

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра заводской технологии лекарств**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**на тему: «ПОДБОР СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТВЕРДЫХ
ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ С ЭКСТРАКТАМИ ЦВЕТКОВ БУЗИНЫ
ЧЕРНОЙ И МЯТЫ ПЕРЕЧНОЙ»**

Выполнил: соискатель высшего образования
группы Фм18(4,10д)і-06
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Сальман УАДИДИ

Руководитель: доцент заведения высшего образования
кафедры заводской технологии лекарств, д.фарм.н., доцент
Галина СЛИПЧЕНКО

Рецензент: доцент заведения высшего образования
кафедры технологии лекарств, к.фарм.н., доцент
Марина БУРЯК

Харьков – 2023 год

АННОТАЦИЯ

Квалификационная работа посвящена исследованиям выбору вспомогательных веществ, с целью создания капсул с сухими экстрактами цветков бузины черной и мяты перечной.

Автором изучены физико-химических и фармакотехнологических свойств действующих веществ с целью создания твердых желатиновых капсул. Исследования позволили выбрать вспомогательные вещества и получить капсулы использованием метода гранулирования.

Ключевые слова: растительное сырье, экстрактов бузины цветков сухой, мяты перечной экстракт сухой, капсулы.

ANOTATION

The qualifying work is devoted to research on the choice of excipients order to create capsules with dry extracts of black elderberry flowers and peppermint.

The author studied the physicochemical and pharmacotechnological properties of active substances order to create hard gelatin capsules. The studies made it possible to select excipients and obtain capsules using the granulation method.

Key words: plant raw materials, dry extracts of elderberry flowers, dry peppermint extract, capsules.

СОДЕРЖАНИЕ	
ВВЕДЕНИЕ	6
РАЗДЕЛ 1. ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ КАПСУЛ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ	8
1.1. Фитотерапия при ОРВИ	11
1.2. Исследование ассортимента противокашлевых препаратов	15
1.3. Капсулы, как перспективная лекарственная форма	18
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1	19
Раздел 2. Объекты и методы исследования	20
2.1. Характеристика действующих и вспомогательных веществ как объектов исследований	20
2.2. Методы оценки фармакотехнологических характеристик исследуемых порошков для капсулирования	23
2.3. Методы оценки показателей качества препарата	24
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2	24
РАЗДЕЛ 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА КАПСУЛ НА ОСНОВЕ БУЗИНЫ ЧЕРНОЙ И МЯТЫ ЭКСТРАКТОВ СУХИХ	25
3.1 Физико-химические и фармакотехнологические исследования сухих экстрактов	25
3.2. Выбор вспомогательных веществ при изготовлении твердых желатиновых капсул	27
3.3. Краткое описание технологического процесса получения капсул	34
3.4 Контроль качества полученных капсул	36
3.5 Исследование влагопоглощения полученных капсул	37

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3	39
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	40
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	41
ПРИЛОЖЕНИЕ	45

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БАВ	- Биологически активное вещество
ГФУ	– Государственная фармакопея Украины
ЕФ	– Европейская фармакопея
ЛРС	– лекарственное растительное сырье
ЛС	– лекарственное средство
ЛП	– лекарственный препарат
ЛФ	– лекарственная форма
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. ОРВИ (острая респираторная вирусная инфекция) – наиболее распространенные инфекционные заболевания, поражающие все возрастные группы населения. Среди причин временной потери трудоспособности они занимают 1-е место – даже в межэпидемический период их болеет 1/6 часть населения планеты. В Украине ежегодно ОРВИ болеют 10 -14 млн человек, что составляет 25 - 30% всей и около 75-90% инфекционной заболеваемости в стране. Хронические заболевания носа и горла с течением времени могут влиять на другие органы и системы, вызывая бронхиальную астму, пиелонефрит, миокардит и другие болезни.

Длительные заболевания носа и околоносовых пазух, кроме стойкого нарушения носового дыхания, могут вызвать снижение зрения, потерю обоняния, храп с остановками дыхания (ночное апноэ). При длительном нарушении носового дыхания может возникнуть целый ряд негативных последствий: появляются хронические головные боли, нарушается качество жизни, снижается работоспособность.

Разработка новых препаратов на растительной основе является актуальной задачей отечественной науки и практики. Перспективным является создание препаратов на основе бузины и мяты экстракта сухого.

Цель исследования. Нами были проведены исследования по выбору вспомогательных веществ с целью создания капсул на основе бузины и мяты экстракта сухого.

Задачи исследования. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- провести анализ современного состояния проблем создания лекарственных препаратов для лечения ЛОР заболеваний и рациональность применения бузины и мяты экстрактов сухих;
- провести исследования растительного сырья и фармако-

технологических свойств с целью выбора рациональных вспомогательных веществ;

- изучить влияние вспомогательных веществ на фармакотехнологические свойства масс для капсулирования и подобрать рациональный состав.

Объект исследования. Бузины и мяты сухой экстракт, вспомогательные вещества, капсульные смеси, готовые капсулы.

Предмет исследования. Теоретическое и экспериментальное обоснование состава, разработка технологии и исследование свойств капсул на основе сухих экстрактов (бузины и мяты).

Методы исследования. При решении поставленных задач в работе использовали следующие физические, химические, фармакотехнологические методы, а именно:

- методы определения текучести, угла естественного откоса, насыпной плотности, прессуемости порошков и силы выталкивания запрессовки, для оценки технологических свойств порошков, капсульных смесей и оценки качества капсул;

Апробация результатов исследования и публикации. Результаты исследований отображены в материалах конференции:

Структура и объем квалификационной работы. Работа состоит из вступления, трех глав, общих выводов, списка используемой литературы, дополнений. Содержание работы охватывает 40 страниц основного текста и содержит 4 таблицы и 10 рисунков.

РАЗДЕЛ 1

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ КАПСУЛ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ

С наступлением холодного времени года создаются благоприятные условия для распространения острых респираторных вирусных инфекций, что приводит к росту уровня заболеваемости этими инфекциями, а также возникает угроза эпидемии гриппа. В группу острых респираторных вирусных инфекций относится большое количество вирусных заболеваний, протекающих с поражением верхних дыхательных путей (рис.1) [5, 16].

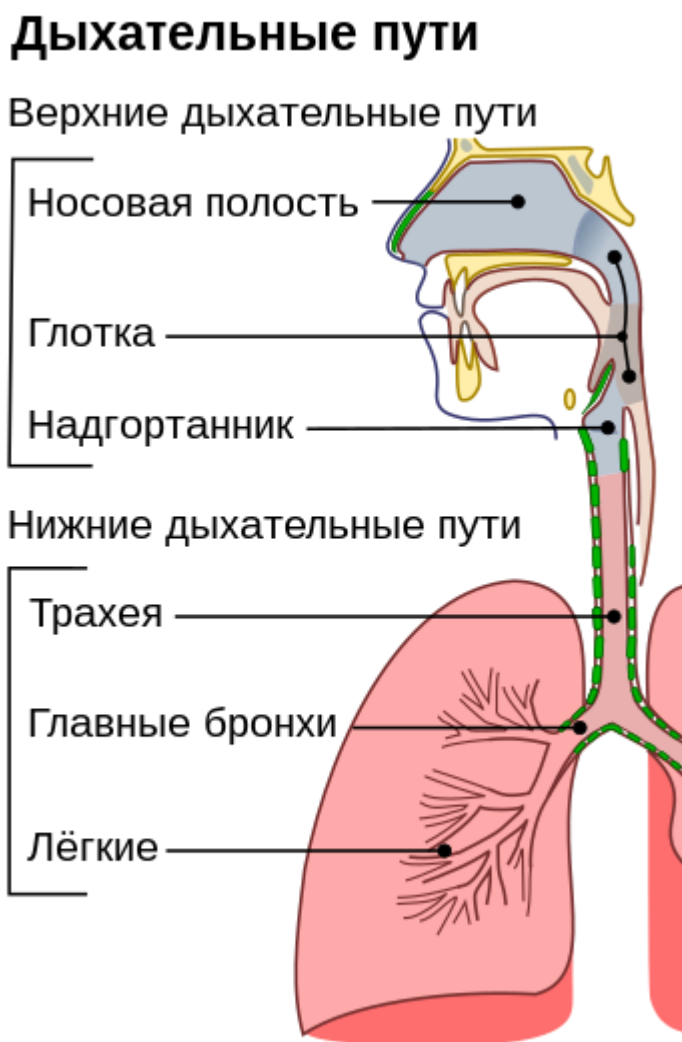


Рисунок 1 Схема дыхательных путей

ОРВИ – это заболевание бактериально-вирусной этиологии с преимущественным поражением слизистых оболочек верхних дыхательных путей (ВДП). К группе ОРЗ относятся грипп, парагрипп, аденовирусная, риновирусная, респираторно-синцитиальная инфекция [3].

Различные возбудители ОРВИ могут вызывать более или менее схожую симптоматику, которая может включать в себя повышение температуры тела, озноб, общее недомогание, головную боль и т. д., а клиническая картина может выражаться в виде острого ринита, острого фарингита, острого тонзиллита, острого ларинготрахеита и острого бронхита. Иногда также может возникать конъюнктивит.

Возбудителями являются бактерии (стрепто- и стафилококки, пневмококки и др.) и вирусы (вирус гриппа, парагриппа, аденовирусы и т. д.). Заболевание развивается вследствие нарушения защитных барьеров носоглотки и дренажной функции бронхов (под влиянием неблагоприятных экологических факторов, переохлаждения, нервно-психического перенапряжения), а также вследствие снижения иммунитета [5].

Воротами инфекции есть разные отделы ВДП. Первый уровень защиты – слизистая носа, второй – лимфоидная ткань миндалин глоточного кольца и слизистая оболочка глотки.

Клинические особенности отдельных форм ОРВИ и ОРЗ

1. В зависимости от тяжести течения.

Легкие формы: температура субфебрильная; интоксикационные симптомы отсутствуют или слабо выражены; АД, ЧСС и ЧД не изменены; осложнения отсутствуют; продолжительность до 1 нед.

Формы средней тяжести: температура тела фебрильная; выраженные симптомы интоксикации; тенденция к гипотонии, тахикардия (90-120 в мин.), тахипное (24-28 в мин.); продолжительность более 1 недели; осложнения в виде пневмоний, синуситов и т.д. [3].

Тяжелые формы: гиперлирекия; тяжелые интоксикационные симптомы;

гипотония, тахикардия, ослабление тонов сердца, тахипное; геморрагический синдром; продолжительность до 2 недель; частые осложнения. Молниеносные формы характеризуются быстрым развитием энцефалопатии, острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности [5].

