна Фармакопея України (ДФУ) дає наступне визначення капсул – це дозована лікарська форма, що містить одну або кілька речовин різної консистенції, що діють, з додаванням або без допоміжних речовин, укладених у тверду або м'яку оболонку.

Висока популярність капсул серед виробників, споживачів та лікарів пояснюється безперечними перевагами даної лікарської форми:

- точність дозування – сучасне обладнання забезпечує високу точність заповнення капсул наповнювачем (з допуском, що не перевищує $\pm 3\%$) та мінімальні втрати;
- висока продуктивність — залежно від обладнання, методів наповнення, характеристик наповнювача та його дозування сучасні автомати дозволяють отримувати до 120 тисяч капсул на годину;
- висока біодоступність - відповідно до досліджень, що проводилися рядом вчених (Еккерт, Ліндвальд та ін.), капсули найчастіше швидше розпадаються, ніж таблетки або драже, а їх рідкий або неспресований твердий вміст швидше і легше абсорбується в шлунково-кишковому тракті;
- розширення показань до застосування - у деяких випадках капсули, як лікарська форма, допомагають виявити нові види фармакологічної активності, які не виявлялися при тій же дозі в інших лікарських формах (наприклад, групою вчених наукової лабораторії італійської фірми «Pharmagel» було встановлено, що таблетки темазепаму в дозі 20 мг виявляли транквілізуючі властивості, в той час, як ця ж доза в капсулах дає гіпнотичний ефект і дозволяє використовувати його як снодійний) [21, 22];
- висока стабільність - оболонка капсул здатна забезпечити досить високу герметичність та ізоляцію нестабільних компонентів вмісту від несприятливих факторів зовнішнього середовища (кисню повітря, прямого сонячного світла, перепадів вологості та ін.), за рахунок чого вдається уникнути необхідності використання антиоксидантів або стабілізаторів або знизити їх кількості;
- здатність коригувати — оболонка капсул також дозволяє приховати неприємний смак властивий багатьом лікарським речовинам;
- зведення до мінімуму можливості виробничих помилок - можливість застосування різних фарбувань, а також нанесення маркування, що дозволяє знизити небезпеку помилок та заміни препаратів у процесі виробництва;

- висока естетичність досягається завдяки застосуванню барвників при отриманні оболонок капсул. У зв'язку з цим цікавим є спостереження, зроблене доктором Максом Люшером зі Швейцарії, який проводив аналіз значення кольору для лікарських препаратів. Він стверджує, що хоча колір і не є об'єктивним фактором вибору медикаментів, він є важливим психологічним фактором вибору того чи іншого препарату. І на цьому ґрунтується використання додаткової терапевтичної дії кольору [23, 24].

- можливість задавати лікарським засобам певні властивості – одержання кишковорозчинних капсул, а також капсул із пролонгованим вивільненням лікарських речовин;

- легкі технологічні режими – технологічні прийоми, що використовуються в технології отримання капсул, дозволяють уникнути небажаних для багатьох лабільних речовин впливу вологи (наприклад, при вологому гранулюванні), тиску (наприклад при пресуванні таблеток);

У фармацевтичній технології існує низка класифікацій капсул. Залежно від технології отримання капсули поділяють на тверді, або двостулкові (*capsulae dure or operculate*), що складаються з корпусу і кришечки, що розділяються між собою, і на м'які (*capsulae molles*), або цілісні. М'які капсули, у свою чергу, в залежності від технології отримання, можуть бути розділені на шовні (що мають поздовжній шов спайки двох рівних половинок), з крапельною запайкою і безшовні.

М'які капсули отримали свою назву від того, що наповнювач у процесі їх виготовлення міститься ще в м'яку, еластичну оболонку, після чого капсули піддаються подальшим технологічним процесам формування, в результаті яких початкова еластичність оболонки частково, а іноді й повністю втрачається. Тверді капсули заповнюються лише після того, як попередньо пройдуть весь технологічний цикл формування і набудуть жорсткості.

За застосуванням капсули класифікують на ентеральні капсули (для застосування внутрішньо), для місцевого застосування (ректальні, вагінальні, сублінгвальні, відомі роботи зі створення капсул для жування, а також краплі,

що містять вушні та очні) [24, 25, 26]. Крім того, ентеральні капсули можна поділити за місцем вивільнення лікарського засобу на розпадаються в шлунку (більшість) і на кишковорозчинні (стійкі до дії шлункового соку, але швидко розпадаються серед тонкого кишечника). Окрему підгрупу складають капсули з пролонгованим вивільненням лікарського засобу (капсули-ретард).

Желатинові капсули розліковуються за місткістю. Існує 8 стандартних типорозмірів (Standart) твердих капсул: від №5 (найменші) до №000 (найбільші). Деякі фірми випускають додатковий дев'ятий типорозмір № 0e1 (0 elongated, тобто розмір 0 для подовженої форми капсул). Крім них за кордоном останнім часом набули поширення капсули типу Supro п'яти стандартних типорозмірів від А до Е. Середня місткість обох типів капсул наведена в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Середні місткості та маса твердих капсул Standart, Snap-Fit, Coni-Snap

Типорозмір	5	4	3	2	1	0	0e1	00	000
Середня місткість, мл	0,13	0,21	0,30	0,37	0,50	0,68	0,78	0,95	1,37
Середні місткості та маса твердих капсул типу Supro									
Типорозмір	A	B	C	D	E				
Середня місткість, мл	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21				

Тверді желатинові капсули складаються з двох циліндричних частин: корпусу з напівсферичною основою та кришечкою тієї ж форми, але більш короткою. Внутрішній діаметр кришечки фактично дорівнює зовнішньому діаметру корпусу. При з'єднанні дві частини становлять контейнер стандартних розмірів.

Існують різні варіанти з'єднання кришечки та корпусу. Так, наприкінці 60-х років провідними виробниками розпочато випуск капсул Snap-Fit [27]. Це капсули в яких є так званий «замок» з пари концентричних жолобків (один на корпусі, недалеко від краю, і один на кришечці).

Потім фірмою «Capsugel» розробили капсули Coni-Snap — з конічним краєм, завдяки якому знизилася приблизно 10 разів частота виникнення дефектів у випробуваннях по наповненню [28].

Крім того Coni-Snap з «ямочками», дана конструкція забезпечує попереднє блокування, скорочує можливість відкривання капсул під час транспортування та наповнення, зменшує кількість капсул, що відбраковуються, при наповненні на автоматах.

В інтересах безпеки хворого для запобігання можливості довільного відкривання капсул була розроблена модифікація - капсули Coni-Snap SUPRO [29] (розміри від А до Е). Це також двосекційна капсула, але із кришечкою, що закриває майже весь корпус. Їх практично неможливо відкрити, не зашкодивши. Крім того, вона має деякі переваги, такі як: простота наповнення внаслідок більшого діаметру, можливість економити блистерний матеріал упаковки (рис.1.3).



Рис. 1.3 Види твердих желатинових капсул

М'які желатинові капсули можуть відрізнятися за місткістю, хоча чіткої стандартизації, на відміну від твердих капсул, не існує. Шовні м'які капсули можуть містити до 7,5 мл.

На відміну від м'яких безшовних капсул, що мають строго сферичну форму, шовні капсули можуть відрізнятися формою і бувають сферичними (*round*), довгастими (*oblong*), овальними (*oval*), у вигляді ректальних супозиторіїв (*suppositories*) і тубатин (*tubes*). При необхідності можна виготовляти м'які шовні капсули та інші форми (рис.1.4).

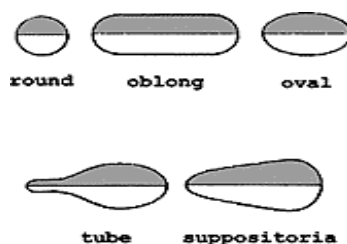


Рис. 1.4 Види м'яких желатинових капсул

До 80-х років XX століття тверді капсули дозували в основному порошки і гранули, в XXI столітті тверді капсули наповнюються і іншими лікарськими формами (рис.1.5): таблетками, капсулами менших розмірів, мікрокапсулами, пелетами, ліпофільними в'язкими рідинами, пастами [30. 31].



Рис. 1.5 Можливі варіанти наповнення капсул

Найпоширенішим матеріалом для отримання капсул є желатин, що є продуктом гідролізу колагену, що містить сировини, що є відходами підприємств харчової промисловості: м'ясо- і рибокмбінатів.

Желатин, будучи сировиною тваринного походження, має обмеження у використанні для певних категорій споживачів таких, як вегетаріанці, а також релігійні чи етнічні групи (євреї, мусульмани, індуїсти тощо), які дотримуються дієтичних законів, що забороняють використання. Вегетаріанські капсули застосовні для представників усіх релігійних конфесій, культурних традицій та дієтичних уподобань. Вони не містять генномодифікованих продуктів і мають Халяльний та Кашерний сертифікати [32, 33].

Крім того, до недоліків желатину відносять і його здатність до зшивання при взаємодії з альдегідними групами, що спричиняє погіршення профілю розчинення капсульованих фармацевтичних субстанцій. Додатковими проблемами можуть стати труднощі забезпечення неінтенсивного забарвлення прозорих капсул внаслідок накладання кольорів фарбника та желатину та дорожнеча желатину високої якості. В даний час як альтернативні матеріали для виробництва капсул найчастіше використовується гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ).

Гіпромелозу отримують синтетичною модифікацією целюлози та вважають безпечною для споживання людиною [34]. Вона практично не

розчинна в гарячій воді, в ацетоні, безводному етиловому спирті і в хлороформі, але розчиняється в холодній воді з утворенням колоїдного розчину і демонструє оборотне температурне гелювання (рис. 1.6). Модифікація молекули ГПМЦ метокси- та гідроксипропоксигрупами дозволяє отримати продукти з варіаціями багатьох властивостей, наприклад, температури гелювання, в'язкості, еластичності, гідратації. Це дає можливість створення продуктів з модифікованим вивільненням та з підвищеною стійкістю до умов зберігання та механічної обробки.

ГПМЦ широко використовується у фармацевтичній промисловості як покриття на таблетки та основ для в'язко-пластичних форм: гелів та кремів. ГПМЦ добре сумісна з відомими допоміжними речовинами і має подібні до желатину властивості.



Рис. 1.6 Види ГПМЦ капсул

Маркетингова перевага полягає в тому, що ГПМЦ відповідає дієтичним та культурним потребам усіх пацієнтів. Відповідає запитам виробництва – капсули можуть бути виготовлені та заповнені на існуючому устаткуванні. Характеризується доведеними відомостями про безпеку та дозволена до фармацевтичного застосування. Крім того, забезпечує покращення характеристик капсул, їх міцності, захисту від вологості від мікробної контамінації, високу сумісність із продуктами [35, 36, 37].

Висновки до розділу 1

1. Аналіз наукових публікацій показав, що імбир лікарський має широкий спектр фармакологічної дії за рахунок вмісту різних груп БАВ. Основними діючими речовинами імбиру лікарського є гінгероли, шогооли та ефірна олія, до складу якої входять сесквітерпени (зінгібери, куркумени). Доведено виражений протиблювотний ефект імбиру. Крім того, він має протизапальну та знеболювальну дію, порівнянну з нестероїдними протизапальними препаратами за відсутності ульцерогенного ефекту та виявляючи гепатопротекторну дію.

2. Наведено огляд основних методів підвищення розчинності погано розчинних фармацевтичних субстанцій, до яких відноситься сухий екстракт імбиру аптечного кореневищ.

3. Показані переваги лікарської форми «капсули» як ЛФ для швидкої доставки лікарських речовин.

РОЗДІЛ II

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Об'єкти дослідження

2.1.1 Характеристика лікарської рослинної сировини

Сухий екстракт імбиру аптечного кореневищ

Об'єктом дослідження є стандартизований сухий екстракт імбиру аптечного кореневищ (CEIAK) з 5 % вмістом гінгеролів виробництва французької компанії Naturex S.A.

Органолептичні характеристики екстракту

Субстанція CEIAK є порошком світло-коричневого кольору (рис. 2.1) з вираженим характерним запахом і гострим смаком.



Рис. 2.1 Зовнішній вигляд сухого екстракту імбиру аптечного кореневищ CEIAK був отриманий з використанням в якості екстрагенту етилацетату з кореневищ імбиру аптечного кореневищ та висушений розпилювальним способом. При цьому відношення сировини, що екстрагується, до отриманого чистого екстракту становить 5:1.

Склад екстракту: екстракт імбиру аптечного кореневищ (33-43 %), модифікований крохмаль (E1450) (40-50 %), мальтодекстрин (10-20 %), оксид кремнію (E551) (1-3 %).

Показники якості сухого екстракту імбиру відповідно до специфікації:

- вміст гінгеролів – не менше 5 %;

- сухий залишок – не менше 95 %;
- розмір частинок: частинок, що проходять через сито з діаметром отворів 0,84 мм (20 меш) – не менше 100 % та частинок, що проходять через сито з діаметром отворів 0,42 мм (40 меш) – не менше 75 %;
- насипна маса – не менше 0,4 г/мл;
- важкі метали – відповідає вимогам ДФУ;
- залишковий вміст етилацетату – не більше 0,05 %.

2.1.2 Характеристика допоміжних речовин

Solutab®

Виробник: BLANVER, Бразилія.

Опис: поперечно-зшита карбоксиметилцелюлоза. Середній розмір часток – 60 мкм. Прискорює розчинення пігулок, гранул, капсул.

Застосування: як дезінтегрант при сухому або вологому гранулюванні та прямому пресуванні. Оптимальним є використання Solutab у рецептурі у кількості 0,5–5 % [36].

Lycatab® C

Виробник Roquette, Франція.

Опис: частково прежелатинізований кукурудзяний крохмаль. Є білим або практично білим порошком без запаху з високим показником сипкості. У холодній воді диспергується та частково розчиняється. Має високу сумісність із желатином. Розмір часток – 100 мкм.

Застосування: універсальний наповнювач, розпушувач для твердих желатинових капсул, сполучна розпушувач для прямого пресування, сполучна для вологої грануляції. Також використовується для підвищення сипкості порошкових сумішей [35].

Kollidon® 25

Виробник: BASF, Німеччина.

Опис: Розчинний полівінілпіролідон. Розчинні марки відрізняються гарною розчинністю в різних розчинниках, що склеює, що зв'язує, здатністю, що загущає, спорідненістю з гідрофільними і гідрофобними поверхнями, здатністю утворювати плівкові покриття і комплекси з речовинами. Марка Kollidon 25 має середні швидкості розчинення, що склеює, комплексоутворюючі здібності.

Застосування: у виробництві таблеток (вологе та сухе гранулювання, пряме пресування), нанесення плівкових оболонок на таблетки, гранули, пелети та тверді желатинові капсули [28].

Kolliphor® P 188

Виробник: BASF, Німеччина.

Опис: синтетичний сополімер етиленоксиду та пропіленоксиду (полоксамер). Білий крупнозернистий порошок воскової консистенції [26]. Застосування: як зволожуючий агент, як емульгатор і солубілізатор. Підходить для підготовки твердих дисперсій та покращення розчинності, поглинання та біодоступності низькорозчинних АФІ у твердих пероральних лікарських форм. Відповідні лікарські форми зазвичай обробляються за допомогою плавлення або грануляції. Крім того, також може виступати як со-емульгатор в кремах і емульсіях [25].

Aerosil® 200

Виробник: Degussa, Німеччина

Опис: гідрофільний оксид пірогенний кремнію з площею поверхні 200 м²/г.

Застосування: для поліпшення сипучості та запобігання злежуванню порошкоподібних матеріалів; регулювання реології та тиксотропії рідких систем, сполучних, полімерів та ін [20].

Syloid® 244 FP

Виробник: Grace Davison Discovery Sciences, Німеччина

Опис: аморфний мікронізований багатофункціональний пористий силікагель із площею поверхні 300 м²/г.

Застосування: для покращення сипкості та гомогенності суміші, збільшення твердості таблетки при меншому зусиллі стиснення; діє як антистатик та знижує втрати АФІ; зменшує крихкість та злипання; зменшує кількість пилу [20].

Vivastar® P 1000 / 3500 / 5000

Виробник: JRS PHARMA GmbH & Co. KG

Опис: натрію крохмаль гліколят. Білий або майже білий, дуже сипучий гігроскопічний порошок. Супердезінтегрант з високою швидкістю та ступенем набухання. Число, що стоїть після назви продукту, позначає в'язкість 2 % водного розчину (мПа·с).

Застосування: широко використовується у виробництві фармацевтичних препаратів як дезінтегрант у складі капсул та таблеток. Він зазвичай використовується для прямого пресування або у вологій грануляції. При розробці рецептури лікарського засобу використовується концентрація в діапазоні від 2 % до 8 %. Оптимальна концентрація становить близько 4 %.

2.2 Методи дослідження

При виконанні роботи були використані сучасні фармакотехнологічні та фізико-хімічні методи досліджень, які дозволяють оцінювати використані зразки вихідних речовин і готових лікарських форм. Для проведення контролю якості зразків розроблених лікарських препаратів дотримувалися рекомендацій і методик для сухого екстракту, капсульованих лікарських форм, наведених у ДФУ, 2-е вид., доп. 2, ст. 131–135 [38] та екстрактів, наведених у ДФУ, 2-е вид., доп. 1, ст.113–115 [39].

2.2.1 Фармакотехнологічні методи досліджень капсул з сухим екстрактом імбиру аптечного кореневищ

Методи визначення технологічних характеристик сухого екстракту імбиру, порошоків та гранулятів

Визначення фракційного складу порошоків та гранул проводили відповідно до фармакопейної статті «Ситовий аналіз» на установці для ситового аналізу ERWEKA PSS, Німеччина.

Точну наважку матеріалу розділяли на фракції шляхом просіювання через набір послідовно зібраних сит з розмірами отворів: 2 мм, 1,25 мм, 710 і 315 мкм.