2. В зависимости от анатомической локализации.

Ринит - характеризуется ощущением заложенности носа, затрудненным носовым дыханием, чиханьем, насморком. Объективно: серозные, слизистые, слизисто-гнойные или кровянистые выделения, отек и гиперемия носовых ходов.

Фарингит характеризуется ощущением "царапания" и умеренной болью при глотании, сухим кашлем. Объективно: гиперемия, отек и зернистость задней стенки глотки, иногда мелкие кровоизлияния.

Ларингит - характеризуется ощущением "царапания" или болью в горле, сухим, "лающим" кашлем, осиплостью голоса, афонией. Объективно: гиперемия и отек слизистой гортани, гиперемия и утолщение голосовых связок. У детей может осложниться ложным крупом.

Трахеит - характеризуется ощущением "царапания" или болью за грудиной, сухим кашлем, усиливающимся при глубоком вдохе или на холоде. При аускультации легких можно выслушать жесткое везикулярное дыхание.

3. В зависимости от этиологии.

Парагрипп:осенне-зимний период; эпидемиологическая ситуация, свидетельствующая об увеличении частоты ларингитов в детских коллективах; постепенное начало; незначительная интоксикация; легкий ринофарингит и выразительный ларингит; нормальная гемограмма.

Риновирусная инфекция:весна и ранняя осень, групповые случаи инфекции; ринорея, слезотечение, легкое царапание в горле; незначительная интоксикация; нормальная гемограмма.

Респираторно-синцитиальная инфекция:часто внутрибольничные вспышки; молодой или детский возраст (чем меньше ребенок, тем вероятнее,

что симптомы обусловлены РС-вирусом); ринорея в сочетании с явлениями бронхита и бронхиолита (экспираторная одышка, кашель, свистящее дыхание); длительное, до 3 недель, течение; нормальная гемограмма.

Аденовирусная инфекция: преимущественное поражение верхних дыхательных путей по типу гранулезного фарингита, тонзиллита, ринита с выраженным экссудативным компонентом; лимфаденопатия; часто конъюнктивит; возможны диарея, гепатомегалия; умеренная интоксикация.

Ангина – острая инфекционная болезнь с воздушно-капельным механизмом передачи. Характеризуется поражением лимфоидной ткани ротоглотки, проявляется общей интоксикацией, болями в горле, увеличением нижнечелюстных лимфатических узлов, образованием налетов на миндалинах. История и распространение. Ангина известна с давних времен, описана еще Гиппократом. Бактериологические открытия XIX ст. разрешили дифференцировать ангину с дифтерией, с синдромом острого тонзиллита и другими болезнями. Этиология. В настоящее время установлено, что почти 80% ангин вызываются стрептококком, около 10% имеют совместную стрептококкостафилококковую этиологию.

Для лечения ОРВИ используются жаропонижающие, противовирусные препараты, капли и спреи, которые облегчают насморк. В некоторых случаях, врачи могут порекомендовать противовоспалительные или противовирусные препараты. При кашле врачи прописывают откашливающие средства и курсы ингаляций.

1.1. Фитотерапия при ОРВИ

В период начальной стадии заболевания фитотерапия является основным методом лечения по причине мягкого действия и малой токсичности. В период разгара заболевания она может применяться как поддерживающий метод лечения для повышения защитных сил организма,

усиления эффекта основных лекарственных средств и уменьшения их побочного действия [1].

Назначать лекарственные растения необходимо индивидуально, по показаниям, с учетом возраста пациента, реально оценивая возможности фитотерапии, с учетом возможной непереносимости некоторых растений. К использованию фитотерапии абсолютных противопоказаний не существует.

Относительными противопоказаниями принято считать:

- а) аллергические состояния у детей, однако в данном случае подбор лекарственных растений надо осуществлять более тщательно, учитывая анамнез возможной ранее непереносимости некоторых растений;
- б) острые, угрожающие жизни состояния и заболевания, требующие неотложной терапии: онкологические заболевания, септические и инфекционные заболевания, психические болезни, туберкулез, острые фазы ряда хронически протекающих заболеваний (например, астматический статус, гипертонический криз, острый инфаркт миокарда и др.);
- в) беременность — для лекарственных растений, вызывающих изменения гормонального равновесия, токсические осложнения и др.

С учетом особенностей острых респираторных вирусных инфекций преимущественно используют лекарственные растения нескольких фармакотерапевтических групп [15, 17, 18].

Растения, обладающие общеукрепляющим действием:

- растения, содержащие витамины и микроэлементы: плоды шиповника, смородины черной, облепихи, цитрусовые, плоды земляники, рябины обыкновенной, калины обыкновенной, клюквы, брусники, черники, листья крапивы, первоцвета, молодая хвоя сосновых;
- адаптогены и иммунокорректоры в детской практике следует назначать с осторожностью (только под наблюдением врача), поскольку они могут вызывать изменение гормонального равновесия. Это

растения, содержащие лигнаны, — корневище с корнями элеутерококка колючего, левзеи сафлоривидной, плоды и семена лимонника китайского; содержащие фенологликозиды — корень родиолы розовой; содержащие стероидные сапонины — корневище с корнями заманихи высокой, тритерпеновые сапонины — корни женьшеня (рекомендуется больше для взрослых), аралии манчжурской; содержащие полисахаридные комплексы и другие группы биологически активных веществ — трава эхинацеи пурпурной, зверобоя продырявленного, череды трехраздельной. Указанная группа растений выпускается фармацевтической промышленностью в основном в виде настоек или жидких экстрактов, отпускаемых в аптечной сети;

— растения, содержащие биогенные стимуляторы — сок алоэ, каланхоэ, препарат биосед из очитка большого.

Растения, которые обладают бактерицидным и бактериостатическим действием, содержащие эфирные масла группы монотерпенов производные, — цинеола (листья шалфея лекарственного, эвкалипта прутовидного), группы ароматических эфирных масел — производные тимола (трава тимьяна ползучего и обыкновенного); фенольные соединения — трава зверобоя продырявленного, цветки календулы лекарственной [20].

Растения, обладающие противовоспалительным действием, содержащие дубильные вещества, — кора дуба, корневище лапчатки, корневище горца змеиного, кровохлебки, ольховые шишки и др.; растения, содержащие эфирные масла, производные азулена, — цветки ромашки аптечной и безязычковой; растения, содержащие слизи, — листья мать-и-мачехи, подорожника; цветки липы [21].

Растения, которые обладают жаропонижающим и потогонным действием, растения, содержащие витамины, — плоды малины, плоды черной смородины, клюквы, брусники; растения, содержащие эфирные масла

группы монотерпенов, — плоды можжевельника обыкновенного; сесквитерпенов — цветки липы,

листья березы, ароматические эфирные масла — трава душицы;

- растения, содержащие флавоноиды — цветки бузины; растения, содержащие производные салициловой кислоты, — трава фиалки трехцветной, плоды малины.

Растения, обладающие обволакивающим, смягчительным, отхаркивающим действием [22, 25]:

— содержащие слизи — листья мать-и-мачехи; цветки липы, листья подорожника большого, виды алтея (лекарственного и армянского);

- растения, содержащие эфирные масла группы сесквитерпенов, производные алантолактона, — корневище с корнями девясила высокого, производные ледола — побеги багульника болотного, производные кадинена — корневище аира болотного; ароматические эфирные масла — производные тимола — трава тимьяна ползучего и обыкновенного, трава душицы обыкновенной, производные анетола — плоды аниса обыкновенного, фенхеля обыкновенного; содержащие смолы и бальзамы — почки сосны;

— растения, содержащие производные салициловой кислоты - трава фиалки трехцветной;

— растения, содержащие тритерпеновые сапонины - корни солодки, корневище с корнями синюхи голубой и первоцвета весеннего;

— содержащие алкалоиды, оказывающие противокашлевое действие;

— это готовые стандартизированные препараты, выпускаемые фармацевтической промышленностью, содержащие кодеина фосфат; глауцина гидрохлорид из травы мачка желтого; из травы термопсиса ланцетного — настой 1: 400, в составе микстуры; ликорина гидрохлорид из подснежника Воронова и унгернии Виктора;

— бронхолитические растения и готовые препараты, содержащие

алкалоиды тропанового ряда и эфедрина гидрохлорид.

Растения, обладающие противоаллергическим действием, содержащие флавоноиды — трава череды трехраздельной, фиалки трехцветной, корни солодки голой и уральской; растения, содержащие эфирные масла, группы сесквитерпенов — листья березы.

К адаптогенам традиционно относят препараты (экстракты и настойки) из лекарственных растений семейства аралиевых и толстянковых, которые повышают устойчивость (резистентность) организма к внешним патологическим воздействиям, в том числе к инфекциям. Тонизирующие лекарственные растения назначаются при вегетососудистых расстройствах с преобладанием гипотонии, после тяжелых соматических заболеваний, при остаточных явлениях органических заболеваний ЦНС с преобладанием вялости и апатии.

1.2. Исследование ассортимента противокашлевых препаратов

Согласно данным Государственного реестра ЛС Украины, отхаркивающих ЛС растительного происхождения насчитывает 90 ТН.

Согласно АТС классификации, проанализированные ЛС растительного происхождения, используемые как отхаркивающие, относятся к главной терапевтической группе R05 «Средства, применяемые при кашле и простудных заболеваниях», и подгруппе R05C A «Отхаркивающие средства» [7, 11]. Был проведен анализ зарегистрированных отхаркивающих ЛС по лекарственной форме (ЛФ) (рис. 2).

Из рис.2 видим, что сиропы (12 ТН) наиболее употребляемая ЛФ среди ЛС. Выпускают отечественные производители: Алтемикс бронхо (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье»), Пертусин в форме сиропа выпускают 3 производителя: ПАО «Галичфарм» Корпорация «Артериум», ООО «Тернофарм», ЧАО «Фитофарм»), Сироп подорожника (ООО)

"Тернофарм"), Фитобронхол (Прат "Лектравы").

К зарубежным ЛС в форме сиропов относятся: Гербион сироп первоцвета и Гербион сироп подорожника (KRKA д.д., Новое место, Словения), Доктор кашель (Люпин Лимитед, Индия), Эвкабал (Фарма

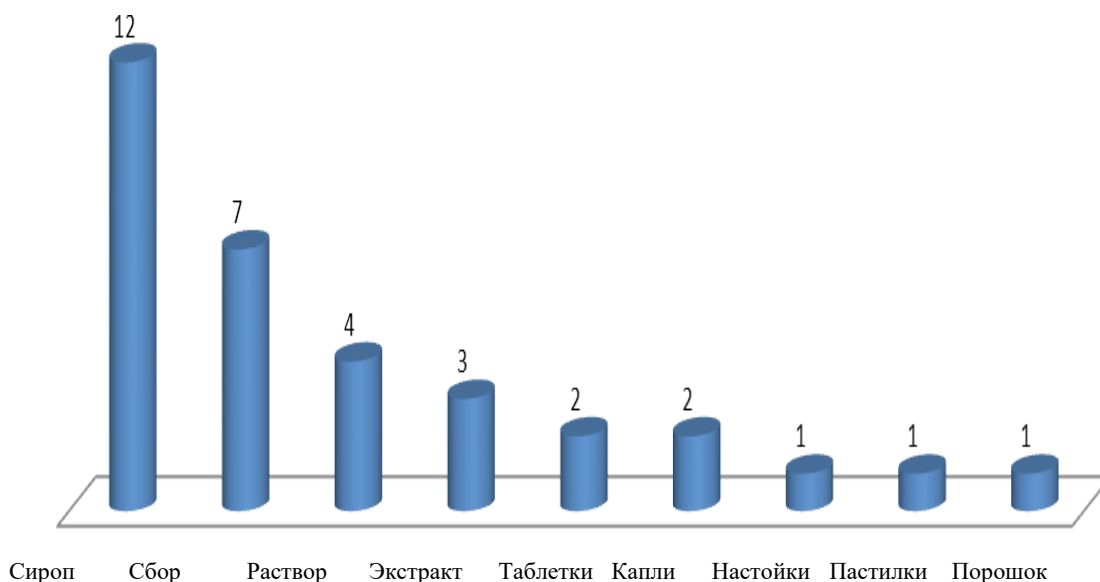


Рисунок 2 Распределение многокомпонентных растительных ЛС по лекарственной форме

Вернигероде ГмбХ, Германия), Сироп от кашля с подорожником и мать-и-мачехой (Херкель Б.В., Нидерланды), Стоптусин фито (Тева Чех Индастриз с.р.о., Чешская Республика), Тусавит (Фармацеу тише фабрик Монтавит ГмбХ, Австрия).

Анализируя состояние регистрации отхаркивающих ЛС установлено, что ЛС отечественного производства занимают 64%. Зарубежные ЛС занимают 36%, среди них значительную долю, а именно 23% составляют ЛС производства Германии. Остальные ЛС разных зарубежных производителей распределены следующим образом: (5%) - производства Австрии,

Нидерландов – (3%), Словении – (3%), Индии, Чехии и Польши составляет 1%.

Ассортимент твердых ЛФ насчитывает 6 разновидностей. Доминируют таблетки — 68,2 %, на второй позиции порошки — 9,4 %, третье место занимают капсулы — 8,0 %.

Анализ ЛП по лекарственному сырью показал, что в число самые применяемые лекарственные растения в противокашлевых и отхаркивающих ЛП: солодка голая (18), алтей лекарственный (15), тимьян ползучий (13), анис (10), мята перечная (7), эвкалипта листья, мать и мачеха (6), термопсис (5), плющ (5) и первоцвет(5). В целом перечень лекарственных растений насчитывает 62 наименования (рис. 3).

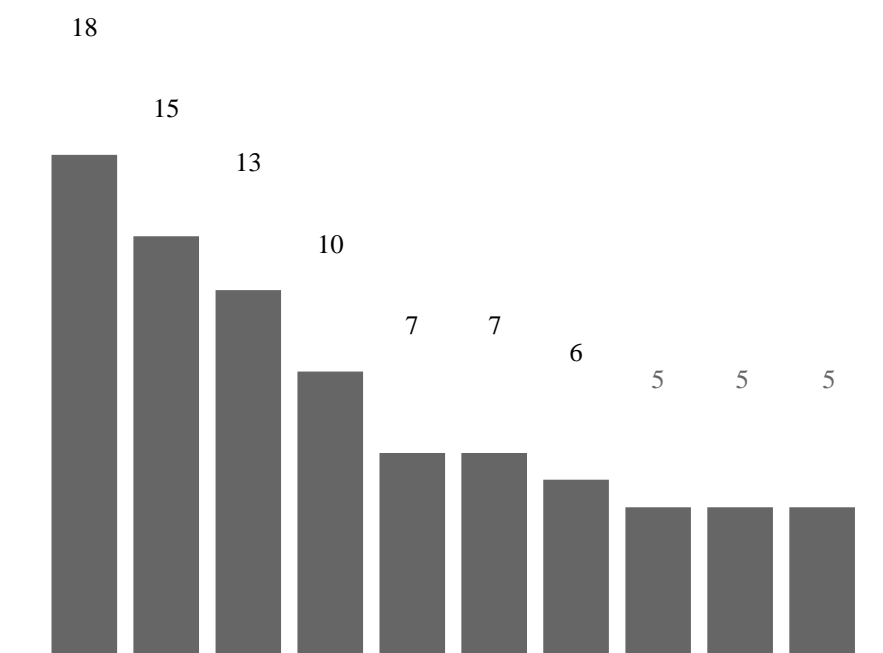


Рисунок 3 Рейтинг лекарственных растений по наименованию в ассортименте

1.3. Капсулы, как перспективная лекарственная форма

Капсулы – оптимальная лекарственная форма для сухих экстракционных препаратов из растительного сырья, обеспечивающая высокую биологическую доступность и защиту экстракта от влияния факторов внешней среды.

С точки зрения пациентов капсулы обладают большим количеством преимуществ, служащих причиной того, что эта лекарственная форма является одной из наиболее популярных на фармацевтическом рынке. Согласно исследованиям большинство пациентов считает, что капсулы, благодаря их гладким, скользящим оболочкам, значительно легче глотать нежели таблетки.

В странах, где население имеет определенные национальные и религиозные предпочтения чаще производятся капсулы, без использования животных компонентов, их также называют «вегетарианскими». Это целлюлозные либо крахмальные капсулы. Они обладают такими же функциями, как и желатиновые капсулы, но производятся исключительно из растительного сырья.

Медицинские капсулы являются очень перспективной формой препаратов. Они имеют массу положительных сторон, как в использовании так и в производстве. Несмотря на меньшую рентабельность производства капсул в сравнении с таблетками, данная лекарственная форма всё ещё обладает относительно низкой себестоимостью и обеспечивает высокую стабильность инкапсулированным действующим веществам. Капсулы достаточно просты для разработки их технологии производства, поскольку основным требованием для материала инкапсулята является только обеспечение однородности дозирования, что позволяет производителям быстрее выводить новые продукты на рынок. С точки зрения маркетинга капсулы как лекарственная форма предоставляют производителю большие возможности использования широкого спектра цветов, различных размеров, нанесения идентификационных надписей и логотипов, которые способствуют повышению узнаваемости

бренда среди пациентов.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1

1. Проведен анализ литературы ОРВИ, рассмотрен ассортимент современных лекарственных растений, используемых в терапии данных заболеваний. Установлено, что доля рынка в виде твердых лекарственных форм занимает небольшую долю.

2. Изучена перспектива создания растительных препаратов на основе бузины и мяты экстрактов сухих.

РАЗДЕЛ 2

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной магистерской работе представлены объекты и методы исследований, которые в полной мере отображают суть и характер работы по решению поставленных задач. Материалы излагаются согласно последовательности проведенных исследований.

2.1. Характеристика действующих и вспомогательных веществ как объектов исследований.

Объектами исследований была выбраны: бузины и мяты экстракты сухие, смесь для капсулирования, а также готовые капсулы [13].

Бузины экстракт сухой - мелкодисперсный порошок от светло-коричневого до коричневого цвета. Имеет характерный вкус и запах. Черной бузины экстракт плодов сухой извлекается из плодов *Sambucus nigra* L. Он содержит несколько активных ингредиентов, таких как антоцианидины, самбицианин, цианидол глюкозид, иридоидный глюкозид и моринозид [28, 30].

Экстракт обладает секретолитическими свойствами, поддерживает нормальное функциональное состояние придаточных пазух носа; способствует нормализации работы реснитчатого эпителия верхних дыхательных путей, восстановлению дренажа и вентиляции околоносовых пазух; является источником флавоноидов, благодаря чему способствует лучшему функционированию иммунной системы и оптимизирует антиоксидантную защиту организма. Цветки бузины содержат эфирное масло (терпены и другие вещества), гликозиды, рутин, каротин, холин, алкалоиды, кислоты (яблочная, аскорбиновая, валериановая, хлорогеновая, кофейная), дубильные и минеральные вещества, лентозаны. Основные фармакологические свойства цветков бузины – противовоспалительное, потогонное, мочегонное и мягкое отхаркивающее. Отмечаются также легкий слабительный и обезболивающий эффекты,

способность повышать сопротивляемость организма, цветки также обладают антибактериальной активностью.

Мяты экстракт сухой – аморфный порошок или гранулят от светло – желтого до коричневого цвета со слабым специфическим запахом и вкусом, соответствующим запаху и вкусу растительного сырья. Гигроскопичен, комкуется [23].

Экстракт обладает легким успокаивающим, некоторым желчегонным, умеренным спазмолитическим, антисептическим и болеутоляющим действием, а также оказывают рефлекторное коронарорасширяющее воздействие. За счет местнораздражающего эффекта и стимулирующего влияния на периферические нейрорецепторы кожи и слизистых оболочек, усиливают капиллярное кровообращение и перистальтику кишечника. При регулярном приеме внутрь оказывают общеукрепляющее и ранозаживляющее действие [4, 12, 14, 29].

Вспомогательные вещества, используемые в производстве капсул [8, 19, 24, 26, 27]:

Лактозы моногидрат - белый кристаллический порошок без запаха, сладкого вкуса. Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе. Горючее вещество, взрывоопасно, температура самовоспламенения 398°C.

Средства защиты: респиратор, ватно-марлевая повязка, уход за полостью рта.

Лактозы моногидрат служит наполнителем лекарственной формы.

Лудипресс – смесь лактозы моногидрата (93%) и двух полимеров — Колидона 30 и Колидона CL, объединяющего свойства трех вспомогательных веществ С приведенными вспомогательными веществами были изготовлены модельные образцы и исследованы фармакотехнологические свойства масс.

Магния оксид - порошок оксида магния практически не всасывается в кишечнике, поэтому его применяют главным образом в качестве антацидного средства. Нейтрализует соляную кислоту с образованием магния хлорида без

выделения углекислоты и вторичной гиперсекреции. Поступая в кишечник, магния хлорид оказывает легкое послабляющее действие.