Наважку поміщали на верхнє найбільше сито і весь комплект струшували вручну протягом 5 хвилин. Потім сита знімали одне за одним, матеріал, що залишився на кожному ситі, окремо зважували. Потім знаходили відсотковий вміст кожної фракції від загальної маси навішування. Просіювання закінчене, якщо при додатковому струшуванні кількість матеріалу, що проходить крізь сито протягом 1 хвилини, складе масою менше 1 % матеріалу, що залишився на ситі.

Визначення насипної маси порошоків та гранул проводили на тестері для визначення насипної густини «SVM 121» фірми ERWEKA GmbH, Німеччина.

При проведенні аналізу зважували навішування матеріалу з точністю 0,001 г і засипали в скляний мірний циліндр місткістю 25 мл. Встановлювали амплітуду коливань 3 мм та частоту 150 коливань на хвилину. Через 5 хвилин прилад вимикали.

Насипну масу розраховували за такою формулою:

$$\rho = \frac{m}{v}$$

де ρ – насипна щільність до або після утряски, г/см³;

m – маса матеріалу, г;

V – об'єм порошку в циліндрі до або після утряски, см^3 .

Визначення сипучості та кута природного укосу порошоків та гранул здійснювали на тестері сипучості ERWEKA GTB, Німеччина. Точну наважку порошку або грануляту, близько 100 г., насипали у вирву приладу, діаметр сопла 10 мм, визначали час закінчення навішування. Кут природного укосу встановлюється у приладі за допомогою лазерного сенсора.

Індекси Хауснера та Карра [36].

На підставі значень насипної щільності розраховують індекс Хауснера та індекс Карра, за величинами яких оцінюють сипкість та стисливість.

Формули розрахунку індексів:

$$\begin{aligned} \text{індекс Хауснера (H)} \quad H &\equiv \frac{p_y}{p}; \\ \text{індекс Карра (J)} \quad J &= \frac{100 \cdot (p_y - p)}{p_y}, \end{aligned}$$

де, P_y – насипна маса після ущільнення,

p – насипна маса.

Визначення вмісту вологи

Вміст вмісту визначали за допомогою лабораторного приладу AND MS-70 Moisture Analyzer. Температура висушування – 105°C . Точність визначення – 0,01 % / хв.

Визначення гігроскопічності

Точну навішування порошку поміщали в сухий бюкс, закривали кришкою і зважували з точністю до 0,0001 р. Відкритий бюкс переміщали в ексикатор, на дно якого заливали попередньо насичений розчин NH_4NO_3 і витримували в термостаті при температурі $25 \pm 2^\circ \text{C}$. Відносна вологість становила 75 %. Через рівні проміжки часу бюкс зважували, і на підставі отриманих результатів розраховували вміст вологи зразка порошку.

2.2.2 Фітохімічні методи дослідження

Спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимій ділянці спектру

Для кількісної оцінки вивільнення діючих речовин із капсул сухого

екстракту імбиру аптечного кореневищ використовували метод спектрофотометрії в ультрафіолетовій (УФ) та видимій області спектру. Концентрацію розчинів проб визначали за калібрувальними графіками, побудованими із серії розведень. Як розчинники використовували фосфатний буферний розчин рН 7,5. Оптичну густину визначали при довжині хвилі 280 нм [39].

Визначення проводилося на спектрофотометрах Analytik Jena Specord 250»

Визначення суми дубильних речовин CEIAK

Визначення вмісту суми дубильних речовин проводили методами зворотної перманганатометрії (метод 1) та потенціометричним титруванням (метод 2).

Підготовка проби. Близько 2 г (точна наважка) зразка поміщали в конічну колбу об'ємом 500 мл, заливали 250 мл водою очищеною і потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хв при періодичному помішуванні. 100 мл охолодженої рідини проціджували в конічну колбу об'ємом 250 мл.

Метод 1. Зворотна перманганатометрія

Відбирали піпеткою 25 мл отриманого вилучення, переносили в конічну колбу об'ємом 750 мл, додавали 500 мл очищеної води, 25 мл розчину індігосульфату і при постійному перемішуванні титрували розчином перманганату калію (0,02 моль/л) до золотисто-жовтого фарбування. Паралельно проводять контрольний досвід. 1 мл розчину перманганату калію (0,02 моль/л) відповідає 0,004157 г дубильних речовин (у перерахуванні на танін).

Метод 2. Потенціометричне титрування проводили на приладі Іономер універсальний ЕВ – 74. Як електрод порівняння використовували – хлорсрібний, індикаторного електрода – платиновий.

Відбирали 2,5 мл отриманого вилучення, поміщали у склянку, додавали 50 мл води та титрували перманганатом калію (0,002 моль/л). 1 мл розчину

перманганату калію (0,002 моль/л) відповідає 0,0004157 г дубильних речовин (у перерахуванні на танін).

Ідентифікація фенольних сполук методом тонкошарової хроматографії (ТШХ)

До точної наважки (0,5 г) екстракту додають 5 мл метанолу, перемішують протягом 15 хвилин і фільтрують. Як розчин порівняння використовують суміш 10 мкл цитралю і 10 мг резорцину в 10 мл метанолу (розчин готують безпосередньо перед використанням). Як нерухому фазу використовують пластини «Silufol». На лінію старту пластин наносять по 10 мкл досліджуваного розчину і розчину порівняння у вигляді смуг і хроматографують висхідним способом ненасиченої камери в системі розчинників гексан - ефір (40:60). Довжина пробігу фронту розчинників 13 см. Пластину висушують на повітрі та обприскують 1 % розчином ваніліну в концентрованій сірчаній кислоті.

Визначення суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол методом зворотної броматометрії

Близько 0,1000 г сухого екстракту (точна наважка) поміщають у конічну колбу об'ємом 50 мл, додають 10 мл метанолу, ретельно перемішують, фільтрують. Колбу та фільтр промивають 10 мл метанолу. Фільтрат та промивні води об'єднують у конічну колбу об'ємом 150 мл. До отриманого розчину додають 20 мл 0,1 н розчину калію бромату, 5 мл 10 % розчину калію броміду, 5 мл 50 % розчину сірчаної кислоти, перемішують, накривають годинниковим склом і залишають на 15 хвилин. Потім до суміші додають 10 мл 10% розчину йодиду калію, суміш сильно збовтують, накривають годинниковим склом і залишають на 10 хвилин в темному місці. Після цього додають 4-5 мл хлороформу і титрують йод, що виділився 0,1М розчином натрію тіосульфату до знебарвлення хлороформного шару.

2.2.3 Статистичний аналіз результатів дослідження

Статистичний аналіз отриманих результатів фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних і біологічних досліджень проводили відповідно до методик, наведених у ДФУ 2.0 (п. 5.3, ст. 840–854). з використанням програми Statistica 8.0 [40].

Висновки до розділу 2

1. Наведено короткий опис об'єктів досліджень: лікарської рослинної сировини сухого екстракту імбиру аптечного кореневища); допоміжних речовин, що були використанні в розробці лікарського засобу.

2. Опрацьовано методики експериментальних досліджень, а саме фізичних і фізико–хімічних, фармакотехнологічних і статистичних, які дозволили об'єктивно оцінити властивості ЛЗ для внутрішнього застосування під час розробки їх складу і технології.

РОЗДІЛ III

РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ КАПСУЛ З СУХИМ ЕКСТРАКТОМ ІМБИРУ АПТЕЧНОГО КОРЕНЕВИЩ

3.1 Вивчення можливості застосування солюбілізаторів для підвищення розчинності сухого екстракту імбиру аптечного кореневищ

Для підвищення розчинності екстракту в роботі використовували солюбілізатори: розчинний полівінілпіролідон Kollidon 25, матричний полімер, що складається з поліетиленгліколю 6000, вінілкапролактаму та вінілацетату Soluplus®, синтетичний сополімер етиленоксиду та пропіленоксиду 8 (полоксамер) Kolliphor® P 188.

За літературними даними розчинні марки коллідону здатні покращувати розчинність фармацевтичних субстанцій у воді за рахунок утворення розчинних у воді комплексів та солюбілізації [20, 27].

Синтетичний сополімер етиленоксиду та пропіленоксиду (полоксамер) Kolliphor® P 188 застосовується у фармацевтичній технології як зволожуючий агент, як емульгатор та солюбілізатор. Kolliphor® P188 рекомендується для підготовки твердих дисперсій та покращення розчинності малорозчинних активних субстанцій у твердих пероральних лікарських формах [35].

Soluplus® являє собою матричний полімер, що складається з поліетиленгліколю 6000, вінілкапролактаму та вінілацетату. Розроблений для солюбілізації погано розчинних фармацевтичних субстанцій та підходить для екструзії гарячого розплаву. Однак, за даними компанії BASF, його можна також застосовувати у звичайних процесах для використання його солюбілізаційних властивостей [26].

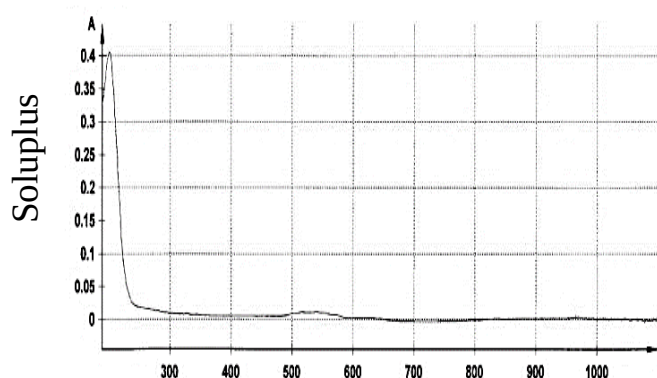
Розчини сухого екстракту імбиру аптечного кореневищ (CEIAK) та допоміжних речовин солюбілізаторів у фосфатному буфері з pH 7,5

отримували у різних співвідношеннях перемішуванням на магнітній мішалці протягом 1, 6 та 12 годин.

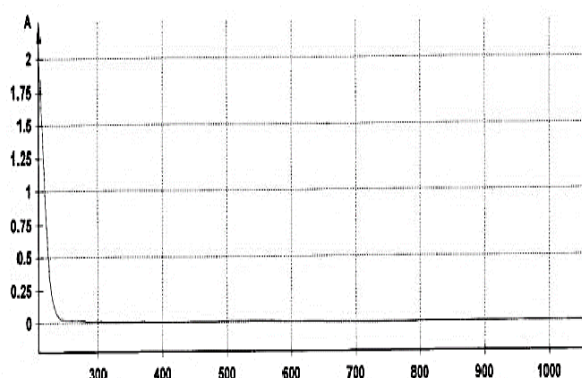
Кількість екстракту, що розчинився, визначали прямою спектрофотометрією на спектрофотометрі Analytik Jena «Specord 250» в кюветі товщиною шару 1 см при довжині хвилі 280 ± 2 нм.

Щоб переконатися у відсутності поглинання у розчинів солубілізаторів у діапазоні довжин хвиль 230–290 нм і тим самим виключити помилку при подальшому спектрофотометричному визначенні фенольних сполук у досліджуваних лікарській формі, були зняті спектри розчинів вибраних допоміжних речовин у розчині 0,1 Н та фосфатному буферному розчині рН 7,5 (рис. 3.1–3.6).

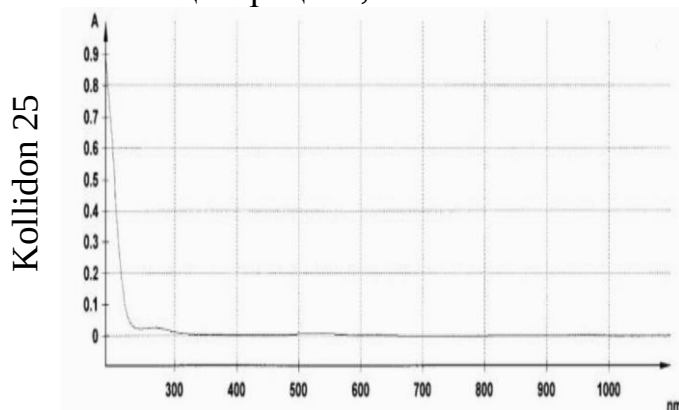
Розчин 0,1 Н хлористоводневої
кислоти рН 1,0



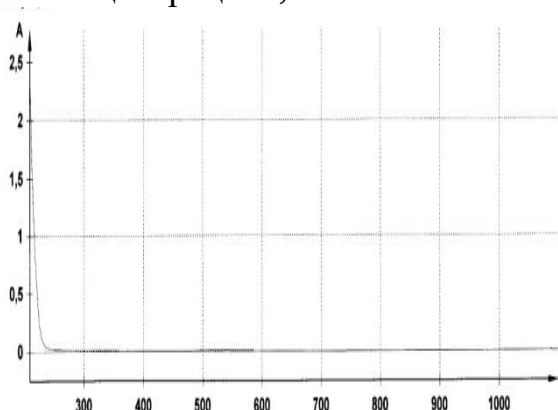
Фосфатний буферний розчин рН7,5



Концентрація $1,02 \cdot 10^{-3}$ г/мл



Концентрація $1,016 \cdot 10^{-4}$ г/мл



Концентрація $1,016 \cdot 10^{-3}$ г/мл

Концентрація $1,026 \cdot 10^{-4}$ г/мл

Kolliphor P 188

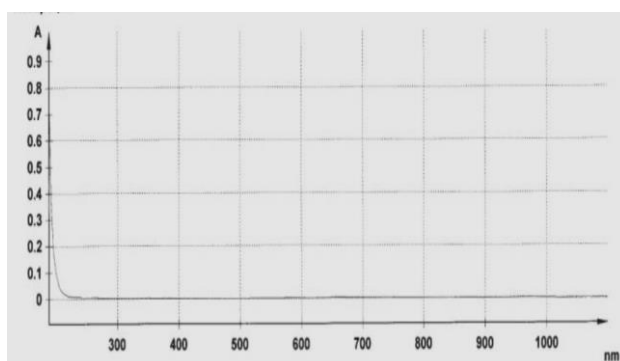
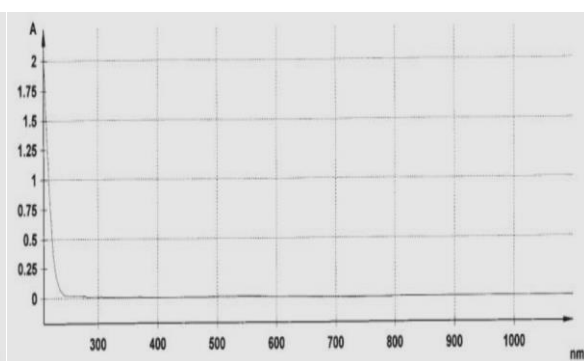
Концентрація $1,008 \cdot 10^{-3}$ г/млКонцентрація $1,016 \cdot 10^{-4}$ г/мл

Рис. 3.1–3.6 Спектри поглинання розчинів солюбілізаторів

Як видно з даних, представлених на рис. 3.1–3.6, встановлено відсутність адсорбції розчинами допоміжних речовин, що вказує на те, що ці речовини не впливають на фізико-хімічні властивості препарату, що досліджується.

Експериментальні результати вивчення впливу солюбілізаторів на розчинність сухого екстракту імбиру аптечного кореневищ у фосфатному буфері з рН 7,5 наведено на рис. 3.7–3.9.

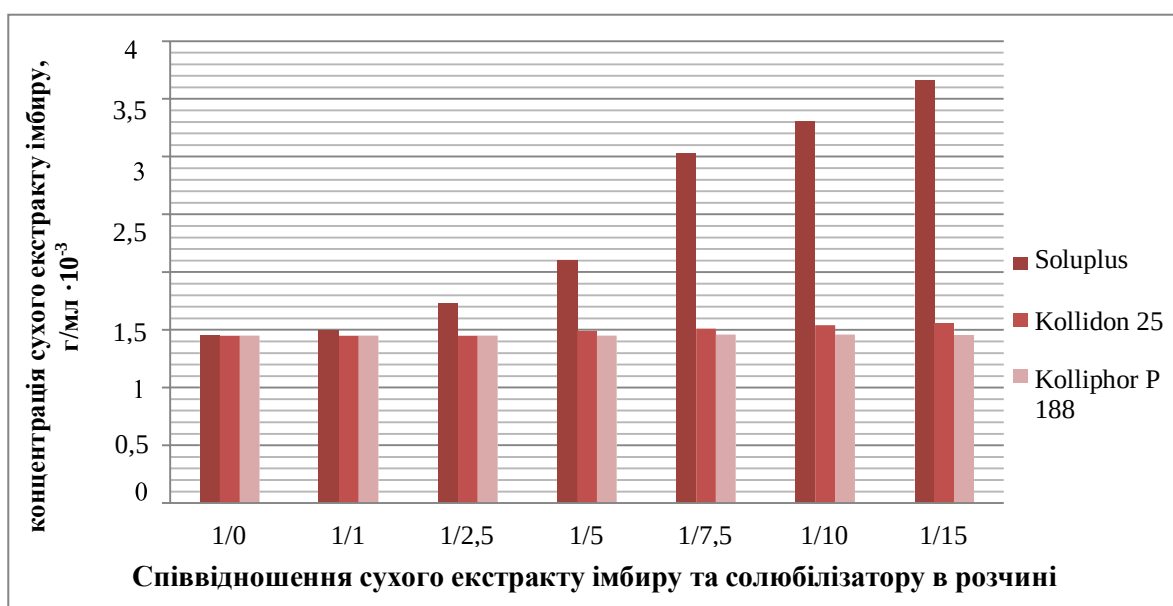


Рис. 3.7 Залежність розчинності біологічно активних сполук СЕІАК у фосфатному буфері з рН 7,5 від кількості солюбілізаторів при розчиненні протягом 1 години

Беручи до уваги припущення про можливе протікання процесу солюбілізації протягом певного часу, концентрацію сухого екстракту імбиру

аптечного кореневищ, що розчинився, визначали через 1 годину, 6 годин і 12 годин від початку експерименту.