Аэросил (диоксид кремния) – это легкий высокодисперсный порошок белого цвета без запаха и вкуса. При его тонком распылении получается практически прозрачный едва заметный слой, иногда с голубоватым оттенком. Вещество, получаемое в процессе гидролиза кремния в пламени гремучего газа, не вступает в соединение с молекулами воды и выпадает в осадок. Микроскопические частицы порошка имеют шаровидную форму. Цифровая маркировка, которая всегда указывается после названия вещества, показывает размер микрочастиц – от их величины зависят физико-химические свойства аэросила. Вещество имеет очень низкие показатели теплопроводности, поэтому представляет собой ценный термоизоляционный материал.

2.2. Методы оценки фармакотехнологических характеристик исследуемых порошков для капсулирования

С целью определения оптимальных технологических параметров полупродуктов и производства капсул были исследованы фармако-технологические характеристики действующего вещества, вспомогательных веществ и масс для капсулирования: объемная плотность, текучесть, содержание влаги, угол естественного откоса [6].

Текучесть и угол естественного откоса порошков проводили на устройстве ВП-12А, объемную плотность – на устройстве 545Р-АК-3, влагосодержание – на экспресс-влажномере ВТ-500. Изучение фармако-технологических характеристик проводили по описанным ниже методам.

2.2.1 Текучесть порошков и гранулятов. Оценивали способностью течь в вертикальном направлении при заданных условиях и выражали в секундах и десятых секунды, отнесенных к 100 г образца. Навеску порошков с точностью до 0,5 % помещали в воронку прибора с виброустройством, который обеспечивал амплитуду колебаний от 0,04 до 0,1 мм при частоте 50 Гц, закрытую снизу

заслонкой. Включали виброустройство и через 20с открывали заслонку и определяли время, необходимое для полного вытекания образца.

2.2.2. Насыпной объем и насыпная плотность. Испытание позволяет определить при заданных условиях насыпной объем и насыпную плотность материала, который состоит из твердых частиц (порошков, гранул), до усадки, способность материала к усадке, а также его объем и плотность после усадки.

Для определения насыпного объема в сухой цилиндр помещали без уплотнения 100,0г (m – масса навески, в граммах) испытуемого материала. Закрепляли цилиндр на подставке и фиксировали насыпной объем до усадки V_0 . Проводили 10, 500, 1250 подскоков цилиндра и фиксировали объемы V_{10} , V_{500} , V_{1250} с точностью до ближайшего значения. Если разница между V_{500} и V_{1250} превышала 2 мл, проводили еще 1250 подскоков цилиндра.

Определяли а) объемы:

- насыпной объем – объем до усадки, V_0 , мл;

- объем после усадки: V_{1250} мл или V_{2500} мл;

в) способность к усадке: разница объемов V_{10} мл, V_{500} мл;

с) плотность:

- насыпная плотность – плотность до усадки m/V_0 , г/мл;

- плотность после усадки: m/V_{1250} , г/мл или m/V_{2500} , г/мл.

2.2.3. Определение содержания влаги. Определяли как потерю в массе (выраженную в процентах) на экспресс-влажномере ВТ – 500 по известной методике. Сначала налаживали балансир весов на нулевую точку с помощью рычага балансира, потом в чашке для навесок отвешивали приблизительно 0,2 г исследуемого вещества и включали электрическую лампу, расположенную под шкалой. В процессе сушки в результате испарения влаги балансир отклонялся от нулевого уровня, поэтому его регулярно доводили до нуля с помощью рычага. Концом сушки считали положение, при котором балансир оставался на нулевой точке независимо от длительности дальнейшего высушивания.

2.2.4. Угол естественного откоса. Это непрямая величина скорости вытекания порошка. Его определяли при помощи устройства ВП-12А. С этой

целью брали точную навеску (50,0 г) порошка с точностью до 0,01 г и засыпали в лейку устройства. Включали вибратор и открывали заслонку, давая возможность высыпаться порошку. После этого подводили угломер и по его шкале определяли угол, который образовался между конусом и плоскостью поверхности.

По результатам 5 повторных испытаний рассчитывали среднее значение угла естественного откоса. Для хорошо сыпучих материалов угол должен отвечать значениям 20 - 30⁰, для менее сыпучих (связанных) – 50 - 70⁰.

Распадаемость. Испытание на распадемость позволяет определить, распадаются ли капсулы в пределах установленного времени, когда они помещены в жидкую среду – воду.

2.3. Методы оценки показателей качества препарата

Контроль качества капсул проводили согласно показателям:

- внешний вид;
- средняя масса;
- распадемость.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2

С целью решения поставленных вопросов и задачами проведенных исследований, выбора состава и технологии капсул использованы:

1. Субстанции: бузины цветков экстракт сухой и мяты, вспомогательные вещества, которые придают им качества и свойства лекарственной формы.

2. Для объективной оценки качественных характеристик и технологических свойств исходного сырья, вспомогательных веществ, капсульных смесей, капсул, а также определение оптимальных параметров их получения были использованы современные физические, химические и фармако-технологические методы исследований и соответствующее оборудование.

РАЗДЕЛ 3.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА КАПСУЛ НА ОСНОВЕ БУЗИНЫ ЧЕРНОЙ И МЯТЫ ЭКСТРАКТОВ СУХИХ

Биофармацевтический подход к разработке каждого нового препарата рассматривает вид лекарственной формы как одну из составляющих доставки лекарственного вещества. Многочисленные исследования влияния лекарственной формы на терапевтическую эффективность лекарственных средств показали, что оптимальная активность лекарственного вещества достигается только при назначении его в рациональной форме [9, 10].

В последнее время большое внимание уделяется созданию рациональной формы препаратов, из которой было бы возможно наиболее полное высвобождение действующих веществ в определенном органе или ткани организма. Лекарственная форма представляет собой структурную единицу как фармакотерапии, так и промышленного производства. Важнейшей задачей при разработке и изготовлении лекарственной формы является обеспечение оптимальных условий для высвобождения и последующего всасывания субстанции. Данным условиям подчиняются все остальные требования, которым должна удовлетворять лекарственная форма [2].

3.1 Физико-химические и фармакотехнологические исследования сухих экстрактов

При получении твердых лекарственных форм необходимо было определить такие технологические характеристики сухих экстрактов и капсульных масс, как потерю в массе при высушивании, насыпной объем и гранулометрический состав и т.д.

Исследование формы и размера частиц проводилось с помощью микроскопа. Полученные результаты свидетельствуют о том, что сухие экстракты представляют собой пластинки с гладкой поверхностью, которые представляют

полидисперсную кристаллическую систему анизодиаметрического типа (рис. 4). Линейные размеры частиц сухого экстракта бузины $97,50 \pm 5,66$ мкм, а мята – $123,67 \pm 8,39$ мкм.

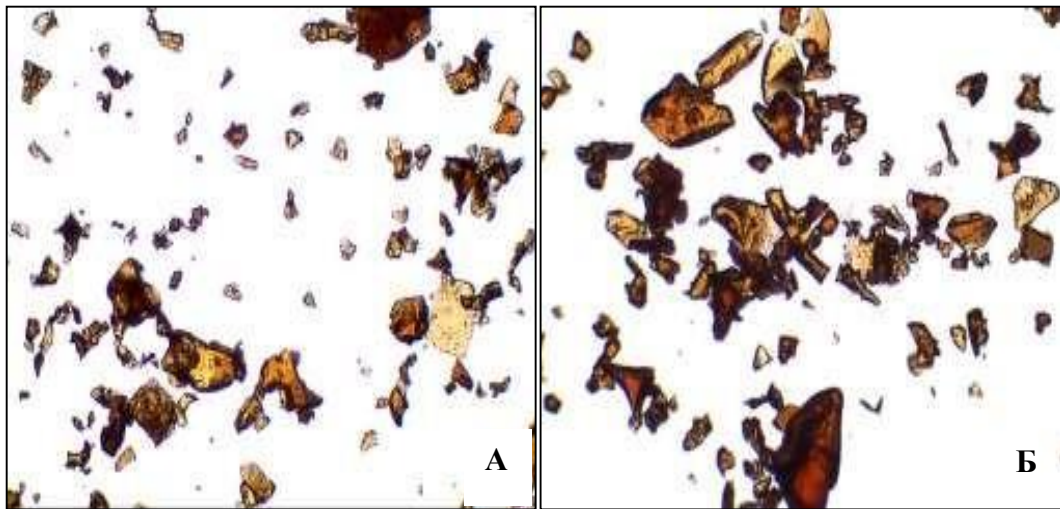


Рисунок 4 Микрофотография бузины черной экстракта сухого (А) и мяты (Б) при увеличении в 100 раз

От формы и размера экстрактов сухих зависит фракционный состав, поэтому следующим этапом является его изучение с помощью ситового анализа (рис. 5).

Следовательно, учитывая пластинчатую форму и неровные края частиц, а также неоднородность экстрактов сухих может свидетельствовать о неудовлетворительной текучести порошка и прогнозировании введение вспомогательных веществ из группы наполнителей и смазывающих.

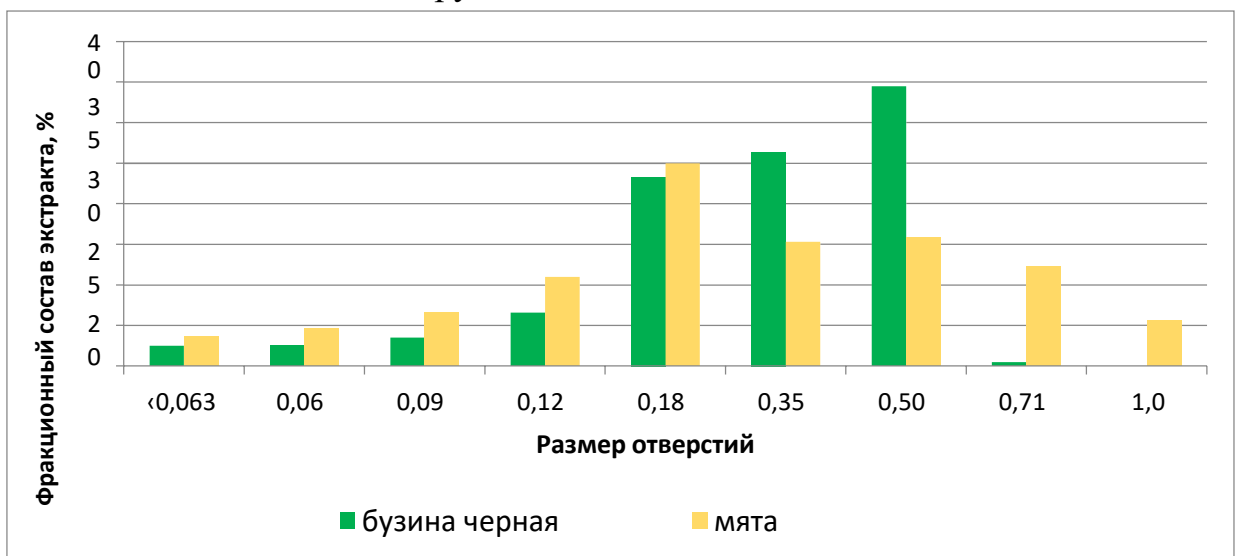


Рисунок 5 Фракционный состав экстрактов сухих бузины черной и мяты

Первоочередной задачей было изучение свойств черной бузины экстракта сухого и мяты (табл. 1).

Таблица 1

Результаты исследования технологических свойств экстрактов сухих

Фармакотехнологические показатели, единицы измерений	Результаты	
	<i>бузина черная</i>	<i>мята</i>
Насыпная плотность до усадки, г/мл	0,58±0,01	0,62±0,01
Плотность после усадки, г/мл	0,73±0,02	0,745±0,01
Показатель сжимаемости, %	17,70±0,36	15,04±0,34
Кэффициент Гауснера	1,234±0,005	1,175±0,003
Текучесть, сек/100 г	54,1±0,3	56,3±0,5
Угол естественного откоса, °	57±3	49±2
Потеря в массе при высушивании, %	4,21±0,15	4,58±0,20
Стойкость к раздавливанию запресовки, Н	119±4	143±6
Сила выталкивания, МПа	2,5±0,6	2±0,5

Бузины черной экстракт сухой и мяты обладают неудовлетворительной текучестью, а также имеют большую насыпную плотность и большой угол природного откоса, поэтому для получения капсул необходимо использовать вспомогательные вещества.

3.2. Выбор вспомогательных веществ при изготовлении твердых желатиновых капсул

Первым этапом были исследованы несколько составов, который приведены в табл. 2.

Согласно литературным данным, были выбраны дозы экстрактов сухих (по 0,1 г). В качестве вспомогательных веществ были использованы: лактоза, аеросил,

магния оксид, лудипресс. Как показали экспериментальные данные, текучесть массы улучшилась, однако наблюдается расслоение капсульной массы и объемность масс. Гигроскопичность масс находилась в допустимых пределах.

Следующий этап был посвящен выбору связующего вещества, используя метод влажного гранулирования.

При выборе связующих производили влажное гранулирование смесей экстрактов с наполнителем (лактозой) в установленном соотношении в одинаковых условиях. В качестве увлажнителей использованы растворы связующих веществ в различных концентрациях: вода, этиловый спирт, растворы ПВП, метилцеллюлозы (МЦ), желатина, лактозы. Полученные грануляты сравнивали по фракционному составу, насыпной плотности, текучести, прессуемости (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют, что в качестве связующего вещества следует использовать 5% раствор ПВП.

Таблица 2

Технологические и физико-химические свойства капсульных масс

№ п/п	Состав прописи, г	Текучесть, с/100г	Насыпная масса, г/см ³	Гигроскопичность, %
1	Экстракты 0,2, лактоза 0,02	38,84±0,14	0,955±0,032	2,82±0,53
2	Экстракты 0,2, лактоза 0,01, аэросил 0,01	32,86±0,06	0,840±0,028	2,47±0,62
3	Экстракты 0,2, аэросил 0,02	51,73±0,07	0,636±0,025	2,83±0,48
4	Экстракты 0,2, лактоза 0,01, магния оксид 0,01	46,81±0,09	0,972±0,020	2,56±0,45

Продолж. табл. 2

1	2	3	4	5
5	Экстракты 0,2, лактоза 0,08	39,39±0,08	0,973±0,028	1,83±0,69
6	Экстракты 0,2, лудипресс 0,02	45,16±0,19	1,000±0,015	2,05±0,56
7	Экстракты 0,2, лудипресс 0,08	39,15±0,16	0,941±0,016	1,95±0,51
8	Экстракты 0,2, лудипресс 0,12	41,44±0,20	0,903±0,022	1,32±0,72

Таблица 3

Технологические свойства гранулятов с сухими экстрактами, полученных с использованием различных увлажнителей

Состав массы	Увлажнитель	Фракция с размером гранул 0,2-1,0 мм %	Текучесть, с/100г	Истираемость, %	Прочность к раздавливанию, Н
Экстракты – 22%; Лактоза 25%	40% спирт этиловый	50±3	27,0±0,4	1,0±0,05	33±0,1
	3% желатин	62±3	24,0±0,3	1,5±0,03	42±0,2
	1% МЦ	82±6	25,5±0,3	0,7±0,01	57±0,2
	10% ПВП	82±2	25,5±0,3	0,3±0,01	65±0,2
	5% ПВП	94 ±6	18,6±0,4	0,35±0,02	55±0,3
	2% ПВП	70±5	23,5±0,3	0,6±0,03	45±0,3

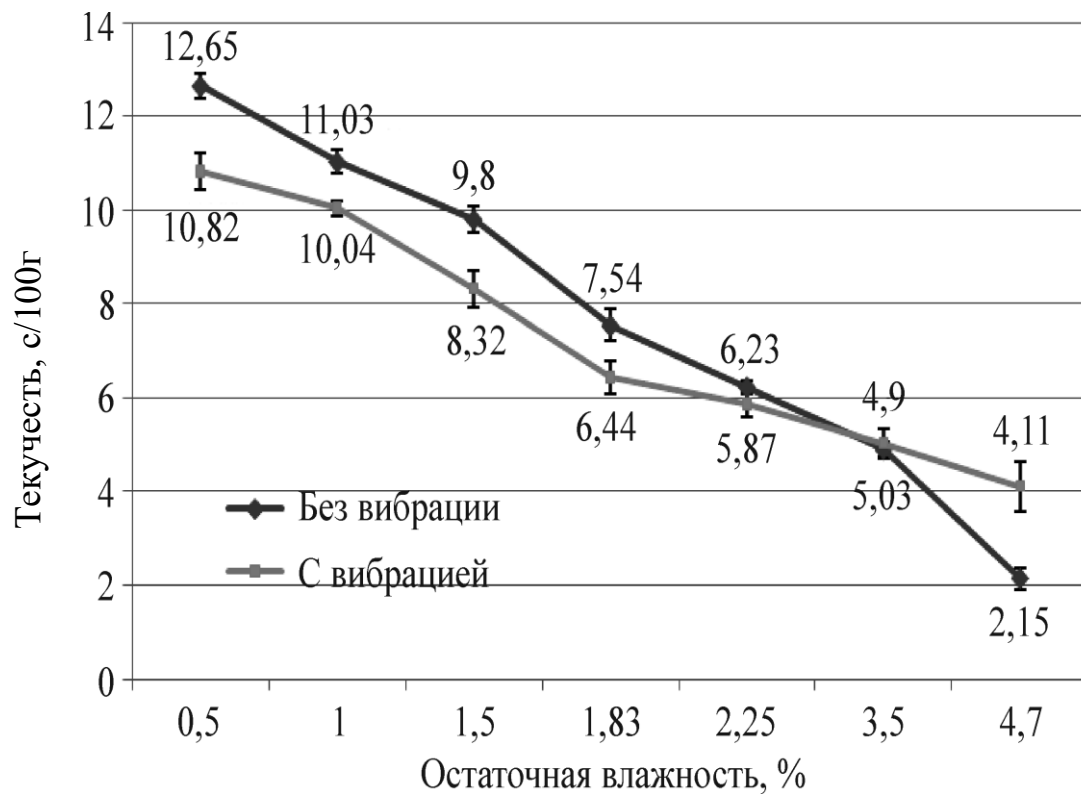


Рисунок 6 Влияние остаточной влажности на текучесть смесей

Изучено влияния остаточной влажности и фракционного состава гранулята на технологические показатели смесей и показатели качества капсул. Результаты влияния остаточной влажности на сыпучесть смесей для наполнения капсул приведены на рис. 6.

Анализ экспериментальных данных показал, что с увеличением остаточной влажности гранулята сыпучесть смесей уменьшается. Особенно выражено уменьшение показателя текучести смесей при влажности гранулята более 1,5%, что может повлиять на показатели качества капсул.

Дальнейшие исследования посвящены изучению влияния фракционного состава гранулята на технологические показатели качества смесей и капсул. Были приготовлены модельные грануляты выбранного состава с различным фракционным составом влажностью не более 1,5 %:

– гранулят А: крупной фракции (от 1,0 до 0,7 мм) – 49,47%, средней фракции (от 0,5 до 0,315 мм) – 38,43 %, мелкой фракции (от 0,2 мм и менее) –

12,1%;

- гранулят *B*: крупной фракции (от 1,0 до 0,7 мм) – 15,14%, средней фракции (от 0,5 до 0,315 мм) – 54,80%, мелкой фракции (от 0,2 мм и менее) – 30,06%;

- гранулят *C*: крупной фракции (от 1,0 до 0,7 мм) – 14,02%, средней фракции (от 0,5 до 0,315 мм) – 33,50 %, мелкой фракции (от 0,2 мм и менее) – 52,48 %.

Результаты эксперимента по изучению влияния фракционного состава гранулятов на технологические показатели качества смесей и капсул представлены на рис. 7 и 8.

Гранулят *C* имеет много гранул мелкой фракции и пыли (0,2 мм и менее) – 52,48 %, и полученная из него смесь имеет наименьшую текучесть и насыпную плотность, что влияет на однородность дозирования капсул. Поэтому технологичными считаются грануляты *A* и *B*.