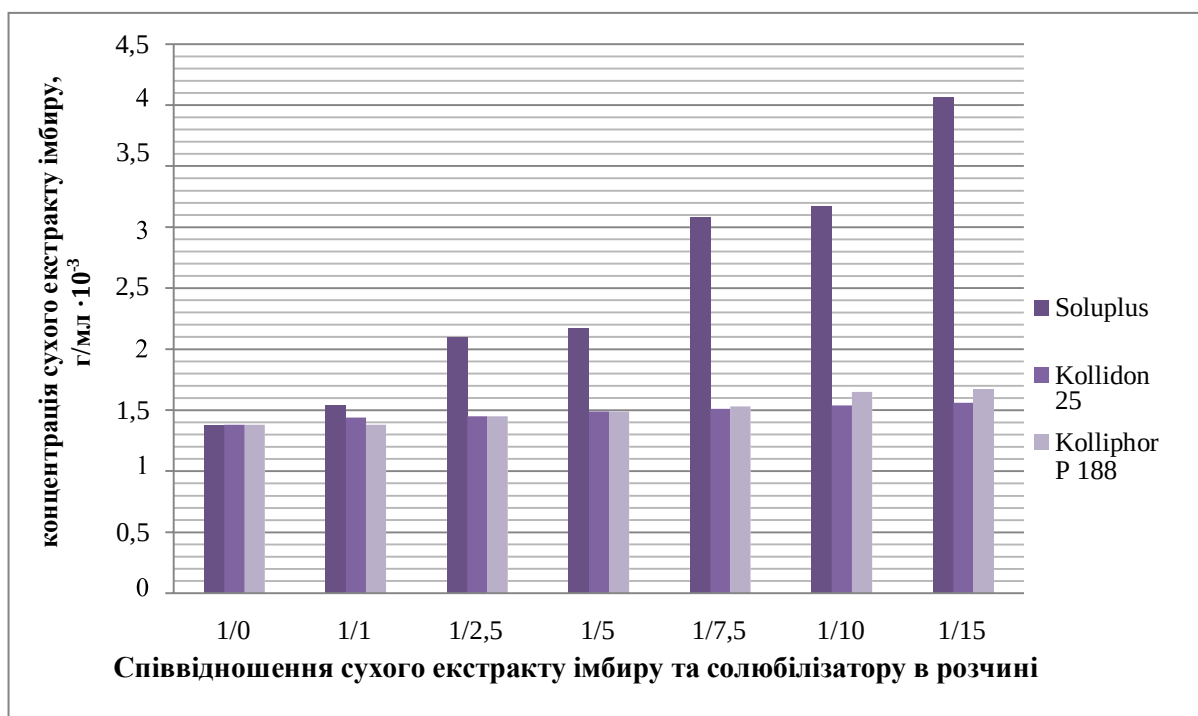


Рис. 3.8 Залежність розчинності біологічно активних сполук СЕІАК у фосфатному буфері з рН 7,5 від кількості солюбілізаторів при розчиненні протягом 6 години

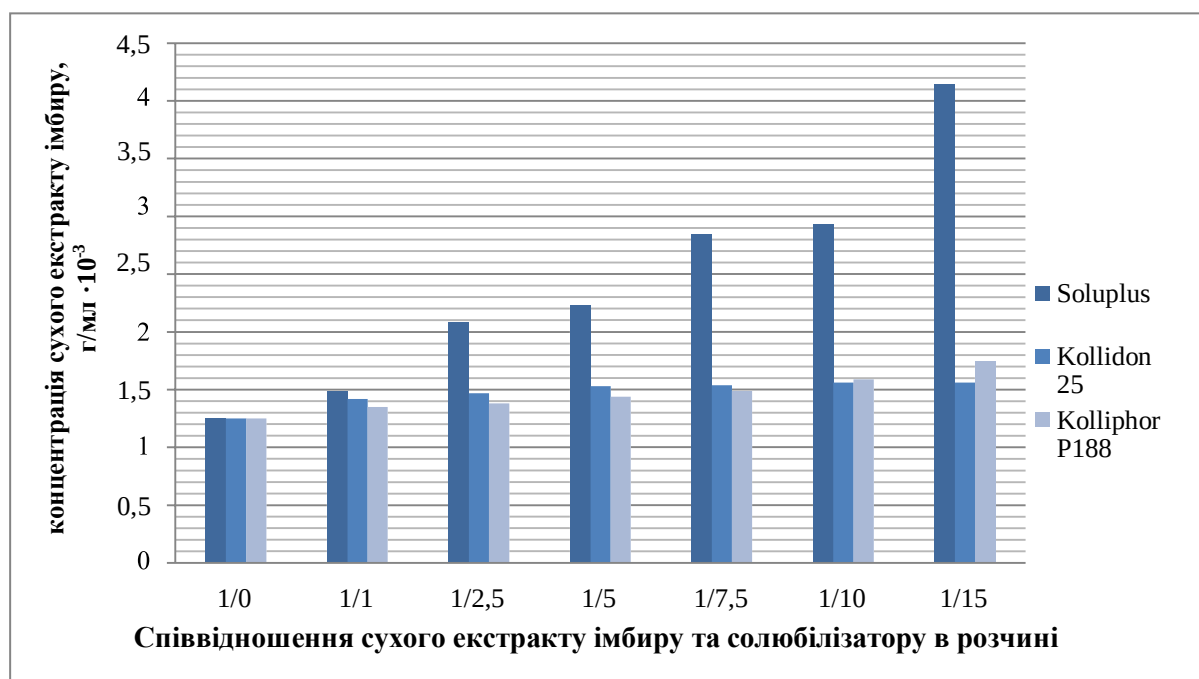


Рис. 3.9 Залежність розчинності біологічно активних сполук СЕІАК у фосфатному буфері з рН 7,5 від кількості солюбілізаторів при розчиненні протягом 12 години

Показано, що Kollidon 25 Kolliphor® P 188 практично не впливають на розчинність екстракту на початкових етапах експерименту. Найкращі результати цих речовин показали при великому масовому співвідношенні CEIAK:солубілізатор рівному 1:15. Протягом 12 годин експерименту розчинність CEIAK підвищувалася повільно, досягнувши $125,4 \pm 2,8$ % для сумішей з Kollidon 25 та $139,2 \pm 3,3$ % для Kolliphor® P 188.

Soluplus показав більш високу солубілізуючу здатність. Вже через 1 годину при співвідношенні CEIAK:солубілізатор рівному 1:2,5 розчинність екстракту збільшилася до $119,31 \pm 3,2$ % і досягла $166,4 \pm 3,7$ % протягом 12 годин. При максимальному співвідношенні CEIAK:солубілізатор рівному 1:15 ці цифри склали $252,41 \pm 2,5$ % та $331,2 \pm 4,0$ % відповідно.

Криві розчинності CEIAK у присутності вивчених допоміжних речовин мали однаковий характер, що видно з даних рисунків 3.10–3.12. У всіх випадках розчинність зростала в міру збільшення частки солубілізатора і збільшення тривалості перемішування розчину. Це демонструють діаграми, наведені на рисунках 3.10–3.12.

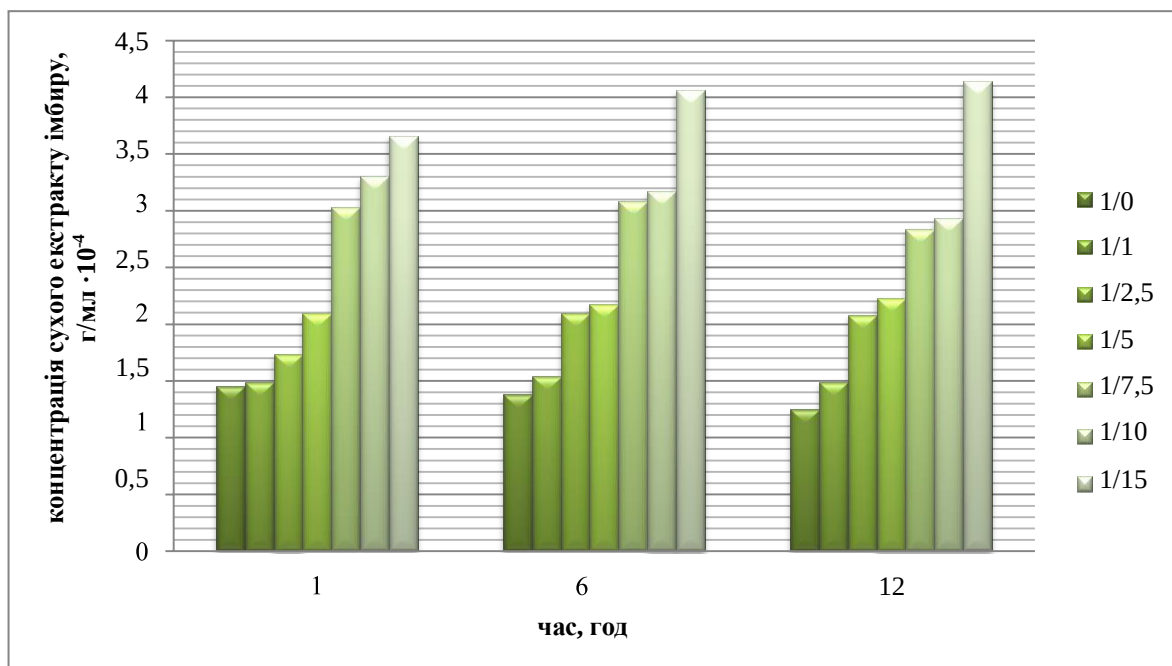


Рис. 3.10 Залежність розчинності сухого екстракту імбиру при різних співвідношеннях сухого екстракту та солубілізатора Soluplus у розчині від часу

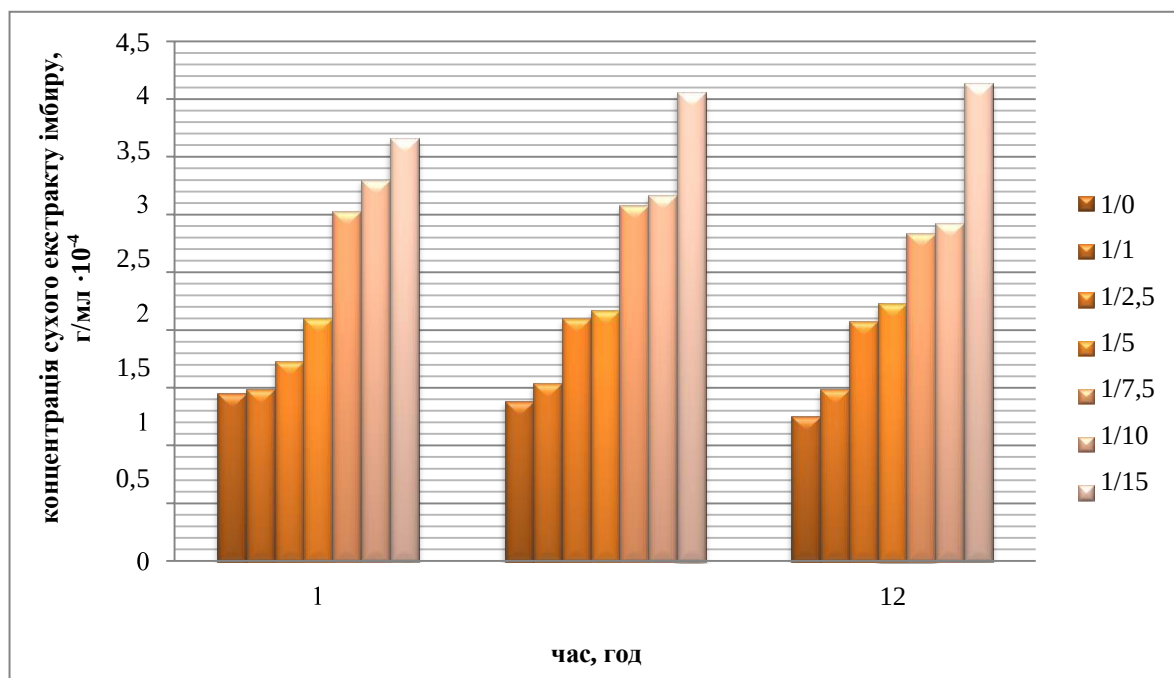


Рис. 3.11 Залежність розчинності сухого екстракту імбиру при різних співвідношеннях сухого екстракту та солюбілізатора Kollidon 25 у розчині від часу

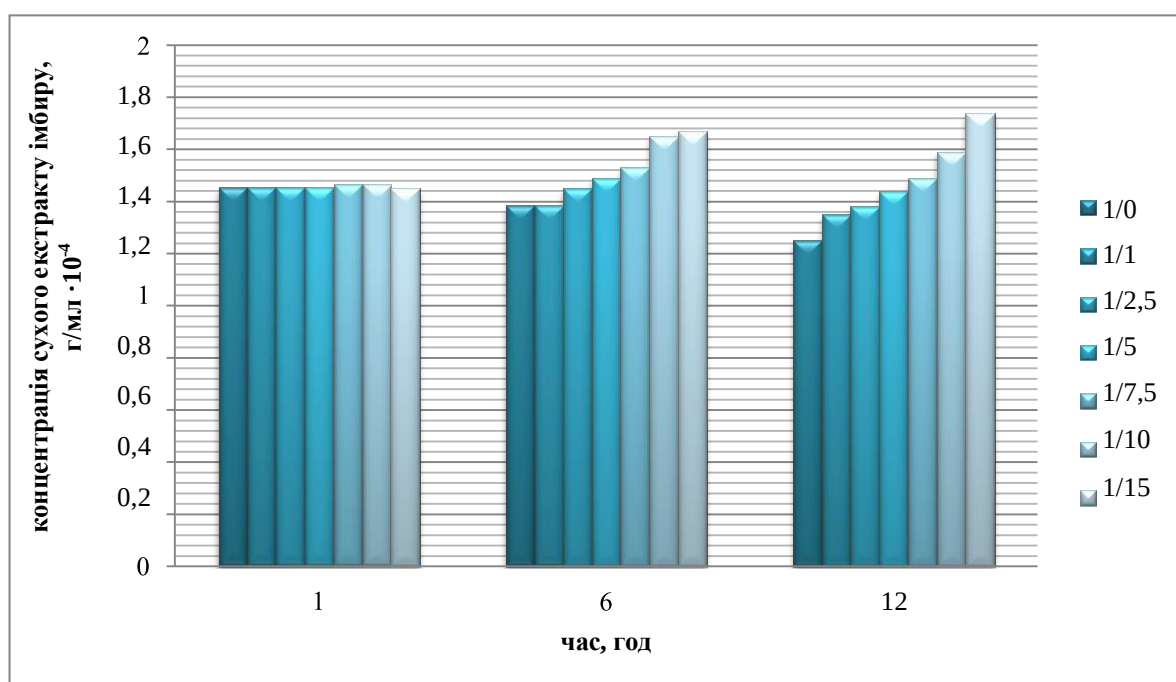


Рис. 3.12 Залежність розчинності сухого екстракту імбиру при різних співвідношеннях сухого екстракту та солюбілізатора Kolliphor P 188 у розчині від часу

На підставі отриманих результатів найбільш перспективним для подальших досліджень з розробки лікарської форми сухого екстракту імбиру аптечного кореневищ слід вважати Soluplus®, оскільки в ряді вивчених

допоміжних речовин його солюбілізуєча здатність вища при найменшому масовому співвідношенні сухого екстракту імбиру аптечного кореневищ та допоміжної речовини.

3.2. Розробка складу та технології капсул із сухим екстрактом імбиру аптечного кореневищ

Як показано в попередніх дослідженнях ас. Коноваленко І. С. та здобувачки вищої освіти Раззуваєвої А. сухий екстракт імбиру аптечного кореневищ має незадовільними технологічними характеристиками, у зв'язку з цим для отримання капсул необхідно попередньо провести гранулювання сухого екстракту імбиру аптечного кореневищ.

У першому етапі дослідження вивчали можливість застосування низки гранулюючих агентів. Була вивчена можливість застосування в якості зволожувача такі речовини: води очищеної, 1 % водний розчин Lycatab C, 1 % водний розчин Kollidon 30, етиловий спирт 95 %. Критеріями вибору гранулюючого агента служили: здатність до змочування суміші, що гранулюється, зовнішній вигляд отриманих гранулятів та їх фракційний склад (табл. 3.1). В якості модельної суміші використовували суміш сухого екстракту імбиру аптечного кореневищ та солюбілізатора Soluplus® 2/1.

Таблиця 3.1

Змочуваність модельної суміші із сухими екстрактом імбиру аптечного кореневищ різними зволожувачами

Гранулюючий агент	Світлина	Крайовий кут змочування
1	2	3
Вода очищена		$86 \pm 4^{\circ}$

Продовж. табл. 3.1

1	2	3
1 % водний розчин Lycatab C		$110 \pm 5^\circ$
1 % водний розчин Kollidon 30		$92 \pm 4^\circ$
Спирт етиловий 95 %		$38 \pm 3^\circ$

Крайовий кут змочування порошку субстанції CEIAK різними зволожувачами визначали в перші 3 секунди дотику краплі рідини до поверхні порошку, оскільки краплі потім розтікалися. Спирт етиловий 95 % змочує порошок дуже швидко та досить рівномірно.

Усі грануляти отримували методом вологого гранулювання. Застосування даного методу гранулювання дозволяє зменшити несприятливу дію води на лікарські та допоміжні речовини та, відповідно, тривалого теплового впливу при сушінні. Даний метод гранулювання дозволяє мінімізувати кількість зволожувача і отримати однорідний за гранулометричним складом гранулят, що вимагає мінімального часу та температури сушіння, без необхідності повторного гранулювання [40, 41, 42]. Гранулюючої рідини при використанні даного методу потрібно від 1 до 8 %.

Для модифікації процесу гранулювання СЕІАК вводили допоміжні речовини в сухому вигляді і проводили наступне дозоване зволоження суміші тонкою гранулюючою рідиною шляхом розпиленням при постійному перемішуванні. При цьому утворюються гранули, які є агломератами частинок порошку, що схематично зображено на рисунку 3.13.