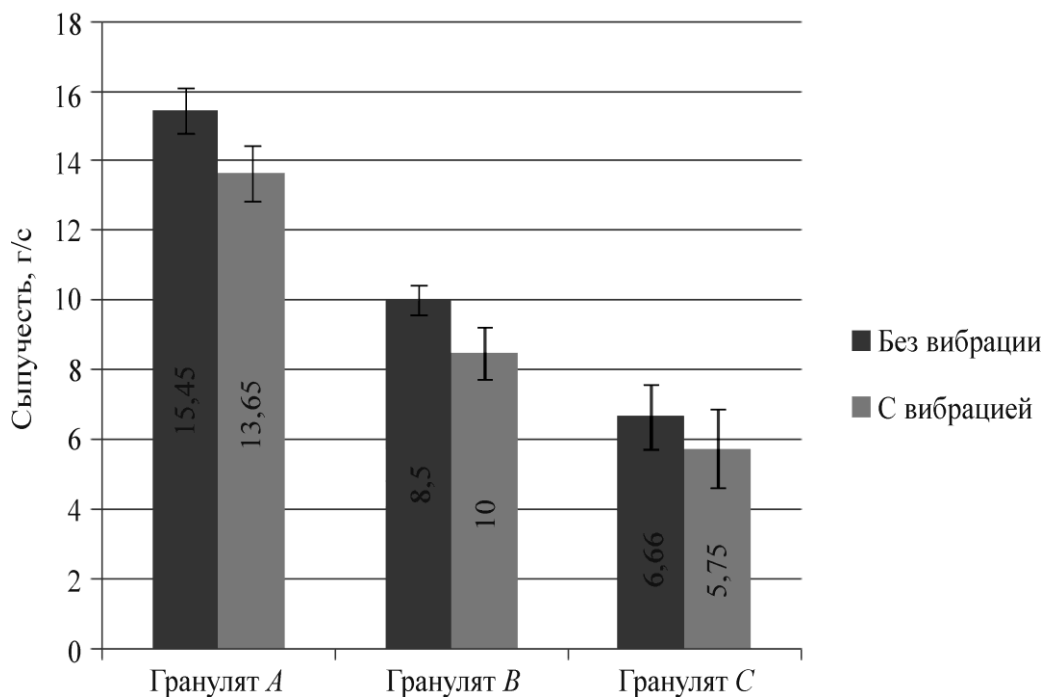


Рисунок 7. Влияние фракционного состава гранулятов на сыпучесть

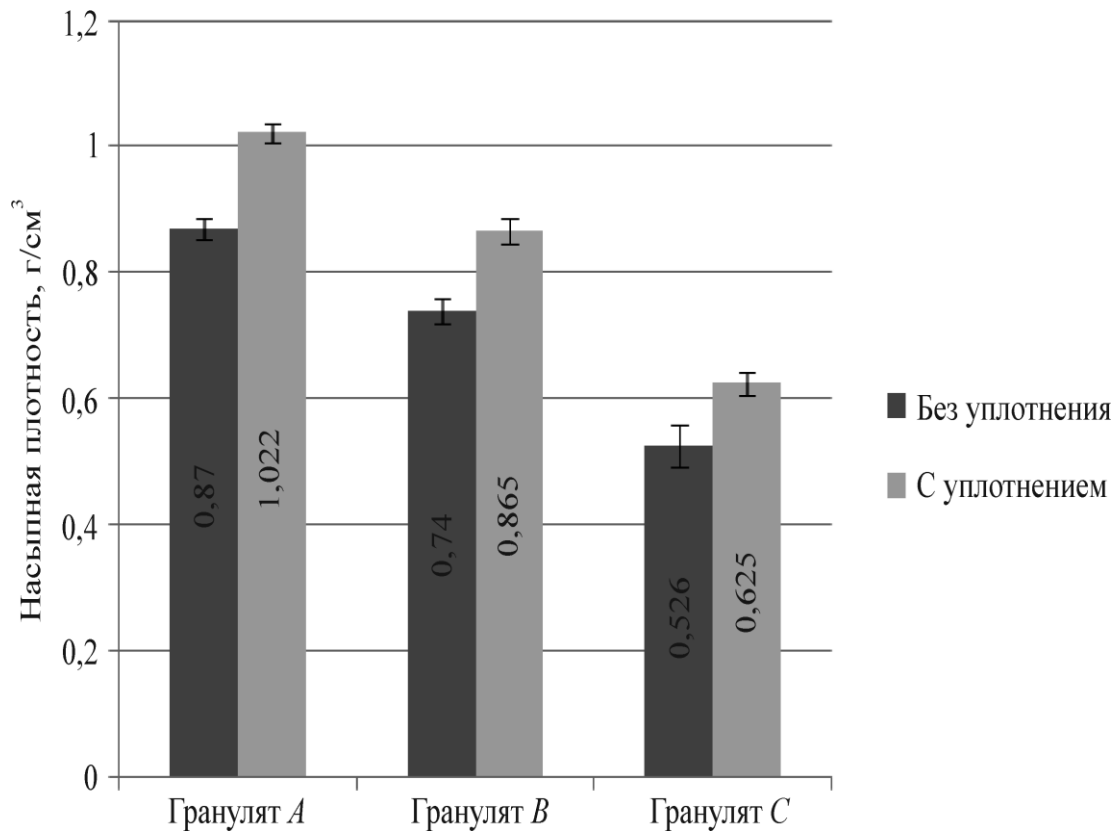


Рисунок 8. Влияние фракционного состава гранулятов на насыпную плотность

В результате проведенных исследований установлено, что с увеличением количества мелкой фракции и пыли (0,2 мм и менее) – более 30% – уменьшается текучесть и насыпная плотность смеси, увеличивается угол естественного откоса и наблюдается тенденция увеличения показателей неоднородности дозирования, что может повлиять на другие показатели качества капсул. Таким образом, фракционный состав должен иметь преимущественно фракции от 1,0 до 0,315 мм, которые в сумме должны составлять не менее 70 %, а мелкой фракции (0,2 мм и менее) – не более 30 %.

Используя массу капсулируемой смеси 0,5 г, а также показатели насыпной плотности смесей с уплотнением $1,022 \pm 0,005$ и $0,865 \pm 0,011$ г/см³, приготовленных из гранулятов А и В соответственно, подобран размер твердых

желатиновых капсул. Результаты по выбору номера твердых желатиновых капсул для капсулирования выбранной прописи представлены в табл. 4.

Таблица 4

Выбор номера твердых желатиновых капсул

№ капсулы п/п	Средняя вместимость капсулы, мл	Объем смеси выбранного состава		Свободный объем капсулы, %
		мл	%	
000	1,37	—	—	—
00	0,95	—	—	—
0	0,68	0,578 (из гранулята <i>B</i>)	85,00	15,00
1	0,5	0,489 (из гранулята <i>A</i>)	97,80	2,20
2	0,37	—	—	—
3	0,3	—	—	—
4	0,21	—	—	—
5	0,13	—	—	—

Расчеты показали, что для наполнения капсул смесью для капсулирования был подобран определенный размер твердых желатиновых капсул № 0, при этом заполнение возможно смесью, полученной не только из гранулята *B*, но и *A*. Процесс заполнения твердых желатиновых капсул № 1 смесью, полученной из гранулята *A*, тоже возможен, но при этом свободный объем капсулы всего 2,20%, и любые отклонения во фракционном ном составе в сторону увеличения мелкой фракции могут привести к несоответствию показателей качества капсул.

Таким образом, на основании данных исследований изучено влияние остаточной влажности смеси и фракционного состава гранулята на показатели качества капсул. Установлено, что с увеличением остаточной влажности наблюдается уменьшение сыпучести, следовательно, остаточная влажность смеси для капсулирования должна быть не более 1,5%. Фракционный состав должен быть с

преобладанием крупной и средней фракции, так как при наличии мелкой фракции в грануляте (более 30%) заметно уменьшается текучесть, и насыпная плотность смесей и наблюдается тенденция в сторону увеличения показателей неоднородности дозирования.

В результате проведенных исследований выбран рациональный состав капсул. Состав компонентов на капсулу:

№п/п	Наименование компонентов	г
1	Бузины черной экстракт сухой	0,1000
2	Мяты экстракт сухой	0,1000
3	Лактоза	0,1000
4	ПВП	0,0330
5	МКЦ	0,1620
6	Кальция стеарат	0,0050
	Общая масса	0,500

3.3. Краткое описание технологического процесса получения капсул

Технологический процесс получения твердых желатиновых капсул, технологическая схема и параметры производства приведены на рис. 7.

Процесс производства капсул проводится с соблюдением санитарно-гигиенических требований, которые направлены на предупреждение микробного загрязнения сырья, полупродуктов и готовой продукции. Для этого необходимо проводить санитарную подготовку производства (производственных помещений, технологического оборудования и персонала).

Все вещества, которые передают на стадию подготовки сырья, должны сопровождаться документами входного контроля, которые подтверждают соответствие их качества и нормативно-технической документации (имеют

аналитический паспорт согласно НТД), а также проверены на микробиологическую чистоту; на этикетке должен быть указан завод-

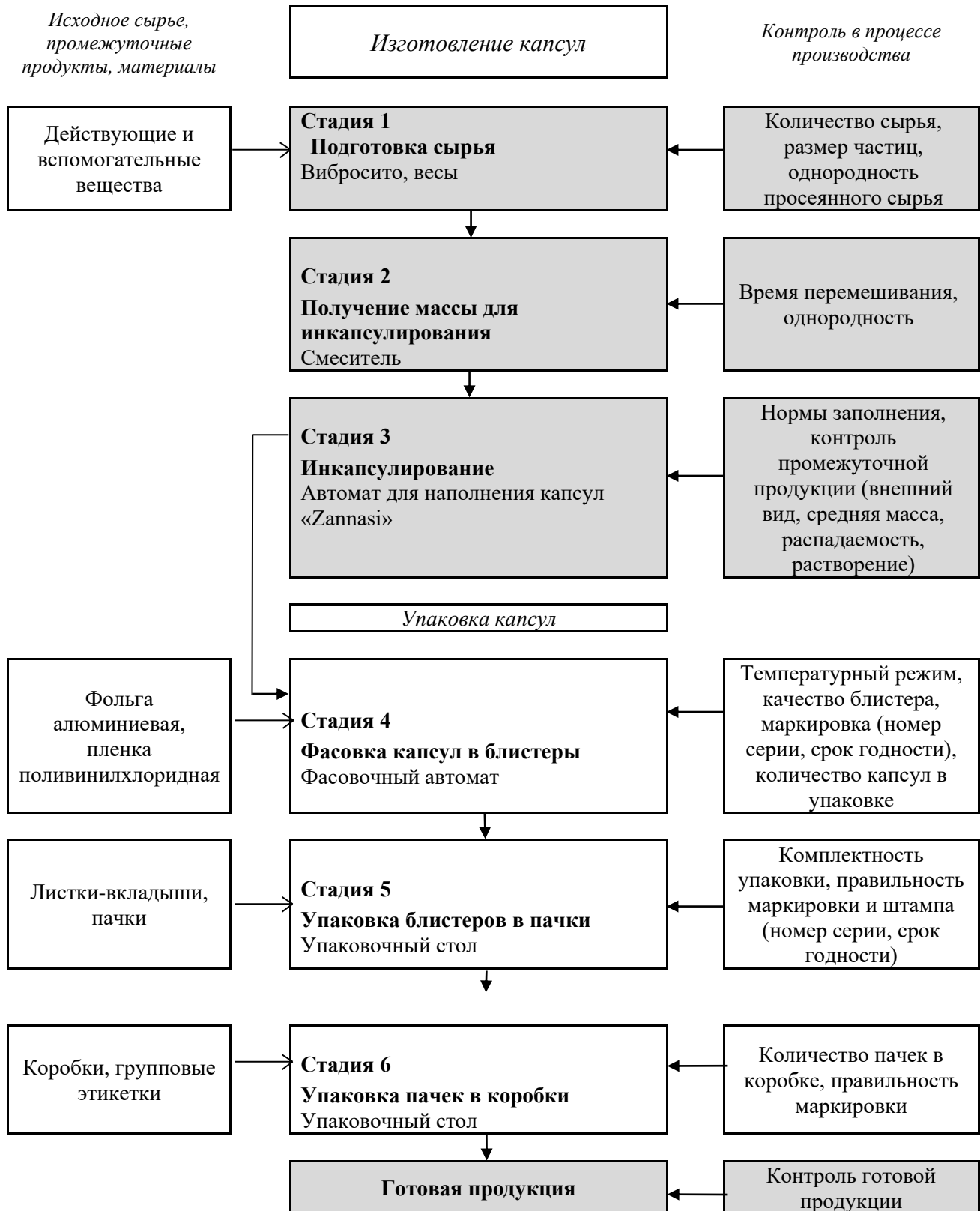


Рисунок 9. Технологическая схема производства капсул

изготовитель, номер серии или партии, дата изготовления, условия хранения. срок годности.

Серия формируется от емкости оборудования. Сначала на весах отвешивают все компоненты лекарственной формы и просеивают их на вибросите.

Смешивание компонентов проводят в смесителе (8 ± 2) мин. К полученной смеси добавляют увлажнитель и тщательно перемешивают до полного распределения увлажнителя, проводят грануляцию и сушат полученные гранулы. Высушенные гранул калибруют через сетку с размером отверстий ($2,5 \pm 0,030$) мм. Полученный гранулят сушат до остаточного содержания влаги не больше 2,5%.

Наполнение твердых желатиновых капсул проводят на ручном капсуляторе для заполнения капсул. Технологическая схема приведена на рис. 9.

3.4 Контроль качества полученных капсул

Критерии контроля качества капсул определяли согласно ДФУ, изд. II.

Были изучены:

- внешний вид;
- средняя масса;
- распадаемость;

1. Внешний вид: капсулы цилиндрической формы, с полусферическими концами, № 1, с крышечкой и корпусом желтого цвета, содержат гранулы зеновато-коричневого цвета без запаха. Капсулы должны иметь гладкую поверхность без повреждений и видимых воздушных и механических включений. Допускаются включения белого цвета.

2. Средняя масса: $(0,50 \pm 7,5\%)$ г для капсул с содержимым капсулы.

3. Распадаемость: Твердые капсулы должны выдерживать требования на распадаемость, методика которого приведена в ГФУ (п. 2.9.1., с. 151) - не больше 15 мин.

4. Упаковка и маркировка. Капсулы должны выпускаться в плотно закрытой упаковке, предохраняющей от воздействия влаги. Поверхность капсулы может быть маркирована. На упаковке дополнительно указывают название всех антимикробных консервантов, входящих в состав.

3.5 Исследование влагопоглощения полученных капсул

Необходимо брать во внимание, что препараты на основе растительных субстанций (экстрактов сухих) в большинстве случаев гигроскопичны. Это достаточно важно при хранении полученной лекарственной формы. Потому проводили изучение влагопоглощения готовых капсул с разной относительной влажностью воздуха.

Для изучения влагопоглощения капсулы помещали в замкнутом пространстве, где выдерживали их при температуре 20°C постоянную относительную влажность воздуха: 100%, 75 % и 45 %. Относительная влажность воздуха создавалась водой и насыщенными водяными растворами солей NaCl и K_2CO_3 . Содержание влаги определяли с помощью экспресс-влажмера ВТ-500 на основе торсионных весов и определяли через каждый час.

Экспериментальные данные приведены на рис. 10.

Из полученных данных видим, что для капсул характерно явление поглощения влаги из внешней среды, однако этот процесс проходит не интенсивно. Так на протяжении 6 часов их влага увеличилась до $4,1 \pm 0,01\%$.

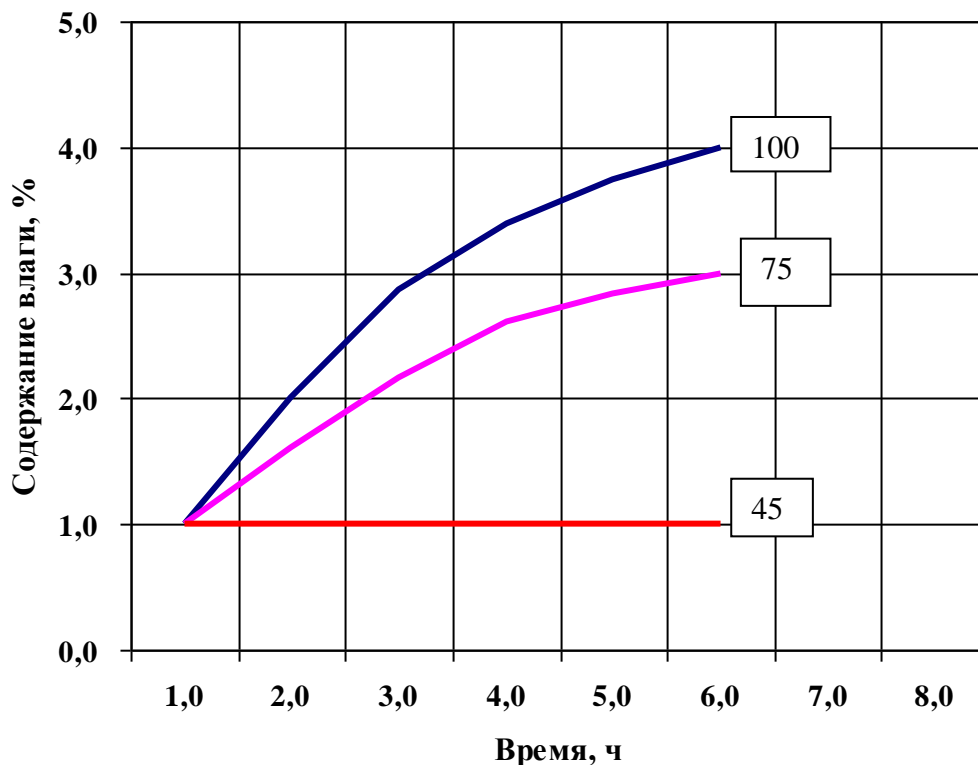


Рисунок 10. Зависимость влагопоглощения капсул при разной относительной влажности воздуха.

Поэтому в качестве первичной упаковки рекомендовано использовать контурную ячейковую упаковку.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3

1. Проведено изучение фармакотехнологических свойств экстрактов сухих (бузины черной и мяты), что позволило определить необходимость применения дополнительных вспомогательных веществ.

2. Изучено влияние вспомогательных веществ на насыпную плотность капсульных смесей; текучесть, однородность массы и установлено необходимость применения влажного гранулирования.

3. В результате проведенных исследований по созданию нового препарата с растительным сырьем разработан рациональный состав и технология получения твердых капсул. Представлена технологическая схема производства. Исследована зависимость влагопоглощения капсул и установлена рациональная упаковка.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

В данной магистерской работе приведено теоретическое и практическое решение задач, для разработки состава и технологии капсул на основе экстрактов сухих.

1. На основании обзора литературы изучено ассортимент препаратов для лечения ОРВИ. Рассмотрены растения с противокашлевым действием. Перспективно использование бузины черного экстракта сухого и мяты для создания новых препаратов.

2. Изучены физико-химические и фармакотехнологические свойства экстрактов сухих (форма и размер частиц экстрактов, фракционный состав, текучесть, насыпная плотность, угол естественного откоса). Результаты показали, что данные экстракты сухие требуют введения вспомогательных веществ и применения метода гранулирования с целью создания твердых желатиновых капсул.

3. В результате проведенной работы предложен и обоснован состав и технология капсул. В качестве вспомогательных веществ в состав капсульной массы введены лактоза, МКЦ, ПВП и стеарат кальция.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баула О. П., Деркач Т. М. Обеспечение качества лекарственных средств растительного происхождения: состояние и перспективы. Фармацевтический журнал. 2017. №2. С.79-78.
2. Вишневська Л. І. Технологічні дослідження лікарської рослинної сировини та її композицій у створенні нових препаратів / Л. І. Вишневська // Вісн. фармац. 2008. – № . – С. 33–38
3. Все о лор-заболеваниях. В помощь специалисту Печкарева, А. В. / А.В. Печкарева. - М.: Феникс, 2013. - 224 с.
4. Гравель, И.В. Сравнительный морфолого-анатомический анализ сырья мяты перечной и мяты полевой / И.В. Гравель, А.В. Филиппова // Биологические науки. - 2011. - №71. - с.30-33.
5. Грипп и ОРВИ: актуальная проблема современности; II Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания» // Эффективная фармакотерапия. Эпидемиология и инфекции. – 2016. - №1(3). – С.6-13.
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
7. Державний реєстр лікарських засобів України / МОЗ України; Департамент фармацевтичної діяльності. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. Офіційний сайт. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/> (Дата звернення: 14.09.2021).
8. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / І.А. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; за ред. І.А. Перцева. Х. : Золоті сторінки. 2010. 600 с.