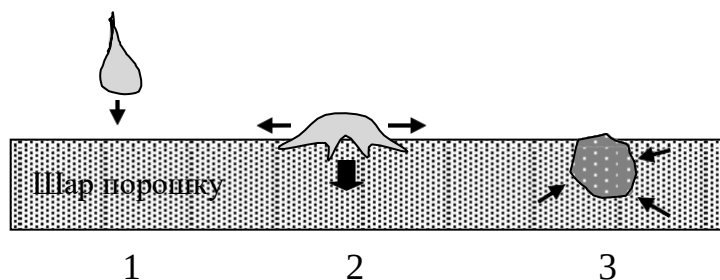


Рис. 3.13. Схема утворення гранул

Процес вологого гранулювання складається з наступних стадій: зволожуючий агент у вигляді крапель потрапляє на шар порошку, що гранулюється (1), потім під впливом капілярних сил волога поширюється на всі боки, заповнюючи пори між окремими частинками (2) та утворюючи рідкофазні місточки. Через невеликий об'єм та високу дисперсність крапель, волога розподіляється в обмеженому просторі, визначаючи розміри агломератів, а в подальшому – гранул (3). Утворення агломератів обумовлено впливом капілярно-адсорбційних сил зчеплення між частинками. Надалі в процесі формування окремих гранул відбувається їхнє ущільнення, агломерація, руйнування, стирання і т.д. [42]

Гранули отримували на універсальному настільному грануляційному змішувачі зі змінними робочими резервуарами Glatt TMG, Glatt GmbH, Binzen, Німеччина, при наступних режимів: швидкість ротора 500 об/хв, швидкість чопера 300–3000 об/хв, час гранулювання. Отримані гранули калібрували через сито з осередками 1,25 мм. Грануляти сушили у сушильній шафі при температурі 48 ± 5 °С. Гранулюючого агенту додавали $5 \pm 0,5$ % від загальної маси суміші лікарських та допоміжних речовин.

Зовнішній вигляд і фракційний склад гранулятів, отриманих з

використанням очищеної води, 1 % водного розчину Luscatab C, 1 % водного розчину Kollidon 30, спирту етилового 95 %, наведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Характеристика гранулятів, отриманих за допомогою різних зволожувачів

Гранулюючий агент	Фракційний склад		Зовнішній вигляд грануляту
Luscatab C розчин 1 %	Більше 2 мм 1,25мм–2 мм 315 мкм–1,25 мм Менше 315 мкм	85,1 % 12,5 % 2,2 % 0,2 %	
Kollidon 30 розчин 1 %	Більше 2 мм 1,25мм–2 мм 315 мкм–1,25 мм Менше 315 мкм	10,3 % 39,7 % 35,9 % 14,1 %	
Спирт етиловий 95 %	Більше 2 мм 1,25мм–2 мм 315 мкм–1,25 мм Менше 315 мкм Більше 2 мм	0,3 % 5,7 % 80,4 % 13,6 %	
Вода очищена	Більше 2 мм 1,25мм–2 мм 315 мкм–1,25 мм Менше 315 мкм Більше 2 мм	0 % 2,5 % 80,2 % 17,3 %	

Як видно з таблиці гранули, отримані з використанням як гранулюючого агенту 1 % розчину Luscatab C, мають великий розмір і вимагають повторного сухого гранулювання. Гранули, отримані за допомогою розчину Kollidon 30, не мають фракції, що становить більше 50 %, проте мають значну велику і пилову фракції. Грануляти, отримані шляхом зволоження очищеною водою і етиловим спиртом мають переважну дрібну фракцію розміром 315 мкм–1,25 мм, тому ці гранулюючі агенти використовували в подальшій роботі.

На наступному етапі роботи отримували експериментальні зразки гранулятів, виходячи з вивчення підвищення розчинності сухого екстракту імбиру аптечного кореневищ. До складу гранул вводили Syloid 244 P для поглинання можливої надлишкової вологи. Зразок № 1 один без додавання солюбілізатора отримували для порівняння із зразками із введенням солюбілізатора. Експериментальні зразки гранулятів наведено у таблиці 3.3. Лікарську речовину попередньо змішували з допоміжними речовинами і зволожували гранулюючим агентом, на універсальному настільному грануляційному змішувачі зі змінними робочими резервуарами Glatt TMG, Glatt GmbH, Binzen, Німеччина, при наступних режимах: швидкість ротора 50–3000 об/хв, час гранулювання 20 хвилин, отриманий гранулят сушили в сушильній шафі при температурі $48 \pm 3^{\circ}\text{C}$. Гранули калібрували через сито з осередками 1,25 мм.

Таблиця 3.3

Експериментальні зразки отриманих гранулятів

№ зразка	CEIAK	Soluplus	Syloid 244P	Гранулюючий агент
1	200	–	10	вода очищена
2	200	100	10	вода очищена
3	200	100	10	спирт етиловий 95 %

Проведено дослідження з визначення фармакотехнологічних показників отриманих гранулятів. Результати дослідження наведено в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

**Технологічні характеристики експериментальних зразків
гранулятів № 1–3**

Показник		Результат дослідження		
		Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3
Фракційний склад	Більше 2 мм	0,8 %	0,1 %	0,9 %
	1,25 мм – 2 мм	20,7 %	9,6 %	9,5 %
	315 мкм – 1,25 мм	75,4 %	80,2 %	74,3 %
	Менше 315 мм	3,1 %	10,3 %	15,3 %
Текучість, г/с		3,8 ± 3,8 %	4,0 ± 3,7 %	2,9 ± 2,1 %
Кут природного укусу, °		31,7 ± 3,1 %	32 ± 3,8 %	35 ± 4,5 %
Насипна маса до ущільнення, г/см ³		0,42 ± 2,7 %	0,39 ± 3,1 %	0,26 ± 2,3 %
Насипна маса після ущільнення, г/см ³		0,49 ± 2,3 %	0,46 ± 2,7 %	0,31 ± 2,2 %
Коефіцієнт стиснення		2,57	2,25	3
Коефіцієнт Хауснера		1,17	1,18	1,19
Індекс Карра, %		14,29	15,22	—

Як видно, з даних таблиці 3.4 всі експериментальні зразки мають задовільні фармакотехнологічні характеристики, фракція розміром від 0,315 до 1,25 мм становить близько 80 %, всі зразки гранулятів володіють текучістю, кут природного укусу становить більше 30°.

На рисунку 3.14 наведені результати досліджень вологовмісту суміші лікарських та допоміжних речовин до процесу гранулювання, в процесі гранулювання і після сушіння гранулятів.

Для отримання гранул не потрібно вводити великі кількості гранулюючого агенту, не більше 8,5 %, таким чином, можна зробити висновок, що даний процес гранулювання допустимо відносити до вологої грануляції.

Вологість порошоків до та після гранулювання отримання гранул зросла не суттєво, не більше ніж на 1,4 %.



Рис. 3.14 Вологовміст суміші порошків експериментальних зразків 1–3

Потім одержаними експериментальними зразками гранулятів наповнювали капсули розміру 0 на ручній машинці для наповнення капсул.

На наступному етапі вивчали вивільнення з одержаних зразків капсул, результати наведені на рис. 3.15.

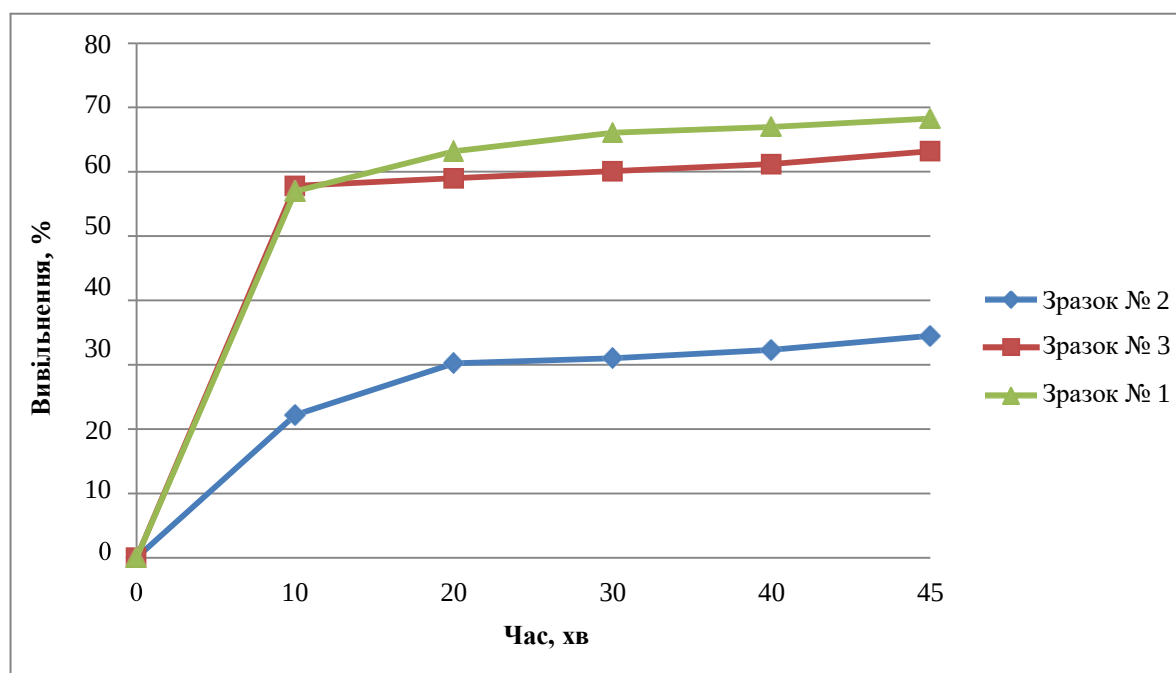


Рис. 3.15 Профілі вивільнення CEIAK з капсул, експериментальні зразки №№ 1–3

Найкращі параметри вивільнення показав експериментальний зразок № 1, без введення солубілізатора, із застосуванням в якості гранулюючого агенту очищеної води, за 45 хвилин експерименту в розчин хлористоводневої кислоти перейшло $68,3 \pm 1,2$ % фенольних сполук. Зразки, до складу яких входив солубілізатор, показав менші значення вивільнення. Зразок 2, отриманий зволоженням водою очищеною показав мінімальне значення вивільнення СЕІАК, яке склало менше 35 %. Можливо, що низькі значення вивільнення з капсул зразків 2 і 3 викликане високою міцністю гранул, які утворюються при сумісному гранулюванні СЕІАК та солубілізатора. Використання води очищеної як гранулюючого агенту вважають не доцільним у зв'язку з низькими параметрами вивільнення зразку 2.

На наступному етапі було вирішено отримувати гранули СЕІАК з використанням в якості зволожувача спирт етиловий і змішати їх з порошком солубілізатора та антифрикційним агентом (таблиця 3.5).

Таблиця 3.5

**Розроблений склад капсул з сухим екстрактом імбиру аптечного
кореневищ**

Найменування інгредієнтів	Кількість, мг
Субстанція СЕІАК	200
Soluplus®	100
Syloid 244 P	10

Розмір частинок грануляту СЕІАК і порошку субстанції солубілізатору близькі один до одного, фракція розміром від 0,315 до 1,25 мм у грануляту становить 81,7 %, у Soluplus 97,2 %, тому вдається досягти однорідності змішування.

Капсульована суміш має задовільні технологічні характеристики, сипкість становить $4,2 \pm 3,7$ %, кут природного укосу становить більше 32° , індекси Хауснера та Карра 1,18 і 14, відповідно.

Отриманою сумішшю наповнювали гіпромелозні капсули розміру 0, зовнішній вигляд яких представлений на рис. 3.16.



Рис. 3.16 Зовнішній вигляд капсул антиеметичної дії з сухим екстрактом імбиру аптечного кореневищ

Потім вивчали процес вивільнення з даних капсул порівняно з капсул без солубілізатору зразка 1 (рис. 3.17). Тест розчинення проводили відповідно до фармакопейних вимог, середовищем розчинення служив 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти.

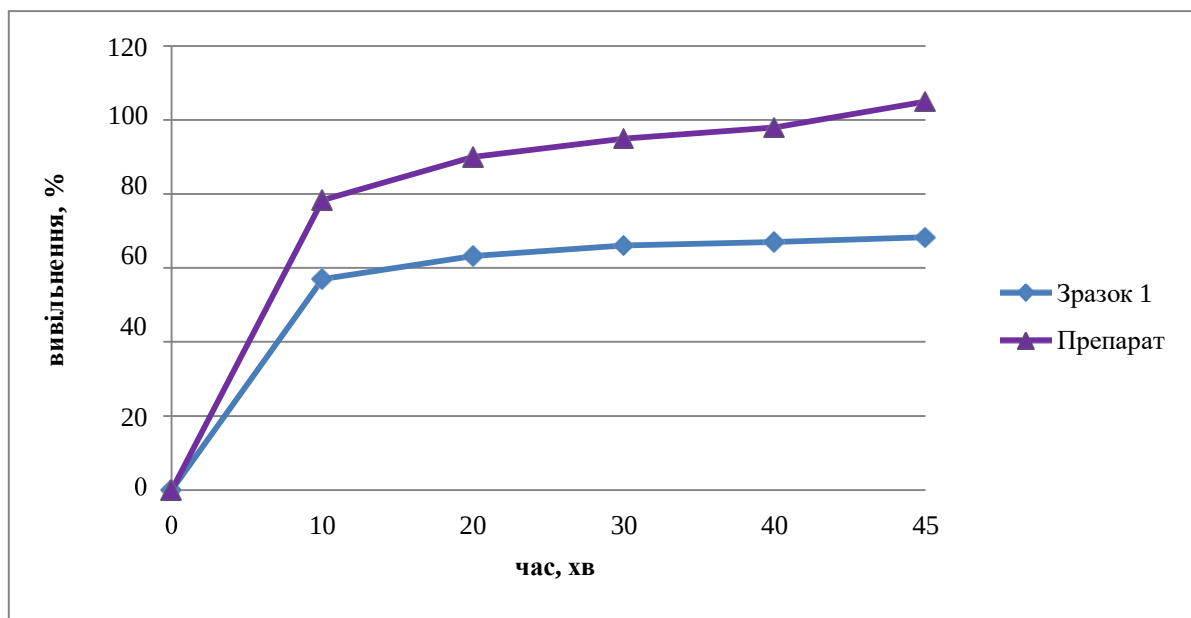


Рис. 3.17 Профілі вивільнення CEIAK із капсул, у складі яких був присутній Soluplus® (препарат) та з капсул, що не містять Soluplus® (зразок 1)

Експериментально встановлено, що вивільнення фенольних сполук CEIAK у середовище розчинення із зразка № 1 не відповідає фармакопейним вимогам, за 45 хвилин з лікарської форми розчин переходить лише $68,3 \pm 3,0$ %

біологічно активних речовин. Причиною неповного вивільнення може бути не лише низька, а й уповільнена розчинність екстракту.

Введення солюбілізаторе дозволяє досягти практично повного вивільнення. Так, рекомендованої фармакопеями норми (75 % вивільнення БАР) показник досягає вже за 10 хвилин, через 45 хвилин розчин переходить $105,2 \pm 4,0$ % активних сполук екстракту (препарат).

Технологічні характеристики грануляту CEIAK, субстанції Soluplus і капсульованої суміші наведені в таблиці 3.6.

3.3 Розробка технологічного процесу виготовлення капсул антиеметичної дії з сухим екстрактом імбиру аптечного кореневищ

На підставі наведених у попередніх розділах експериментальних результатів було розроблено склади капсул з дозуванням сухого екстракту імбиру аптечного кореневищ 200 мг.

Технологічна схема отримання капсул з CEIAK складається з наступних технологічних стадій:

- Санітарна підготовка виробництва
- Підготовка сировини
- Отримання маси для капсулювання
- Наповнення твердих желатинових капсул
- Фасування та упаковка

Встановлено, що в технології готового препарату повинні бути використані тверді желатинові капсули N 00. Технологічна схема отримання капсул з сухим екстрактом імбиру аптечного кореневищ наведена на рис. 3.18.

На етапі підготовки сировини усі компоненти капсул зважують. Розводять гранулюючу рідину по масі до концентрації 95 %.

Гранули сухого екстракту імбиру отримували методом вологоактивізованого гранулювання з використанням як гранулюючої рідини

Таблиця 3.6

Технологічні характеристики грануляту сухого екстракту імбиру аптечного кореневищ, субстанції Soluplus і капсульованої суміші

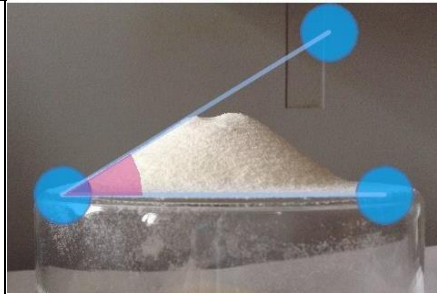
Показник		Результат дослідження		
		Гранулят субстанції СЕІАК	Субстанція Soluplus	Капсульована суміш
Фракційний склад	Більше 2 мм	0,6 %	0,0 %	0,3 %
	1,25 мм – 2 мм	4,7 %	0,0 %	5,6 %
	315 мкм – 1,25 мм	81,7 %	97,2 %	79,1 %
	Менше 315 мкм	13,0 %	2,8 %	15,0 %
Зовнішній вигляд				
Текучість, г/с		3,8 ± 3,8 %	9,8 ± 4,1 %	4,2 ± 3,7 %
Кут природного укосу, °		31,7 ± 3,1 %	31,1 ± 3,5 %	32,5 ± 3,8 %
Написна маса до ущільнення, г/см ³		0,42 ± 2,7 %	0,37 ± 2,8 %	0,39 ± 3,1 %
Написна маса після ущільнення, г/см ³		0,49 ± 2,3 %	0,46 ± 2,5 %	0,48 ± 2,7 %
Коефіцієнт стискання		2,57	2,38	2,45
Коефіцієнт Хауфнера		1,17	1,13	1,18
Індекс Карра, %		14,29	12,00	14,00
Вологість, %		6,5 ± 2,3 %	4,9 ± 2,6 %	6,0 ± 2,5 %



Рис. 3.18 Технологічна схема виробництва гранул сухого екстракту імбиру аптечного кореневищ в твердих желатинових капсулах

95 % етилового сирту на універсальному настільному грануляційному змішувачі зі змінними робочими резервуарами Glatt TMG, Glatt GmbH, Binzen, Німеччина. Швидкість ротора 500 об/хв, швидкість чопера 300-3000 об/хв, час гранулювання 20 хвилин склали відповідно. Отримані гранули калібрували через сито з комірками 1,25 мм на приставці універсального приводу AR 403 ERWEKA, Німеччина. Грануляти сушили в сушильній шафі Екрос при

температурі $48 \pm 5^{\circ}\text{C}$ до вологості не більше 8 %. На наступному етапі змішували гранулят CEIAK, субстанцію Soluplus та Syloid 244 P на приставці для універсального приводу ERWEKA.