9. Ежнед М. А., Тригубчак О. В., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Пов. 18. Особливості застосування та характеристика дезінтеграторів у виробництві таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 2. С. 130–135.
10. Єрмоленко Т. І. Експериментальні підходи до підбору оптимальної кількості рослинних компонентів у комбінованих уролітичних засобах / Т. І. Єрмоленко, Д. І. Зупанець, О. О. Андрєєва // *Клінічна фармація*. – 2011. – Т. 15, № 4. – С. 34–37.
11. Компендиум. Лекарственные препараты [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua>.
12. Копилка народных знаний и средств самопомощи [Электронный ресурс] / Сбор и сушка мяты перечной. - Режим доступа: <http://znaharka.com.ua>.
13. Мінарченко В.М., Гарник Т.П. Ресурсна значущість видів лікарських рослин України. *Фітотерапія*. 2013. №4. С. 37-40
14. Мята перечная. - режим доступа: <http://www.neboleem.net>.
15. Обращение лекарственных средств в Украине: как построить эффективный модуль государственного управления [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pharma.net.ua/publications/articles/12056obiglikarskihzasobivvukrainijakpobuduvatiefektivnumodelderzhavnogoupravlinnja>
16. Требушкова И.Е. Геоисторические аспекты изучения эпидемий гриппа / И.Е. Требушкова, Е.А. Симченко // *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. – 2016. – №7-2. – С. 8-12.
17. Устенова Г.О. Создание фитопрепаратов с использованием сверхкритических углекислотных экстрактов // *Материалы XIII Международной научной конференции «Здоровье семьи-XXI век»*.- Хургада, Египет: Изд-во «ОТиДО», 2009. - С. 378-381.
18. Фітотерапія. Навчальний посібник / За загальною редакцією д.мед.н., професора Андріюка Л.В., д.мед.н., проф. Гарник Т.П. Львів: Папуга, 2013

19. Целлюлоза микрокристаллическая - <http://farmaspravka.com/cellyuloza-mikrokristallicheskaya-mkc>
20. Яковенко В. К. Научно-теоретическое обоснование состава растительного препарата и его исследование / В. К. Яковенко, И. А. Вишневский // Клиническая фармация. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 50–55.
21. Antiviral activity of enisamium against influenza viruses in differentiated normal human bronchial epithelial cells / D. Boltz, X. Peng, M. Muzzio [et al.] // The 3rd Antivirals Con-gress, 12–14 October 2014. – Amsterdam, 2014. – P. 46
22. Broering MF, Nunes R, De Faveri R, De Faveri A, Melato J, Correa TP, Vieira ME, Malheiros A, Meira Quintão NL, Santin JR. Effects of *Tithonia diversifolia* (Asteraceae) extract on innate inflammatory responses. *J Ethnopharmacol.* 2019 Oct 5;242:112041.
23. Evaluation of antimicrobial activity of the methanol extracts from 8 traditional medicinal plants / C. G. Kang et al. *Toxicological research.* 2011. Vol. 27, № 1. P. 31–36.
24. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Häufigste Diagnosen in Prozent der Behandlungsfälle in Arztpraxen in Nordrhein (Rang und Anteil). Gliederungsmerkmale: Jahre, Nordrhein, Geschlecht, ICD10, Arztgruppe. Available at: www.gbe-bund.de (date of access – 01.12.2021) (In German).
25. Hoppe B. Tendenzen, Probleme und Chancen des Anbaus von Arznei- und Gewürzpflanzen in Deutschland: Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften / Philipps-Universität Marburg – Marburg, Lahn, 2017. 141 s
26. Kordt M. DAK-Gesundheit. DAK-Gesundheitsreport 2015. Available at: http://www.dak.de/dak/download/Vollstaendiger_bundesweiter_Gesundheitsreport_2015-1585948.pdf (date of access – 01.12.2021) (In German).
27. Martin D., Konrad M., Adarkwah C.C., Kostev K. Reduced antibiotic use after initial treatment of acute respiratory infections with phytopharmaceuticals – a retrospective cohort study. *Postgrad Med.* 2020; 132(5): 412–18.

28. Mishchenko, L., Dunich, A., Molodchenkova, O., Hlushchenko, L. First report of cherry leaf roll virus from *Sambucus nigra* in Ukraine. *Journal of Plant Pathology*, 2021, 103, 1077.
29. Parfyonova D.A., Cherednichenko M.Yu. In vitro cultivation potential of *Mentha piperita* L. // The 3rd International Symposium on Euroasian Biodiversity: Abstract e-Book / Belarusian State University Digital Library. Minsk: BSU, 2017. P. 408.
30. Santin JR, Benvenuti L, Broering MF, Nunes R, Goldoni FC, Patel YBK, de Souza JA, Kopp MAT, de Souza P, da Silva RCV, Pastor MVD, de Souza AB, Testoni LD, Couto AG, Bresolin TMB, Quintão NLM. *Sambucus nigra*: A traditional medicine effective in reducing inflammation in mice. *J Ethnopharmacol.* 2022 Jan 30; 283:114736

ПРИЛОЖЕНИЕ

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра заводской технологии лекарств
Уровень высшего образования магистерский
Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующая кафедрой
заводской технологии лекарств
Елена РУБАН
«15» мая 2022 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Сальман УАДИДИ

1. Тема квалификационной работы: «Подбор состава и технологии твердых желатиновых капсул с экстрактами цветков бузины черной и мяты перечной», руководитель квалификационной работы: Галина СЛИПЧЕНКО, д.фарм.н., доцент, утвержденный приказом НФаУ от «06» февраля 2023 года № 35
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходящие данные к квалификационной работе: сухие экстракты цветков бузины черной и мяты перечной, вспомогательные вещества, капсульные массы, готовые капсулы.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): введение, обзор литературы, объекты и методы исследований, экспериментальная часть, выводы.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 4 рисунков – 10.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
I.	Галина СЛИПЧЕНКО, доцент заведения высшего образования кафедры заводской технологии лекарств	20.05.2022	20.05.2022
II.	Галина СЛИПЧЕНКО, доцент заведения высшего образования кафедры заводской технологии лекарств	15.12.22 - 21.01.2023	15.12.22 - 21.01.2023
III.	Галина СЛИПЧЕНКО, доцент заведения высшего образования кафедры заводской технологии лекарств	18.02.2023	18.02.2023

7. Дата выдачи задания: « 15 » мая 2022 года

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ п/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1.	Провести анализ литературы заболеваний ОРВИ, изучить ассортимент современных лекарственных растений, используемых в терапии данных заболеваний. Оформление раздела 1.	сентябрь 2022 г.	выполнено
2.	Обоснование выбора АФИ. Характеристика объектов и выбор методов исследования. Оформление раздела 2.	октябрь 2022 г	выполнено
3.	Провести выбор вспомогательных веществ и обосновать его введение в состав капсул. Оформление раздела 3.	ноябрь-март 2023 г.	выполнено

Соискатель высшего образования

_____ Сальман УАДИДИ

Руководитель квалификационной работы

_____ Галина СЛИПЧЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35
По Національному фармацевтичному університету
від 06 лютого 2023 року

нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи
• по кафедрі заводської технології ліків			
Уаді Салман	Підбір складу та технології твердих желатинових капсул з екстрактами квіток бузини чорної та м'яти перцевої	Selection of composition and technology of hard gelatin capsules with extracts of black elderberry flowers and peppermint	доц. Сліпченко Г.Д. доц. Буряк М.В.

Підстава: подання Деканата дола ректора

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

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

№ 112355 від « 18 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Уадіді Салман, 5 курсу, 6 групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Підбір складу та технології твердих желатинових капсул з екстрактами квіток бузини чорної та м'яти перцевої / Selection of composition and technology of hard gelatin capsules with extracts of black elderberry flowers and peppermint», 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

6%

22%

ОТЗЫВ

научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Сальман УАДИДИ

на тему: «Подбор состава и технологии твердых желатиновых капсул с экстрактами цветков бузины черной и мяты перечной»

Актуальность темы. Длительные заболевания носа и околоносовых пазух, кроме стойкого нарушения носового дыхания, могут вызвать снижение зрения, потерю обоняния, храп с остановками дыхания (ночное апноэ). При длительном нарушении носового дыхания может возникнуть целый ряд негативных последствий: появляются хронические головные боли, нарушается качество жизни, снижается работоспособность. В связи с этим, считаю, что магистерская работа Сальман УАДИДИ является актуальной по созданию твердых желатиновых капсул на основе бузины и мяты экстракта сухого.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. На основании проведенных физико-химических, фармакотехнологических исследований автором подобраны вспомогательные вещества с целью создания капсул. Обоснован выбор каждого компонента.

Оценка работы. Поставленные задачи позволили достичь цели работы и получить практические результаты. Работа выполнена на необходимом уровне, что демонстрирует навыки автора работы с литературой и оборудованием, владение основными технологическими методами исследований, умение анализировать, систематизировать и обобщать полученные экспериментальные данные.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа Сальман УАДИДИ отвечает всем необходимым требованиям, предъявляемым к квалификационным работам, и может быть представлена к защите в Экзаменационной комиссии Национального фармацевтического университета.

Научный руководитель _____

Галина СЛИПЧЕНКО

«5» апреля 2023 г.

РЕЦЕНЗИЯ

на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Сальман УАДИДИ

на тему: «Подбор состава и технологии твердых желатиновых капсул с экстрактами цветков бузины черной и мяты перечной»

Актуальность темы. В последнее время большое внимание уделяется созданию рациональной формы препаратов, из которой было бы возможно наиболее полное высвобождение действующих веществ в определенном органе или ткани организма. Целью данной работы явилось создание твердых желатиновых капсул с экстрактами цветков бузины черной и мяты перечной.

Теоретический уровень работы. Сальман УАДИДИ теоретически и экспериментально обосновал выбор вспомогательных веществ. Изучено влияние вспомогательных веществ на насыпную плотность капсульных смесей; текучесть, однородность массы и установлено необходимость применения метода влажного гранулирования.

Предложения автора по теме исследования. В качестве вспомогательных веществ в состав капсульной массы введены лактоза, МКЦ, ПВП и стеарат кальция.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Исследования позволили обосновать введение каждого компонента и оценить качество полученных капсул.

Недостатки работы. В работе встречаются неудачные выражения и грамматические ошибки.

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа Сальман УАДИДИ по результатам проведенных исследований и выполненному объёму эксперимента может быть представлена к защите в Экзаменационной комиссии Национального фармацевтического университета.

Рецензент _____

доц. Марина БУРЯК

«10» апреля 2023 г.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 9

«21» квітня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри

заводської технології ліків

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

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

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

СЛУХАЛИ: здобувача вищої освіти 5 курсу групи Фс18(4,10д)і-06 Сальман УАДІДІ про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Підбір складу та технології твердих желатинових капсул з екстрактами квіток бузини чорної та м'яти перцевої» (Керівник: д.фарм.н., доц. Галина СЛІПЧЕНКО).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Ковалевська І.В., ас. Пономаренко Т. О.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фс18(4,10д)і-06 Сальман УАДІДІ на тему: «Підбір складу та технології твердих желатинових капсул з екстрактами квіток бузини чорної та м'яти перцевої».

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Сальман УАДІДІ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Підбір складу та технології твердих желатинових капсул з екстрактами квіток бузини чорної та м'яти перцевої»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Сальман УАДІДІ у процесі своєї роботи вивчив фармакотехнологічні властивості АФІ та підібрав допоміжні речовини з метою створення твердих капсул. Технологія отримання відповідає усім вимогам ДФУ. Сальман УАДІДІ допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Галина СЛІПЧЕНКО

« 5 » квітня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

Олена РУБАН

« 21 » квітня 2023 року

Квалификационная работа защищена
в Экзаменационной комиссии

«__» июня 2022 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,
доктор фармацевтических наук, профессор

_____/ /