Наповнення гіпромелозних капсул розміру 0 здійснювали на ручній капсулонаповнювальній машині виробництва Україна (рис. 3.19).



Рис. 3.19 Ручна капсулонаповнювальна машина для твердих капсул

Капсули розфасовували в пластикові банки з кришками, що нагвинчуються, по 20 штук.

3.4 Визначення показників якості капсул із сухим екстрактом імбиру аптечного кореневищ

Аналіз капсул проводили відповідно до вимог ДФУ 2.0 на капсули згідно з методиками, описаним в розділі 2 за такими показниками: ідентифікація, вміст діючих речовин, однорідність маси дозованої лікарської форми і тест розчинення.

Розпадання отриманих капсул визначали на тестері розпадання таблеток ERWEKA ZT 220 відповідно до ДФУ 2.0. В результаті дослідження встановлено, що розпадаємість капсул склала $15,0 \pm 2,5$ хвилин, що відповідає вимогам ДФУ 2.0.

Специфікацію показників якості капсул антиеметичної дії з сухим екстрактом імбиру аптечного кореневищ наведена у табл. 3.7.

Таблиця 3.7

**Специфікація показників якості капсул з сухим екстрактом імбиру
аптечного кореневищ**

Параметр	Допустима межа	Метод контролю
Опис	Прозорі капсули, наповнені гранулами світло-коричневого кольору розміром 00	За п. 1 проекту МКЯ. Візуально, органолептично
Однорідність маси дозованої форми, %	286,75 – 333,25 мг	За п. 2 проекту МКЯ. Візуально
Розпадання, хв	Не більше 30	За п. 3 проекту МКЯ
Розчинність, хв	За 45 хвилин у розчин 0,1 М хлористоводневої кислоти має перейти не менше 75 % лікарської речовини	За п. 4 проекту МКЯ
Ідентифікація <i>Метод ТШХ</i>	1. На хроматограмі випробуваного розчину: плями Rf близько 0,46, Rf близько 0,15, Rf близько 0,78 за величиною розміру та інтенсивності забарвлення повинні відповідати плямам на хроматограмі СЗ цитралю, резорцину та шогаолу відповідно.	За п. 5 проекту МКЯ
Пакування	У пластикові банки з кришками, що загвинчуються	За п. 6 проекту МКЯ
Зберігання	В сухому, захищеному від світла місці при температурі від 15 до 25 °С	За п. 7 проекту МКЯ
Термін зберігання	2 роки	За п. 8 проекту МКЯ

Висновки до розділу 3

1. Проведені дослідження показали, що найбільш значимо збільшує розчинність СЕІАК співполімер вінілкапролактаму та вінілацетату Soluplus®: при співвідношенні екстракту та солюбілізатору 1 до 2,5 за 12 годин розчинність СЕІАК збільшується в середньому на 67 %. Таким чином, введення до складу лікарських форм цього солюбілізатору покращить їх біофармацевтичні характеристики.

2. На основі комплексного експерименту показано можливість використання методу вологоактивізованого гранулювання для отримання гранул СЕІАК. Оптимальною технологією отримання капсульованої суміші, є змішування грануляту СЕІАК з субстанціями солюбілізатору і антифрикційної речовини, дана суміш володіє задовільними технологічними характеристиками. На підставі вивчення вивільнення лікарської речовини з експериментальних зразків капсул зроблено висновок про доцільність введення до складу капсул 100 мг Soluplus.

3. Розроблено методи ідентифікації та кількісного визначення фенольних сполук СЕІАК у складі капсул. Розраховано метрологічні характеристики кількісного визначення у лікарській формі та середовищі розчинення.

4. На підставі результатів досліджень розроблено лабораторний регламент та проект нормативного документа на капсули СЕІАК, 200 мг.

5. Методом «прискореного старіння» встановлено прогнозований термін придатності капсул СЕІАК, який становив 2 роки, в природних умовах термін придатності становив 1 рік (термін експерименту).

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Аналіз наукових публікацій показав, що імбир аптечний має широкий спектр фармакологічної дії за рахунок вмісту різних груп БАР. Основними діючими речовинами імбиру аптечного є гінгероли, шогаоли та ефірна олія, до складу якої входять сесквітерпени (зінгіберени, куркумени).

2. Літературні дані показали виражений антиеметичний (протиблювотний) ефект імбиру на рівні референс-препарату метоклопраміду. Крім того, імбиру аптечного кореневища володіють протизапальною та знеболювальною діями у порівнянні з нестероїдними протизапальними препаратами за відсутності ульцерогенного ефекту, а також має гепатопротекторну дію.

3. Наведено короткий опис об'єктів досліджень: сухий екстракт імбиру аптечного кореневища; допоміжних речовин, що були використанні в розробці лікарських засобів. Опрацьовано методики експериментальних досліджень, а саме фізичних і фізико-хімічних, фармакотехнологічних і статистичних, які дозволили об'єктивно оцінити властивості ЛЗ для внутрішнього застосування під час розробки їх складу і технології.

4. Проведені дослідження показали, що найбільш значимо збільшує розчинність СЕІАК співполімер вінілкапролактаму та вінілацетату Soluplus®: при співвідношенні екстракту та солубілізатору 1 до 2,5 за 12 годин розчинність СЕІАК збільшується в середньому на 67 %. Таким чином, введення до складу лікарських форм цього солубілізатору покращить їх біофармацевтичні характеристики.

5. На основі комплексного експерименту показано можливість використання методу вологоактивізованого гранулювання для отримання гранул СЕІАК. Оптимальною технологією отримання капсульованої суміші, є змішування грануляту СЕІАК з субстанціями солубілізатору і антифрикційної речовини, дана суміш володіє задовільними технологічними характеристиками. На підставі вивчення вивільнення лікарської речовини з

експериментальних зразків капсул зроблено висновок про доцільність введення до складу капсул 100 мг Soluplus.

6. Розроблено методи ідентифікації та кількісного визначення фенольних сполук CEIAK у складі капсул. Розраховано метрологічні характеристики кількісного визначення у лікарській формі та середовищі розчинення.

7. На підставі результатів досліджень розроблено лабораторний регламент та проект нормативного документа на капсули CEIAK, 200 мг.

8. Методом «прискореного старіння» встановлено прогнозований термін придатності капсул CEIAK, який становив 2 роки, в природних умовах термін придатності становив 1 рік (термін експерименту).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Adewuyi, Y. G. Sonochemistry: environmental science and engineering applications. Y. G. Adewuyi. Industrial & Engineering Chemistry Research. 2011. Vol. 40. № 22. P. 4681–4715.
2. Toussaint-Samat M. A History of Food. — 2nd ed. — John Wiley & Sons, 2019. — P. 447.
3. Михайлов Г. Сильнее, чем женьшень. Целительные свойства имбиря. М.: Астрель, 2019. 160 с.
4. Ravidran N., Nirmal Babu K. Ginger: the genus Zingiber. – CRC Press, 2015. – 553 p.
5. Pharmacopoeia of The People's Republic Of China 2005. – Beijing: People's Medical Publishing House. 2005. 974 p.
6. The Japanese Pharmacopoeia. 16th edition. 2011. 2319 p.
7. Pharmacopoeia of The People's Republic Of China 2005. – Beijing: People's Medical Publishing House. 2005. 974 p.
8. The United States Pharmacopeia–National Formulary. USP 32/ NF 27. – Rockville, MD: The United States Pharmacopoeial Convention. 2009.
9. Indian Pharmacopoeia 2007. – Chaziabad: The Indian Pharmacopoeia Comission. 2007. 2328 p.
10. European Pharmacopoeia. 7th ed. suppl. 7.0. – Strasburg: European Department for the Quality of Medicines. 2010. V. 1. 1211 p.
11. British Pharmacopoeia. – London: The Stationary Office. 2011.
12. Deni Brown, Kate Ferry-Swainson. Ginger. London: Carlton Books, Limited, 2019. 80 p.
13. Evaluation of Zingiber officinale and Curcuma longa rhizome as a crude drug from their ethanolic extract / Sharma Pradeep Kumar, et al. // P.G. Department of Applied Chemistry, Samrat Ashok Technological Institute, Vidisha (M.P.), India, 2013. № 4 (12). P. 74-76.
14. Ravidran N., Nirmal Babu K. Ginger: the genus Zingiber. – CRC Press, 2015. – 553 p.

15. 6-Shogaol, an active constituent of ginger, inhibits breast cancer cell invasion by reducing matrix metalloproteinase-9 expression via blockade of nuclear factor- κ B
16. Paul Schulick. *Ginger: Common Spice and Wonder Drug*. Chino Valley: Hohm Press, 2016. 166 p.
17. Comparing the effects of ginger and metoclopramide on the treatment of pregnancy nausea / Mohammadbeigi R., et al. // *Pak J Biol Sci*, 2021. № 14 (16). P. 817-820.
18. Steffen Bager, Lars Ovesen. Assessment report on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizoma. – London: European Medicines Agency. 2012. 49 p. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2012/06/WC500128140.pdf (дата звернення 25.08.2022)
19. Ozgoli G., Goli M., Moattar F. Comparison of effects of ginger, mefenamic acid, and ibuprofen on pain in women with primary dysmenorrhea // *J Altern Complement Med*. 2019. № 15 (2). P. 129-132.
20. Comparing the effects of ginger and metoclopramide on the treatment of pregnancy nausea / Mohammadbeigi R., et al. // *Pak J Biol Sci*, 2021. № 14 (16). P. 817-820.
21. 6-Gingerol, an active ingredient of ginger suppresses monosodium ureate crystal- induced inflammation: An in vivo and in vitro evaluation / Samuel Joshua Pragasaam, et al. // *Scholars Research Library. Annals of Biological Research*. 2021. № 2 (3). P. 200- 208.
22. Gastroprotective effect of ginger rhizome (*Zingiber officinale*) extract: role of gallic acid and cinnamic acid in H^+ , K^+ -ATPase/*H. pylori* inhibition and anti-oxidative mechanism / Siddaraju M. Nanjundaiah, et al. // *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ecam/nep060>
23. Effect of ginger on lower esophageal sphincter pressure / Lohsiriwat S., et al. // *J Med Assoc Thai*, 2020. №3. P.366-372.

24. Akhani S.P., Vishwakarma S.L., Goyal R.K. Anti-diabetic activity of *Zingiber officinale* in streptozotocin-induced type I diabetic rats // *J Pharm Pharmacol.* - 2021. №1(56).-P. 101-105.
25. 5-HT₃ receptor blocking activity of arylalkanes isolated from the rhizome of *Zingiber officinale* / Abdel-Aziz H., et al. // *Planta Med*, 2005. №7 (71). P. 609-616.
26. *Zingiber officinale* improves cognitive function of the middle-aged healthy women / Saenghong N., et al. // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/383062>
27. *Zingiber officinale* mitigates brain damage and improves memory impairment in focal cerebral ischemic rat / Wattanathorn J., et al. // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/429505>.
28. *Zingiber officinale* acts as a nutraceutical agent against liver fibrosis / Tarek K. Motawi, Manal A. Hamed, et al. // *Nutrition & Metabolism*, 2021.
29. Gingerols: a novel class of vanilloid receptor (VR1) agonists / Vadim N. Dedov, Van H. Tran, et al. // *British Journal of Pharmacology*. 2022. №137. P. 793-798.
30. Evaluation of androgenic activity of *Zingiber officinale* and *Pentadiplandra brazzeana* in male rats / Kamtchouing P., et al. // *Asian J Androl*, 2022. №4(4). P. 299-301.
31. Screening of estrogenic and antiestrogenic activities from medicinal plants / Kim I.G., et al. // *Environ Toxicol Pharmacol*, 2018. №25. P. 75-82.
32. Terpenoids from *Zingiber officinale* (Ginger) induce apoptosis in endometrial cancer cells through the activation of p53 / Yang Liu et al. // *PLoS ONE*. 2022. №7(12): e53178. doi:10.1371/journal.pone.0053178.
33. Ullah I. Himanshu K.S., Basuri T., Thakkar J.H., Patel C.A.. Recent advances in granulation technology// *Int.J.Pharmsci.Rev. Res.* 2021;5(3)- P. 8-15.
34. Chemical composition and antimicrobial activity of the crude extracts isolated from *Zingiber officinale* by different solvents / Hiba Ali Hasan, et al. // *Pharmaceutica Analytica Acta*. 2021. №3. – [Электронный ресурс]. Режим

доступу: <http://omicsonline.org/chemical-composition-and-antimicrobial-activity-of-the-crude-extracts-isolated-from-zingiber-officinale-by-different-solvents-2153-2435.1000184.pdf>(дата звернення 02.07.2022)

35. Investigation of the anti-microbial and analgesic activities of crude ethanolic extract of ginger (*Zingiber officinale*) rhizome / Umeh S.O., B.N. Emelugo, E.E. Bassey, S.C. Nwobi and J.N. Achufusi // International Journal of Agriculture and Biosciences. 2021. № 2(3). P.132-135.

36. *Zingiber officinale*: Chemical and phytochemical screening and evaluation of its antimicrobial activities / Shipra Bhargava, Kshipra Dhabhai, et al. // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 2021. № 4(1). P. 360-364.

37. Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol / Dugasani S., Pichika M.R., Nadarajah V.D., et al. // J. of Ethnopharmacology. 2019. V. 127. P. 515-520.

38. Properties of ginger. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.botanical-online.com/medicinalsgengibreangles.htm>

39. Ginger. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/961.html#Dosage> (дата звернення 18.09.2022).

40. Ginger. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.naturalsynergy.co/ingredients/ginger/> (дата звернення 21.08.2022)

41. Ginger. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.globinmed.com/index.php?option=com_content&view=article&id=77679:Ginger&catid=457:g (дата звернення 20.09.2022)

42. Ginger root side effects. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://lifestyle.iloveindia.com/lounge/ginger-root-side-effects-11949.html> (дата звернення 04.06.2022)

43. Ginger supplement root extract health benefit, side effect, dosage, medicinal uses for nausea, osteoarthritis. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.raysahelian.com/ginger.html> (дата звернення 17.08.2022)

44. Drugs & Medications - Ginger Extract Oral. – [Електронний ресурс]. –

- Режим доступу: <http://www.webmd.com/drugs/drug-21048-Ginger+Extract+Oral.aspx?drugid=21048&drugname=Ginger+Extract+Oral> (дата звернення 27.07.2022)
45. Ginger. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://umm.edu/health/medical/altmed/herb/ginger> (дата звернення 18.06.2022)
 46. The United States Pharmacopeia–National Formulary. USP 32/ NF 27. – Rockville, MD: The United States Pharmacopoeial Convention. 2009.
 47. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
 48. Hoffmann D. Medical herbalism. The Science and Practice of Herbal Medicine. Vermont : Heling Arts Press, 2019. 672 p.
 49. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN / E. B. Gold et al. *Am J Epidemiol*. 2019. Vol. 178, № 1. P. 70–83.
 50. Chae C. U., Derby C. A. The menopausal transition and cardiovascular risk. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019. Vol. 38, № 3. P. 477–88.
 51. Safety of bazedoxifene in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase 3 study of postmenopausal women with osteoporosis / C. Christiansen et al. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019. Vol. 11. P. 130.
 52. База даних «Лекарственные средства» ООО «Морион» URL: www.morion.kiev.ua (дата звернення: 20.06.2022)
 53. Державний реєстр лікарських засобів. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/mtph_register_medicines/ (дата звернення: 20.06.2022)
 54. Konovalenko I. S., Lytkin D. V., Polovko N. P. Development of composition, technology and study of acute toxicity of combined composition on the basis of plant raw material for treatment of climacteric syndrome. *Topical issues of new drugs development* : Abstracts of XXV International Scientific And Practical Conference of Young Scientists And Student, Kharkiv, April 18-20, 2018. Kharkiv

: NUPh, 2018. 170 p.

55. Коваленко В. Н., Викторова А. П. Компендиум–2016. Лекарственные препараты. Киев : МОРИОН, 2016. С. 761–785.

56. Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women / G. A. Woodard et al. *Menopause*. 2018. Vol. 18, № 4. P. 376–84.

57. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.

58. Державна Фармакопея України. Доповнення 2 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. –336 с.

59. Державна Фармакопея України. Доповнення 1 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 360 с.

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

61. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. 3-е изд.: МедиаСфера, 2016. 312 с.

62. Шалата В. Я., Сур С. В. Вивчення технологічних властивостей багатокомпонентної лікарської рослинної сировини. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. № 2. С. 111-115.

63. Грабов Л. Н., Посулько Д. В. Интенсификация тепломасообменных процессов получения галеновых препаратов. *Одеська національна академія*

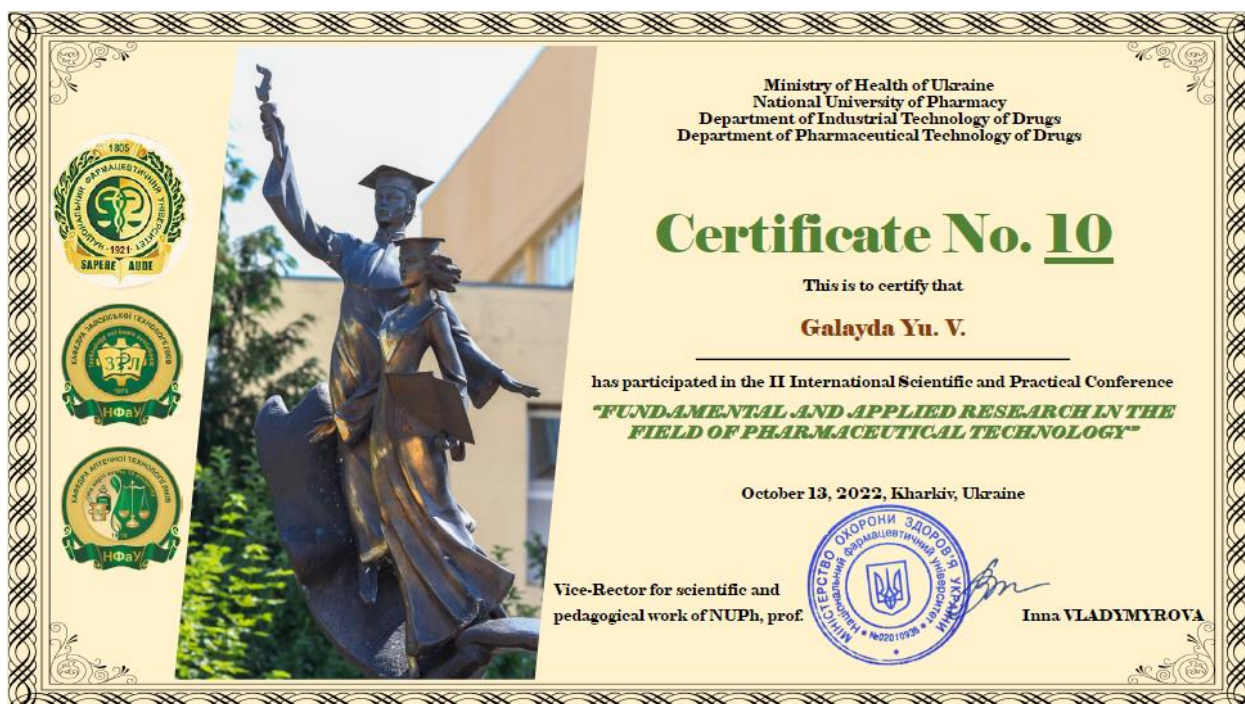
харчових технологій : наук. пр. 2019. Т. 3, вип. 45. С. 66–69.

64. Дячок В. В., Ятчишин Ю. Й. Про коефіцієнт дифузії при екстрагуванні рослинної сировини. *Вопросы химии и химической технологии*. 2019. № 1. С. 47-49.

65. Сампиев А. М., Давитавян Н. А., Староверова В. В. Разработка технологии получения сухого экстракта из травы стальника полевого. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019. № 1 (162). С. 124–127.

66. Технология лекарств промышленного производства : учебник для студ. высш. учеб. завед. : перевод с укр. яз. / В. И. Чуешов и др. Винница : Новая книга, 2014. 696 с.

ДОДАТКИ



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



Матеріали

II міжнародної науково-практичної конференції

Proceedings of the II International Scientific and Practical Conference

**ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ
ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ТЕХНОЛОГІЇ**

***FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN THE
FIELD OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY***

13 жовтня 2022 р.

October 13, 2022

Харків, Україна

Kharkiv, Ukraine

49. The Role of the Pharmacist in the Health Care System. (2016). Retrieved from <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2995e/1.3.html> A World Health Organization resource.

50. Thomas R. Brown; By Thomas R. Brown - Handbook of Institutional Pharmacy Practice//4th (fourth) Edition; American Society of Health-System Pharmacists (December 1, 2006); pp. 65-71.

51. World Health Organization; Quality Assurance of Pharmaceuticals 2017: WHO Guidelines, Good Practices, Related Regulatory Guidance and GxPs Training Materials // World Health Organization; 2017 edition (January 11, 2018); pp. 51-59.

JUSTIFICATION OF THE EXTRACTION CONDITIONS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF GINGER RHIZOME

Razzuvayeva A. A., Galayda Yu.V., Konovalenko I. S.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Introduction. Interest in natural biologically active compounds isolated from medicinal plant raw materials is steadily growing, which is due to their indisputable advantages: mild therapeutic effect, low toxicity, absence of severe side effects and complications.

Such compounds include biologically active substances, pharmaceutical ginger, which has long been used in folk medicine of various countries and is described in monographs of foreign pharmacopoeias. Phenolic compounds - gingerols and shogaols - are considered the main components of the chemical composition of the rhizomes of medicinal ginger, which ensure its pharmacological activity [1]. Medicinal ginger is used as an anti-inflammatory agent for muscle pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis and inflammatory joint diseases, which are common chronic diseases that require long-term therapy. The anti-inflammatory effect of biologically active substances of medicinal ginger is mediated by the selective inhibition of the enzymes cyclooxygenase cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase, which are responsible for the formation of prostaglandins, prostacyclins, thromboxane and leukotienes. Compounds of pharmaceutical ginger, unlike many non-steroidal anti-inflammatory drugs, prevent the appearance of ulcers in the gastrointestinal tract, as they do not inhibit cyclooxygenase-1 [2].

The study of the quality indicators of the raw materials is an important stage in the development of various dosage forms, based on the results of which the drug under study can be developed, undergo the process of identification and unification. That is why the identification and determination of the quality indicators of the components included in its composition was a necessary stage in the development and research of the dry extract of ginger of pharmacy rhizomes.

The aim of the study. To conduct a study on the justification of the conditions for extracting biologically active substances of ginger rhizomes for the purpose of producing a dry extract.

Research methods. Organoleptic, physico-chemical, pharmacotechnological, instrumental research of rhizome ginger.

Main results. One of the important stages in the complex of research in the creation of new drugs is the substantiation of rational extraction modes. The first stage in the development of a dry extract is the production of liquid extraction from medicinal plant raw materials. Since the dry extract being developed is a solid medicinal form that is used in medical practice in the form of infusions, decoctions or herbal teas, the substantiation of the optimal conditions for the production of both the dry extract itself and aqueous extracts from it should be based on a complex of pharmacotechnological studies.

The process of obtaining an extract from medicinal plant raw materials is focused on the maximum yield of biologically active substances. Since the extraction of biologically active substances from the cells of medicinal plant raw materials takes place at the expense of extraction, it was expedient to study the influence of various pharmaceutical factors on the yield of extractive substances [3].

The completeness and speed of extraction of medicinal plant raw materials by the extractant are affected by such factors as the type of extractant, time (duration) of extraction, temperature and dispersion of particles (degree of grinding) of the raw material, which characterizes the extraction surface [4]. The key factor that characterizes the extraction efficiency is the extraction mode [5].

At the first stage of research, it was necessary to determine the type of extractant and the temperature regime of extraction. Purified water and 40% ethyl alcohol were used as an extractant. The completeness of extraction was determined by the quantitative content of extractive substances and qualitative reactions to groups of biologically active substances.

In order to study the influence of pharmaceutical factors on the release of extractive substances from medicinal plant raw materials, a fraction with a grinding degree of 1–3 mm was studied, which was ground on a grater, after which the raw materials were dried and sifted through sieves № 1–5.

Extraction was carried out at a standard ratio of raw material: extractant 1:10. The extraction time at this stage was set at 15 minutes. The extraction temperature varied from 50 °C to 90 °C in steps 10 °C (table 1).

Table 1

Dependence of the yield of extractive substances on the type of extractant and temperature regimes of extraction of ginger rhizomes (n=5, P=95 %)

The ratio of raw materials: extractant	Extraction temperature, °C	Extraction time, min	Extractive substances, %	
			purified water	ethanol 40 %
1:10	50	15	10.2 ± 0.1	8.7 ± 0.2
	60		10.9 ± 0.2	9.3 ± 0.2
	70		11.8 ± 0.1	10.5 ± 0.1
	80		12.1 ± 0.1	11.8 ± 0.1
	90		14.3 ± 0.1	13.8 ± 0.2

Based on the results of the study, it was determined that the optimal temperature for extracting ginger from pharmacy rhizomes is 90 °C. Extraction with purified water and 40 % ethanol showed satisfactory results.

The next stage was the intensification of the extraction process depending on the extractant:raw material ratio and the time of extraction in a water bath followed by cooling to room temperature. Purified water at an extraction temperature of 90 °C was used as an extractant.

According to the generally accepted technology of water extraction, raw materials were placed in a heated infuser, poured with purified water at room temperature in the ratio of 1:5, 1:10, 1:15 and 1:20, taking into account the water absorption coefficient determined by us ($C_a=1.55$), infused in a boiling water bath, left for further cooling at room temperature. Then the resulting infusion was filtered, bringing the total volume of the water extract from medicinal plant raw materials to the required volume with purified water. Infusion in a water bath was carried out for 15, 30, 45, 60 and 180 minutes, infusion until cooling - 30 minutes.

The results of the study of the dependence of the content of the dry residue and the yield of extractive substances from ginger rhizomes on the time of extraction, the ratio of raw materials: extractant and extractant purified water at an extraction temperature of 90 °C are shown in table 2.

It was experimentally established that increasing the time of infusion in a water bath from 60 to 180 min. leads to an increase in the content of both extractive substances and dry residue in the liquid extract, which leads to the intensification of the extraction process. The ratio of raw materials and extractant (purified water) is advisable to take 1:10, since increasing the ratio does not lead to extraction efficiency.

The maximum yield of extractive substances is ensured when obtaining a liquid extract with a raw material particle size of 1–3 mm, a ratio of raw materials and extractant – 1:10, extraction for 60–180 min at a temperature of 90 ± 5 °C, infusion until cooling – 30 min.

Table 2

The dependence of the yield of extractive substances and dry residue on the extraction time and the ratio of raw material: extractant of ginger rhizomes
($n=5$, $P=95\%$)

The ratio of raw materials: extractant	Extraction time in a water bath, min				
	15	30	45	60	180
Dry residue content, %					
1:5	3.05 ± 0.01	3.48 ± 0.01	3.85 ± 0.01	4.02 ± 0.01	4.56 ± 0.01
1:10	4.01 ± 0.02	4.36 ± 0.01	4.85 ± 0.02	5.08 ± 0.02	5.21 ± 0.02
1:15	3.74 ± 0.01	4.03 ± 0.02	4.25 ± 0.01	4.69 ± 0.01	5.01 ± 0.01
1:20	3.27 ± 0.02	3.65 ± 0.02	4.12 ± 0.02	4.58 ± 0.02	4.98 ± 0.02
Content of extractive substances, %					
1:5	13.8 ± 0.1	14.2 ± 0.1	14.9 ± 0.1	15.8 ± 0.1	16.2 ± 0.2
1:10	15.5 ± 0.2	16.1 ± 0.1	16.8 ± 0.2	17.5 ± 0.2	18.3 ± 0.2
1:15	13.9 ± 0.1	14.9 ± 0.2	15.7 ± 0.1	16.7 ± 0.1	17.5 ± 0.2
1:20	13.3 ± 0.2	14.7 ± 0.1	15.3 ± 0.2	15.5 ± 0.1	16.4 ± 0.1

Parallel studies on the selection of an effective extractant obtained liquid extracts from ginger rhizomes using ethanol as an extractant in concentrations of 40 % and 70 % by two methods of extraction: maceration and percolation.

Extraction was carried out under the same conditions, namely, by the standard method of maceration in 40 and 70 % ethanol, using crushed and unsifted ginger rhizomes with a particle size of 1–3. The volume of ethanol was determined taking into account the absorption coefficient of the extractant. Crushed raw materials were infused for 7 days at a temperature not exceeding 25 °C and the ratio of raw materials: finished product was 1:10, settling was carried out at a temperature of 8–10 °C for 48 h in order to sediment ballast substances, the settled product was decanted, filtered and adjusted with ethanol to the required volume.

When substantiating the extraction parameters by the percolation method, which was carried out in a laboratory filtration extractor, each sample was taken fractionally with a step of DER 1:1 (drug extract ratio – the ratio of the starting material and the obtained extract). 50.0 g of crushed raw materials were loaded into the extractor, the extractant was fed to the "mirror" and infused for 24 hours. After infusion, percolation was performed at a rate of 3–4 ml/min. Extract samples were collected separately with a step of DER 1 : 1. The extraction was carried out until the total extract of DER 1 : 10 was obtained. In each of the hoods, the amount of dry residue was examined using a Sartorius MA-150 moisture analyzer (Germany), and the yield of extractives was calculated based on the obtained data substances during the entire extraction process for each type of raw material. In order to determine the optimal conditions for the extraction of raw materials for each of the experiments, the dependence of the main criteria of the efficiency of the extraction process on the change in the "raw material: extract" ratio was calculated.

The extraction process was controlled by determining the quantitative content of extractive substances in the obtained samples. The results are shown in table 3.

Thus, extraction with 40 % ethanol provides better extraction efficiency of biologically active substances from plant raw materials when using the percolation method.

Table 3

Dependence of the yield of extractive substances on the concentration of ethanol, the ratio of raw materials: extractant and the type of extraction of ginger rhizomes (n=5, P=95 %)

The ratio of raw materials: extractant	Extractant	
	40 % ethanol	70 % ethanol
maceration		
1:5	13.8 ± 0.1	11.7 ± 0.1
1:10	14.8 ± 0.2	12.8 ± 0.1
1:15	14.5 ± 0.2	12.3 ± 0.1
1:20	14.1 ± 0.1	11.9 ± 0.1
percolation		
1:5	15.6 ± 0.2	14.2 ± 0.1
1:10	16.2 ± 0.1	14.5 ± 0.2
1:15	15.7 ± 0.1	14.1 ± 0.2
1:20	15.5 ± 0.2	13.9 ± 0.1

It should be noted that maceration is not an efficient, cost-effective method and is time-consuming, and the percolation method requires industrial facilities. At the same time, ethanol, as an extractant, is not an economically beneficial solvent compared to purified water.

Therefore, according to the results of the study, purified water was selected as an extractant for the preparation of liquid ginger rhizome extract.

Conclusions. On the basis of pharmacotechnological studies, the influence of extraction parameters was studied. It was determined that the optimal mode of extraction of the aqueous extract is infusion in a water bath (water temperature - 90 °C) for 60 minutes, infusion at room temperature until cooling - 30 minutes with a raw material:extractant ratio of 1:10.

References

1. Paul Schulick. *Ginger: Common Spice and Wonder Drug*. Chino Valley: Hohm Press, 2016. 166 p.
2. Comparing the effects of ginger and metoclopramide on the treatment of pregnancy nausea. Mohammadbeigi R., et al. *Pak J Biol Sci*, 2021. № 14 (16). P. 817-820.
3. Шалата В. Я., Сур С. В. Вивчення технологічних властивостей багатокомпонентної лікарської рослинної сировини. *Зaporізький медичний журнал*. 2019. № 2. С. 111-115.
4. Грабов Л. Н., Посунько Д. В. Интенсификация тепломассообменных процессов получения галеновых препаратов. *Одеська національна академія харчових технологій : наук. пр.* 2019. Т. 3, вип. 45. С. 66–69.
5. *Технология лекарств промышленного производства : учебник для студ. высш. учеб. завед. : перевод с укр. яз.* В. И. Чуешов и др. Винница : Новая книга, 2014. 696 с.
1. Paul Schulick. *Ginger: Common Spice and Wonder Drug*. Chino Valley: Hohm Press, 2016. 166 p.
2. Comparing the effects of ginger and metoclopramide on the treatment of pregnancy nausea. Mohammadbeigi R., et al. *Pak J Biol Sci*, 2021. № 14 (16). P. 817-820.
3. Shalata V. YA., Sur S. V. Vyvchennya tekhnolohichnykh vlastyvyostey bahatokomponentnoyi likars'koyi roslynnoyi syrovyny. *Zaporiz'kyi medychnyi zhurnal*. 2019. № 2. S. 111-115.
4. Grabov L. N., Posun'ko D. V. Intensyfikatsiya teplomasoobmennykh protsessov polucheniya galenovykh preparatov. *Odes'ka natsional'na akademiya kharchovykh tekhnologiy : nauk. pr.* 2019. T. 3, vip. 45. S. 66–69.
5. *Tekhnologiya lekarstv promyshlennogo proizvodstva : uchebnyk dlya stud. vyssh. ucheb. zaved. : perevod s ukr. yaz.* V. I. Churyeshov i dr. Vinnitsa : Novaya kniga, 2014. 696 s.

IMPROVEMENT OF THE TECHNOLOGY AND STUDIES ON THE BIOLOGICAL EFFECTS OF HYDROPHILIC EXTRACTS FROM BLACK ELDER FLOWERS (SAMBUCUS NIGRA L.)	22
<i>Laurutis A., Liobikas J., Stančėiauskaitė M., Ramanauskienė K., Majienė D.</i>	
MODERN ASPECTS OF DEVELOPMENT, ISSUES AND PROSPECTS OF PHARMACEUTICAL MARKETING ORGANIZATION FOR PUBLIC HEALTH SERVICES MAINTAIN IN GEORGIA	24
<i>Nana Gorgaslidze, Nodar Sulashvili</i>	
THE MANIFESTATION OF CURRENT CONDITION, PROBLEMS, ASPIRATION AND PROSPECTS OF THE PHARMACEUTICAL MARKET IN GEORGIA	39
<i>Nana Gorgaslidze, Nodar Sulashvili</i>	
THE FEATURES OF POSSIBILITIES OF ARTIFICIAL INTELLECT IN PROVISION OF FUNDAMENTAL PHARMACEUTICAL EDUCATION AND PHARMACY HANDLING	49
<i>Nato Alavidze, Nodar Sulashvili</i>	
SCIENTIFIC DISCUSSIONS OF CURRENT STATE, STATUS, PROBLEMS AND OUTLOOK OF PECULIARITIES CLINICAL PHARMACY MAINTENANCE IN GEORGIA	62
<i>Nato Alavidze, Nodar Sulashvili</i>	
STUDY OF PHARMACOTECHNOLOGICAL INDICATORS OF GINGER ROOTS PROCESSING PRODUCTS	77
<i>Nepochatova K. M., Biletska Ye. V., Konovalenko I. S., Kovalyova T. M.</i>	
THE SCIENTIFIC TALKS OF FEATURES OF CURRENT STATE, ITEMS, PROSPECTS AND DEVELOPMENT PHARMACISTS' PROFESSION AND PHARMACEUTICAL EDUCATIONAL CHALLENGES IN GEORGIA	81
<i>Nodar Sulashvili, Margarita Beglaryan, Nana Gorgaslidze, Tamar Lobjanidze, Vasil Tkeshelashvili, Naira Chichoyan, Luiza Gabunia, Nato Alavidze, Ketevani Gabunia, Nino Abuladze, Maya Gogashvili, Marika Sulashvili</i>	
JUSTIFICATION OF THE EXTRACTION CONDITIONS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF GINGER RHIZOME	98
<i>Razzuvayeva A. A., Galayda Yu. V., Konovalenko I. S.</i>	

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

Сертифікат № 86

Цим засвідчується, що

Галайда Ю. В.

брав(ла) участь у X Міжнародній науково-практичній конференції

**“Сучасні досягнення фармацевтичної
технології і біотехнології”**

10-11 листопада 2022 р.

Ректор НФаУ, проф.



Алла КОТВИЦЬКА

м. Харків, Україна, онлайн



Продовж. дод. Б



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ
ЛІЦЕНЗІЯ: НАКАЗ МОН ВІД 22.08.2022 № 186-Л

Сертифікат № 86-2022

Цим засвідчується, що

Галайда Ю. В.

11 листопада 2022 року брав(ла) участь у практичному тренінгу, до якого входили наступні вебіари:

- *Методологія розробки лікарських та косметичних засобів для профілактики та лікування різних видів алопеції*
- *Методологія розробки комбінованих лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини для лікування мастопатії*
- *Методологія розробки лікарських засобів для лікування гельмінтозів травної системи*

Загальна тривалість 15 годин (0,5 кредиту ECTS), з яких 7 годин практичної сесії та 8 годин самопідготовки.

Результат навчання: удосконалена професійна майстерність щодо розвитку та формування професійних компетентностей галузевого спрямування, опанування новітніми технологіями, ознайомлення із сучасним устаткуванням, обладнанням, технікою, станом і тенденціями розвитку економіки, фармацевтичної та медичної галузі.

Ректор НФаУ, проф.



Алла КОТВИЦЬКА

м. Харків, Україна, онлайн



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

Сучасні досягнення фармацевтичної справи

**Збірник наукових праць
Випуск 1**

**Харків
2022**



концентрацій становила 101,1% (RSD=1,0%), в області середніх та високих концентрацій – 99,6 та 100,1% відповідно (RSD 0,7% та 1,0 % відповідно).

Висновки. Розроблена методика ідентифікації та кількісного визначення мапротиліну методом ВЕРХ є придатною для визначення токсичних та летальних концентрацій досліджуваного антидепресанту в біологічних об'єктах, що підтверджено рядом валідаційних характеристик. Методика рекомендована для застосування у судовій та клінічній токсикології, а також у фармацевтичному аналізі.

РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ УРОЛОГІЧНОЇ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ ТА УМОВ ЇЇ ЕКСТРАГУВАННЯ

Бенлеббар Р., Риндіна М. К., Романовська І. О., Раззуваєва А. А., Непочатова К. М., Галайда Ю. В., Білецька Є. В., Мельник І. С., Семченко К. В., Коноваленко І. С., Ковальова Т. М., Крюкова А. І.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Хвороби нирок є найбільш складними з клінічної та епідеміологічної точки зору. Аналіз уро-і нефрологічної захворюваності в Україні за даними офіційної статистики за останні роки показав збільшення абсолютної кількості зареєстрованих хворих із захворюваннями сечостатевої системи щорічно на 25,8 %. Це зумовлено багато в чому важливою роллю нирок у підтримці фізіологічних функцій людини. Фітотерапія, як метод безпечного базисного лікування багатьох захворювань за допомогою гармонізації природних процесів детоксикації, спрямована на поліпшення функціонального стану нирок і може істотно підвищити як ефективність, так і безпеку базисної фармакотерапії за рахунок переваг наступного характеру: полімодальності ефектів, відсутності ксенобіотичних метаболітів ефекти лікарської терапії [1].

У зв'язку з цим розробка нових фітопрепаратів для лікування захворювань нирок та збільшення асортименту нефропротекторних засобів на фармацевтичному ринку є особливо актуальним.

Однією з важливих груп лікарських речовин для фітотерапії артеріальної гіпертензії є група флавоноїдів, які володіють капіляростабілізуючою, пропіннабрюковою, протизапальною та антиоксидантною активністю.

Пошук доступної, економічно вигідної та офіційної лікарської рослинної сировини для лікування даної патології, яка би проявляла необхідні фармакологічні ефекти звів до відомої лікарської рослинної сировини – череди трироздільної трави, золотушнику звичайного трави, парила звичайного трави.

Особливість цієї фітокомпозиції полягає в здатності підсилювати інтегральну місцево-рефлекторну дію, яка супроводжується розширенням судин (поліпшується трофіка тканин, відтік рідини та не різке зменшення артеріального тиску) та володіє венотонізуючим ефектом [2].

Мета дослідження. Розроблення складу, вивчення фармакотехнологічних властивостей фітокомпозиції на основі череди трироздільної трави, золотушнику звичайного трави, парила звичайного трави та умов екстрагування для перспективи створення на його основі сухого екстракту.

Продовж. дод. Б



Методи дослідження. Інформаційно-розшукові, інформаційно-аналітичні, органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні. Визначення екстрактивних речовин здійснюється за методикою, представленою в Державній Фармакопеї України 2.0. Визначення вологості Визначення здійснюється за методикою, представленою у Державній Фармакопеї України 2.0. Визначення золи загальної здійснюється за методикою, представленою у Державній Фармакопеї України 2.0 [3].

Основні результати. У таблиці 1 представлені зведені дані за результатами вхідного контролю якості лікарської рослинної сировини, що застосовується.

Таблиця 1

Результати вхідного контролю якості череди трироздільної трави, золотушника звичайного трави, парила звичайного трави

Показники якості	Експериментальні дані			Вимоги НД		
	Череди трироздільної трави	Золотушника звичайного трави	Парила звичайного трави	Вимоги за ДФУ		
Вологість, %	$8,40 \pm 0,20$	$7,66 \pm 0,20$	$8,40 \pm 0,20$	не більше 13,0	не більше 12,0	не більше 10,0
Загальна зола, %	$7,20 \pm 0,30$	$6,36 \pm 0,30$	$7,50 \pm 0,30$	не більше 14,0	не більше 11,0	не більше 10,0
Зола, не розчинна в НСІ	$5,54 \pm 0,04$	$2,0 \pm 0,30$	$3,1 \pm 0,04$	не більше 7,00	–	–
Фракція більше 7,0 (мм)	$0,37 \pm 0,04$	$6,87 \pm 0,04$	$5,49 \pm 0,04$	не більше 5,00	не більше 10,0	–
Екстрактивні речовини, %	$19,50 \pm 0,60$	$27,50 \pm 0,70$	$17,50 \pm 0,60$	–	–	–
Органічні домішки, %	$0,61 \pm 0,02$	$0,47 \pm 0,02$	$0,21 \pm 0,02$	не більше 3,0	не більше 3,50	–
Мінеральні домішки, %	$0,18 \pm 0,02$	$0,56 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,02$	не більше 1,0	не більше 1,50	–
Важкі метали, %	Відповідає нормам			Не більше 0,01		



Таким чином, можна зробити висновок про те, що дана лікарська рослинна сировина повністю відповідає вимогам, зазначеним у Державній Фармакопеї України 2.0.

Одним з основних критеріїв найбільш повного витучення з лікарської рослинної сировини біологічно активних речовин є підбір оптимального екстрагента. Можна виділити такі, що пред'являються до екстрагентів, загальні вимоги:

- Повинні мати вибіркову дію – тобто максимально витучати необхідні діючі речовини або їх комплекс із сировини, але водночас якнайменше витучати різні баластні речовини.

- Добре змочувати рослинний матеріал і мати необхідну десорбуючу дію для проникнення через стінки рослинних клітин.

- Не вступати в хімічну взаємодію та не змінювати фармакологічних властивостей діючих речовин.

- Бути фармакологічно індиферентними, при його входженні у готовий продукт, зручним у використанні з точки зору техніки безпеки та з урахуванням горючості, вибухо- та пожежонебезпеки, а також шкідливих впливів на організм персоналу.

- Бути дешевим, доступним та економічним [4].

Аглікони флавоноїдів є полярними сполуками, які добре розчиняються в спиртах, ацетоні та діетиловому ефірі. Причому їх глікозиди більш полярні - вони розчиняються в гарячій воді, спирті, але не розчинні в хлороформі, бензолі та ефірі. Виходячи з вищесказаного в якості екстрагента для трави череди трьох поодиноких був обраний спирт етиловий. При цьому для визначення його концентрації було вирішено використовувати кілька спиртоводних розчинів з наступним вибором одного з них. Використовувався спирт етиловий з концентраціями 40 % та 70 % [5].

Також паралельно визначали вплив модуля екстракції (співвідношення вихідної сировини та екстрагента) на кінцевий вихід екстрактивних речовин. Для приготування витучення використовували співвідношення 1:5, 1:10, 1:15, 1:20.

На підставі аналізу отриманих даних встановлено, що найбільший вихід суми екстрактивних речовин з трави череди трироздільної спостерігається при використанні в якості екстрагента спирту етилового 70 % і при співвідношенні вихідної сировини і екстрагента (модуля екстракції) 1:20.

Для встановлення повноти витучення суми екстрактивних речовин із золотушника звичайного трави також було використано кілька спиртоводних розчинів з різними концентраціями та різними модулями екстракції. У даному випадку, для визначення найбільш відповідної концентрації спирто-водного розчину був використаний спирт етиловий з концентраціями 40 %, 50 % та 70 %.

Для визначення впливу модуля екстракції на кінцевий вихід екстрактивних речовин були взяті співвідношення сировини та екстрагента 1:10 та 1:20.

На підставі аналізу отриманих даних, встановлено, що найбільший вихід суми екстрактивних речовин з золотушника звичайного трави досягався при

Продовж. дод. Б



використанні в якості екстрагента спирту етилового 40 % і при співвідношенні вихідної сировини та екстрагента (модуля екстракції) 1:20.

Для встановлення повноти вилучення суми екстрактивних речовин з парила звичайного трав, був використаний спирт етиловий різних концентрацій. В даному випадку для визначення найбільш підходящої концентрації спирто-водного розчину були використані концентрації в 40 % і 70 %.

Для визначення впливу модуля екстракції на кінцевий вихід екстрактивних речовин були взяті співвідношення сировини та екстрагента 1:10 та 1:20.

На підставі аналізу отриманих даних, встановлено, що найбільший вихід суми екстрактивних речовин з парила звичайного трав відбувається при використанні як екстрагент спирту етилового 40 % і при співвідношенні вихідної сировини і екстрагента (модуля екстракції) 1:20.

Підібрані параметри процесу екстрагування за допомогою ультразвуку та зведена порівняльна характеристика за обома методами представлені нижче в таблиці 2 та таблиці 3 відповідно.

Таблиця 2

Параметри процесу ультразвукової екстракції череди трироздільної трав, золотушника звичайного трав, парила звичайного трав

Вихідна сировина	Екстрагент	Модуль екстрагування	Час екстрагування, хв	Температура екстрагування, °C
Череди трироздільна (<i>Bidens tripartita</i> L.)	Етанол 70%	1:20	25	40...50
Золотушник звичайний (<i>Solidago canadensis</i> L.)	Етанол 40%	1:20	20	40...50
Парило звичайний (<i>Agrimonia eupatoria</i> L.)	Етанол 40%	1:20	25	40...50

Таблиця 3

Параметри методу екстракції на вихід біологічно активних речовин з череди трироздільної трав, золотушника звичайного трав, парила звичайного трав

Вихідна сировина	Вихід екстрактивних речовин при мацерації на водяній бані, %	Вихід екстрактивних речовин з використанням УЗ, %
Череди трироздільна (<i>Bidens tripartita</i> L.)	19,50 ± 0,25	33,30 ± 0,85
Золотушник звичайний (<i>Solidago canadensis</i> L.)	27,50 ± 0,74	43,80 ± 0,57



Парило звичайний (<i>Agrimonia eupatoria</i> L.)	$17,50 \pm 0,65$	$34,00 \pm 0,74$
--	------------------	------------------

При аналізі отриманих даних про проведення ультразвукової екстракції можна зробити висновок про те, що вихід екстрактивних при використанні ультразвука значно вище, ніж при використанні мацерції на киплячій водній бані для всіх видів сировини, що вивчаються.

Методом тонкошарової хроматографії було встановлено, що ультразвук на стадії екстрагування не впливає на якісний склад біологічно активних речовин в витягах. Для розробки режимів екстрагування в технології отримання сухих екстрактів поряд з роздільним екстрагуванням 3-х видів сировини були проведені експерименти з екстрагування суміші сировини череди, золотушника і парила. При цьому також були використані спирто-водні екстрагенти в концентрації 40 % і 70 %. Вихід екстрактивних речовин і зміст біологічно активних речовин в витягах і в сировині представлені в табл. 4.

Таблиця 4

**Порівняння екстрагування фітосуміші та окремих видів лікарської
рослинної сировини**

Вміст біологічно активних речовин в сумарному та індивідуальному витісненні з лікарської рослинної сировини					
Сумарне витіснення (вміст)	Екстрагент		Індивідуальне витіснення (вміст)	Екстрагент	
	Етанол 40%	Етанол 70%		Етанол 40%	Етанол 70%
флавоноїди	$0,93 \pm 0,03$	$2,78 \pm 0,09$	флавоноїди	$1,12 \pm 0,07$	$3,28 \pm 0,01$
сапоніни	$0,81 \pm 0,12$	$0,45 \pm 0,01$	сапоніни	$1,30 \pm 0,02$	$0,62 \pm 0,04$
дубильні речовини	$3,05 \pm 0,07$	$1,74 \pm 0,04$	дубильні речовини	$3,61 \pm 0,10$	$2,01 \pm 0,11$

Висновки. На підставі отриманих результатів можна зробити висновок:

– при роздільному екстрагуванні череди, золотушника, і парила концентрація екстрактивних речовин в витягах вище, ніж при екстрагуванні суміші ЛРС.

– при роздільному екстрагуванні досягається більш високий вихід цільових біологічно активних речовин із сировини 97–98 %, в той час як при екстрагуванні суміші вихід складав 81 %.

На основі цього при розробці технології сухих екстрактів стадію екстрагування проводити окремо для кожного виду сировини, використовуючи найбільш ефективні екстрагенти.

Список літератури

- Emiliani E, Jara A, Kanashiro AK. Phytotherapy and Herbal Medicines for Kidney Stones. *Curr Drug Targets*. 2021;22(1):22–30. doi: 10.2174/1389450121666200929115555. PMID: 32990535.
- Güroca S, Kıpeli B. Consumption of historical and current phytotherapeutic agents for urolithiasis: a critical review. *J Urol*. 2016 Aug;176(2):450–5. doi: 10.1016/j.juro.2016.03.034. PMID: 16813863.



ВИКОРИСТАННЯ КОНЦЕПЦІЇ ЕКОЛОГІЧНОГО МАРКЕТИНГУ У ДІЯЛЬНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ	
<i>Балабанова В. О., Розуля О. Ю.</i>	85
РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ТА ВИВЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОГО ГЕЛЮ	
<i>Батал Л., Редько Н. Р., Українська Х. Р., Курченко Д. Ю., Коноваленко І. С., Ковальова Т. М., Крюкова А. І.</i>	86
ВИЗНАЧЕННЯ МАПРОТИЛНУ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ	
<i>Баворка С.В., Карпущина С.А.</i>	91
РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ УРОЛОГІЧНОЇ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ ТА УМОВ ЇЇ ЕКСТРАГУВАННЯ	
<i>Бенлеббар Р., Риндіна М. К., Романовська І. О., Раззуваєва А. А., Непочатова К. М., Галайда Ю. В., Білецька Є. В., Мельник І. С., Семченко К. В., Коноваленко І. С., Ковальова Т. М., Крюкова А. І.</i>	92
ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ ПОЖИВНОГО СЕРЕДОВИЩА ДЛЯ ОТРИМАННЯ ЗАСІВНОГО МАТЕРІАЛУ ГРИБА <i>BLAKESLEA</i> <i>TRISPORA</i>	
<i>Бібіко В. П., Зубарева І. М., Кузьмінч О. М.</i>	97
МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ КОНТРОЛЬ СПЕЦІФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ	
М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З АНТИБІОТИКОМ	
<i>Бідось К.П., Стрілець О.П.</i>	99
ДОЦІЛЬНІСТЬ РОЗШИРЕННЯ НОМЕНКЛАТУРИ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У НОСОГЛОТЦІ	
<i>Богурька О. Є., Мельниченко А. С.</i>	100
ТЕОРЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ ДОСВІДУ ВИКОРИСТАННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН В СКЛАДІ САМОЕМУЛЬГУВАЛЬНИХ КОМПОЗИЦІЙ	
<i>Боднар Л. А., Половко Н. П.</i>	101
РЕОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОЧНОГО ГЕЛЮ З ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ	
<i>Бодял А. Г., Птугіна Т. В., Безруківий Є. А.</i>	104
ВСТАНОВЛЕННЯ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ТРАВИ ТИМОФІВКИ ЛУЧНОЇ	
<i>Бондаренко І.С., Кисличенко В.С.</i>	105



SOUTH KAZAKHSTAN
MEDICAL
ACADEMY



«ОҢТУСТІК ҚАЗАҚСТАН МЕДИЦИНА АКАДЕМИЯСЫ»

ХАБАРШЫСЫ

«ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ»

ВЕСТНИК

OF THE SOUTH-KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY

VESTNIK

РЕСПУБЛИКАЛЫҚ
ҒЫЛЫМИ ЖУРНАЛ

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ
НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

REPUBLICAN
SCIENTIFIC JOURNAL

Продовж. дод. В

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН МЕДИЦИНА АКАДЕМИЯСЫ, ХАБАРШЫ №4(98), 2022, тарап V



**«БИОЛОГИЯ, МЕДИЦИНА ЖӘНЕ ФАРМАЦИЯНЫҢ ДАМУ БОЛАШАҒЫ»
атты жас ғалымдар мен студенттердің IX халықаралық ғылыми конференциясы
8-9 желтоқсан 2022 жыл**

**IX международная научная конференция молодых ученых и студентов
«ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ БИОЛОГИИ, МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ»
8-9 декабря 2022 года**

**IX International scientific conference of young scientists and students
«PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF BIOLOGY, MEDICINE AND PHARMACY»
8-9 December, 2022**

КОНФЕРЕНЦИЯҢЫҢЫҢ ДАМУШЫСЫ

Нұрсұлтан Назарбаев қоры жағындағы Ғылым жөніндегі кеңесі және
«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ мен Абұвали ибни Сино атындағы Тәжік мемлекеттік
медицина университеті

ОРГАНИЗАТОР КОНФЕРЕНЦИЯ

Совет по науке при фонде Нұрсұлтана Назарбаева и АО «Южно-Казахстанская медицинская
академия» совместно с Таджикским государственным медицинским университетом им. Абұвали ибни
Сино

CONFERENCE ORGANIZER

Nursultan Nazarbayev Foundation and South Kazakhstan Medical Academy together with the Avicenna
Tajik State Medical University

УДК 615.11 615.453.8

STUDY OF PHARMACOTECHNOLOGICAL INDICATORS OF DRY EXTRACT OF GINGER RHIZOMES

Razuvayeva A. A., 1st year student, Fc17(3,5a)-01a group of the pharmaceutical faculty of the National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

Galayda Yu. V., 3rd year student, Fc18(3,0)-05 group of the pharmaceutical faculty of the National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

Kovalyova T. M., PhD (Pharmacy), assoc. prof. of the Drug Technology Department, National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine, tarvko72@gmail.com

Konovalenko I. S., PhD (Pharmacy), assistant of the Drug Technology Department, National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine, ilonakonovalenko1601@gmail.com

A more rational form of processing medicinal plant raw materials can be considered a dry extract, the main advantage of which is the stability of biologically active substances in the process of obtaining and storing them, as well as the convenience of creating medicinal forms on its basis in the future [1, 2]. Dry extracts preserve all the properties of medicinal plant raw materials and ensure the maximum content of biologically active substances, dosage accuracy and complex pharmacological effect of the drug.

When developing the dry extract technology, preliminary data obtained during the selection of the extractant, methods of preparation and extraction of raw materials, efficiency of biologically active substances extraction from raw materials were taken into account. The technology of obtaining a dry extract includes the following stages: preparation of raw materials, extraction of raw materials for the purpose of obtaining aqueous extract, purification of the extract, its evaporation and drying [3].

Extraction was performed under the same conditions, namely, by the standard method of maceration in 40 and 70 % ethanol, using crushed and unsifted ginger rhizomes with a particle size of 1–3 [4]. The volume of ethanol was determined taking into account the absorption coefficient of the extractant. Crushed raw materials were infused for 7 days at a temperature not exceeding 25 °C and a ratio of raw materials: finished product of 1:10, settling was carried out at a temperature of 8–10 °C for 48 hours, in order to sediment ballast substances, the settled product was decanted, filtered and adjusted to the required volume with ethanol.

The obtained aqueous extraction was maintained for 48 hours at a temperature of 5–8 °C and filtered through 4 layers of filter and 2 layers of calico. It was evaporated on a RE-205 rotary evaporator (manufactured by Shanghai Kaikun Instrument Equipment Co., Ltd., China). The resulting thick, light-brown extract was dried in a SV-30 vacuum drying cabinet (manufactured by "RYVA-STAL" LLC, Kyiv) at a temperature of up to 60 °C. It was determined that the yield of the finished product was 30.3 %. The obtained complex dry extract is an amorphous powder of light brown color (Fig. 1). The smell is specific. The taste is bitter-spicy with a sweet aftertaste.



Fig. 1 The form of the dry extract of ginger rhizomes

The results of the study of the pharmacotechnological parameters of the dry extract ginger rhizomes are shown in table 1.

Table 1 - Pharmacotechnological parameters of the dry extract ginger rhizomes

Series	Moisture content, %	Fluidity, sec / 100 g	Solubility in water
1	4.35	37.51 ± 0.04	soluble
2	4.29	38.21 ± 0.03	soluble
3	4.17	36.98 ± 0.04	soluble
4	4.38	37.25 ± 0.02	soluble
5	4.22	37.83 ± 0.04	soluble

The conducted studies on the determination of the moisture content of the dry extract showed compliance with the general article of the State Pharmacopoeia of Ukraine - no more than 5 % moisture. According to the obtained data, the moisture content was 4.21 ± 0.03 % [5, 6]. The fluidity index is satisfactory for further use in the manufacture of solid dosage forms.

As determined by the results of research, the solubility of the dry extract does not depend on the temperature of the solvent, which is an important factor in the technology of various medical form, provided it is used as a substance for the manufacture of pharmaceuticals in the conditions of pharmacies [7].

Bibliography

1. Ravindran N., Nirmal Babu K. Ginger: the genus Zingiber. – CRC Press, 2015. – 553 p.
2. Evaluation of Zingiber officinale and Curcuma longa rhizome as a crude drug from their ethanolic extract / Sharma Pradeep Kumar, et al. // P.G. Department of Applied Chemistry, Sanrat Ashok Technological Institute, Vidisha (M.P.), India, 2013. № 4 (12). P. 74-76.
3. [Paul Schulick](#). Ginger: Common Spice and Wonder Drug. China Valley: Hohm Press, 2016. 166 p.
4. The United States Pharmacopoeia-National Formulary. USP 32/ NF 27. – Rockville, MD: The United States Pharmacopoeial Convention, 2009.
5. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
6. Державна Фармакопея України. Доповнення 2 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. –336 с.
7. Технологія лікарств промислового виробництва: учебник для студ. высш. учеб. завед: перевод с укр. яз. / В. И. Чуешов и др. Вильнюс: Новая книга, 2014. 696 с.

СОДЕРЖАНИЕ

Секция «ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ: ПОИСК И РЕШЕНИЕ»	
Nepochatova K. M., Biletska Ye. V., Kovalyova T. M., Konovalenko I. S. STUDY OF THE PHARMACOTECHNOLOGICAL INDICATORS OF LICORICE ROOTS GRANULES CUT AND PRESSED	3
Oryabassanova B.M., Makhmatova B.G. DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY FOR OBTAINING TABLETS WITH EXTRACT OF VERBASCUM SONGARICUM SCHRENK	5
Razuvayeva A. A., Galayda Yu.V., Kovalyova T. M., Konovalenko I. S. STUDY OF PHARMACOTECHNOLOGICAL INDICATORS OF DRY EXTRACT OF GINGER RHIZOMES	10
Сегизбаева Б.А., Ажарбаева Р.М., Аширов М.Э., Жарылқасын А.Н., Құрбанәлі А. Б., Оспанбек С.Ш., Талғатбек А. Ж. СУ ЖАЛБЫЗ (MENTHA AQUATICA) ЖАЛЫРАҚТАРЫНАН ТҰНДЫРМА АЛУ МҮМКІНДІКТЕРІН ЗЕРТТЕУ	12
Сегизбаева Б.А., Ажарбаева Р.М., Аширов М.Э., Абдисамат А.А., Аспәбекова А.Н., Нәзімбай С.Б. КӨДІМПІ БАҚБАҚ (TARAXACUM OFFICINALE WIGG.) ТАМЫРЛАРЫНАН ТҰНДЫРМА АЛУ МҮМКІНДІКТЕРІН ЗЕРТТЕУ	14
Сегизбаева Б.А., Ажарбаева Р.М., Аширов М.Э., Абдикулов А. Абдымал А. Ибраһимұлы Ғ. МУСКАТ ШАТЫРАНЫ ӨСІМДІГІНЕН ЛИОФИЛЬДІ ЭКСТРАКТ АЛУ ӨДІСІ	16
Сегизбаева Б.А., Ажарбаева Р.М., Нұрбаева С.Е., Абдумали А., Ақпәсбек А., Мәсетбек А. ШІЛТЕРЖАЛЫРАҚТЫ ШӨЙҚУРАЙ (HYPERICUM PERFORATUM) ШӨБІ - ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫ ӨНДІРУ ҮШІН ПЕРСПЕКТИВТІ ШИЖАТ (ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ)	19
Сегизбаева Б.А., Ажарбаева Р.М., Омарбекова А.А., Дағестаноглы А., Мәкәлбекова М., Оспанбек С. ҰСАҚ ГҮЛДІ ЖҰПАНҮЛ (ORIGANUM TYTTANTBUM GONTSCH) ШӨБІНІҢ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ-ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ПАРАМЕТРЛЕРІН АНЫҚТАУ	21
Сегизбаева Б.А., Омарбекова А.А., Датқаз У.М., Қапсалықова Ә.Н., Клебаева Л.Н. ИЗУЧЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТА ПОГЛОЩЕНИЯ ЭКСТРАГЕНТА И ВЫХОД ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ РИНОПЕТАЛУМ КАРЕЛИНЫ (RHINOPETALUM KARELINI FISCH. EX ALEXANDER)	23
Сегизбаева Б.А., Аманжол А. ОЦЕНКА БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ КАПСУЛ ИМОДИУМ И ЕГО ДЖЕНЕРИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПО ТЕСТУ СРАВНИТЕЛЬНОЙ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ	26
Сегизбаева Б.А., Ажарбаева Р.М., Аширов М.Э., Ақпәсбек А. КӨДІМПІ МЫҢЖАЛЫРАҚ (ACHILLEA MILLEFOLIUM) ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИЖАТЫН ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ-ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ	30
Сегизбаева Б.А., Жарқын Б.Қ. КӨДІМПІ ТОМАҒАШӨП ӨСІМДІГІНЕН АЛЫНҒАН ТҰНДЫРМА САПАСЫН АНЫҚТАУ	32
Сегизбаева Б.А., Ибраһимов С.М.	35



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГРАМОТА

нагороджується

Галайда Юлія

у секційному засіданні студентського
наукового товариства кафедри
аптечної технології ліків

XXIX Міжнародна науково-практична
конференція молодих вчених та студентів
**«Актуальні питання створення нових
лікарських засобів»**

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА

19-21 квітня 2023 р.
м. Харків



Кафедра аптечної технології ліків

1. Порівняльний аналіз складу рідких засобів для лікування акне на основі кліндаміцину промислового та екстемпорального виробництва
Доповідач: Кметик Юлія
Науковий керівник: Семченко К. В., докт. фарм. н., доцент
2. Аналіз аптечного виробництва капсул в Німеччині
Доповідач: Соляник Кристина
Науковий керівник: Вишневська Л. І., докт. фарм. н., професор
3. Розробка складу, технології та дослідження бальзаму-маски аплікаційного нанесення для лікування себорейного дерматиту шкіри голови
Доповідач: Черкасова Альбіна
Науковий керівник: Коноваленко І. С., докт. філ., асистент
4. About the prospects of using medicines based on peptides and their compositions
Доповідач: Мороз Ксенія
Науковий керівник: Ковальова Т. М., к. фарм. н., доцент
5. Research of raw materials of nightshade for use in pharmacy practice
Доповідач: Кочнева Поліна
Науковий керівник: Вишневська Л. І., докт. фарм. н., професор
6. Опрацювання складу гелю для ясен
Доповідач: Ладогубець Дмитро
Науковий керівник: Половко Н. П., докт. фарм. н., професор
7. Розробка складу та технології багатокомпонентного анальгетика
Доповідач: Варуша Анна
Науковий керівник: Марченко М. В., к. фарм. н., доцент
8. Розробка складу та технології препарату адаптогенної дії
Доповідач: Ткаченко Влада
Науковий керівник: Марченко М. В., к. фарм. н., доцент
9. Development of the composition and technology of antiemetic capsules
Доповідач: Галайда Юлія
Науковий керівник: Коноваленко І. С., докт. філ., асистент

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
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

Юлії ГАЛАЙДИ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка складу і технології капсул антиеметичної дії»
керівник кваліфікаційної роботи: Ілона КОНОВАЛЕНКО, докт. філ.
затверджений наказом НФаУ від «6» березня 2023 року № 59
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: Запропоновано склад та технологію сухого екстракту імбиру аптечного кореневищ у твердих желатинових капсулах, що володіє вираженою антиеметичною дією.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
 - провести аналіз і узагальнення літературних даних по використанню препаратів на основі імбиру аптечного кореневищ;
 - провести дослідження фармацевтичного ринку лікарських засобів на основі сировини імбиру аптечного;
 - вивчити вплив фармацевтичних факторів на інтенсифікацію процесу екстрагування біологічно активних речовин з імбиру аптечного кореневищ;
 - розробити раціональну технологію капсул з сухим екстрактом імбиру аптечного кореневищ;
 - провести фізико-хімічні дослідження розроблених капсул;
 - провести дослідження з вивчення стабільності капсул з сухим екстрактом у процесі зберігання;
 - провести специфікацію до проєкту методів контролю якості розроблених капсул з сухим екстрактом імбиру аптечного кореневищ.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць – 8, рисунків – 26.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Ілона КОНОВАЛЕНКО, асистент кафедри аптечної технології ліків	28.09.2022	28.09.2022
2	Ілона КОНОВАЛЕНКО, асистент кафедри аптечної технології ліків	17.11.2022	17.11.2022
3	Ілона КОНОВАЛЕНКО, асистент кафедри аптечної технології ліків	19.12.2022	19.12.2022

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

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Вибір теми	вересень 2022 р.	виконано
2	Аналіз літературних джерел	жовтень 2022 р.	виконано
3	Проведення експериментальних досліджень	жовтень-грудень 2022 р.	виконано
4	Оформлення роботи	січень-березень 2023 р.	виконано
5	Надання готової роботи до комісії	квітень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Юлія ГАЛАЙДА

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Ілона КОНОВАЛЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 59
по Національному фармацевтичному університету
від 06 березня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Галайда Юлія Василівна	Розробка складу та технології капсул антиеметичної дії	Development of the composition and technology of antiemetic capsules	ас. Коноваленко І. С.	проф. Сагайдак-Нікітюк Р. В.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату
Фоменко

Н. В.



ВИСНОВОК

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

№ 112181 від «6» квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Галайди Юлії Василівни, 5 курсу, 5 групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу та технології капсул антиеметичної дії / Development of the composition and technology of antiemetic capsules», 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

1%

16%

ВІДГУК

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

Юлії ГАЛАЙДИ

на тему: «Розробка складу і технології капсул антиеметичної дії».

Актуальність теми. Велике значення для розвитку і впровадження в фармацевтичну і медичну практику фітотерапевтичного методу лікування має розробка і дослідження нових рослинних препаратів.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час роботи здобувачка вищої освіти проаналізувала дані літератури, вивчила вплив типу екстрагенту, співвідношення сировини:екстрагент та ступеню подрібнення сировини на інтенсифікацію процесу екстрагування біологічно активних речовин та провела якісний аналіз біологічно активних речовин.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Юлії ГАЛАЙДИ може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Науковий керівник _____

Ілона КОНОВАЛЕНКО

«12» квітня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Юлії ГАЛАЙДИ

на тему: «Розробка складу і технології капсул антиеметичної дії».

Актуальність теми. Зростаючі вимоги сучасної терапії обумовлюють пошук високоефективних методів лікування, зокрема використання більш безпечних з точки зору токсичності лікарські препарати, такі, як фітопрепарати. Лікарська рослинна сировина солодки голої корені представляє собою практичний інтерес в розробці фітопрепарату з протизапальною активністю.

Теоретичний рівень роботи. Визначено основні технологічні параметри лікарської рослинної сировини, які підтвердили, що імбиру аптечного кореневища характеризуються високими значеннями порізності, вільного об'єму шару, насипної маси та низьким значенням пористості сировини.

Пропозиції автора з теми дослідження. Запропоновано використовувати співполімер вінілкапролактаму та вінілацетату Soluplus®. Вивчено вплив типу зволожувачів, наповнювачів капсульованої суміші на інтенсифікацію процесу вивільнення біологічно активних речовин. Розроблено блок–схему виробництва капсул з сухим екстрактом імбиру аптечного кореневищ. Розроблені методи контролю якості отриманого лікарського фітопрепарату у формі капсул.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час роботи здобувачка вищої освіти проаналізував літературні дані, освоїв фізичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні методи досліджень, які представляють практичний інтерес.

Недоліки роботи. За змістом роботи зустрічаються орфографічні помилки, технічні помилки.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Юлії ГАЛАЙДИ може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Рецензент

проф. Ріта САГАЙДАК-НІКІТЮК

«19» квітня 2023 р.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 9

«26» квітня 2023 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:

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

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(5,0д)-05 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Юлія ГАЛАЙДА – з доповіддю на тему «Розробка складу і технології капсул антиеметичної дії» (науковий керівник, ас. Ілона КОНОВАЛЕНКО).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф.

(підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

асистент

(підпис)

Ілона КОНОВАЛЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувачка вищої освіти Юлія ГАЛАЙДА 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 антиеметичної дії»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Юлія ГАЛАЙДА представила кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ілона КОНОВАЛЕНКО

«12» квітня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Юлія ГАЛАЙДА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«26» квітня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« 14 » червня 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/