

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

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ  
ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ З ЕКСТРАКТОМ КУКУРУДЗИ»**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи

Фм20(3,10д)-01

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

Яна ШАЛІНА

**Керівник:** професор закладу вищої освіти кафедри  
заводської технології ліків, д. фарм. н., професор  
Лариса БОБРИЦЬКА

**Рецензент:** доцент закладу вищої освіти кафедри  
технології фармацевтичних препаратів, к. фарм.н.,  
доцент Антоніна СІЧКАР

## АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена розробці складу та технології твердих желатинових капсул гепатопротекторної дії з екстрактом кукурудзи для лікування захворювань гепатобіліарної системи.

Робота викладена на 41 сторінці друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 11 таблицями та 19 рисунками. Список використаних джерел містить 32 найменування.

*Ключові слова:* екстракт кукурудзи, гепатобіліарна система, вологоактивізована грануляція, тверді капсули

## ANNOTATION

The qualification work is devoted to the development of the composition and technology of hepatoprotective hard gelatin capsules with corn extract for the treatment of diseases of the hepatobiliary system.

The work is presented on 41 pages of printed text, consists of an introduction, a literature review, an experimental part, conclusions, a list of used sources and appendices. The work is illustrated with 11 tables and 19 figures. The list of used sources contains 32 names.

*Key words:* corn extract, hepatobiliary system, moisture-activated granulation, hard capsules

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	4
Розділ 1 Застосування лікарських засобів в терапії захворювань гепатобіліарної системи.....	6
1.1 Характеристика і причини виникнення захворювань гепатобіліарної системи.....	6
1.2 Фармакотерапія гепатобіліарних захворювань.....	10
Розділ 2 Об'єкти і методи досліджень .....	19
2.1 Об'єкти досліджень .....	19
2.2 Методи дослідження.....	21
Розділ 3 Розробка складу та технології капсул гепатопротекторної дії.....	23
3.1 Вибір раціональної лікарської форми.....	23
3.2 Вивчення фармакотехнологічних властивостей сухого екстракту кукурудзи .....	24
3.3 Особливості вологоактивізованої грануляції.....	27
3.4 Вибір допоміжних речовин.....	34
3.5 Розробка складу і технології капсул гепатопротекторної дії.....	39
ВИСНОВКИ.....	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	42

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Проблеми та розлади гепатобіліарного тракту є серйозною та глобальною проблемою сучасної фармації.

Головною причиною виникнення захворювання є спосіб і умови життя людини, стан навколишнього середовища, генетична схильність та інші.

Це спонукає до створення нових лікарських препаратів, які здатні впливати на різні патогенетичні ланки формування і хронізації хвороб ГБС.

Відомо, що не всі гепатотропні препарати відповідають вимогам до активних компонентів, які впливають на низку патологічних процесів в гепатобіліарній системі.

Препарати з приймочок кукурудзи мають жовчогінні, діуретичні, кровоспинні й гіпоглікемічні властивості. Вони збільшують секрецію й поліпшують відтік жовчі, змінюють її фізико-хімічні властивості (знижуються в'язкість, питома вага, кількість білірубину). Кровоспинна дія кукурудзи ґрунтується на її здатності прискорювати процес зсідання крові за рахунок впливу на синтез протромбіну в печінці і збільшення кількості тромбоцитів. Як жовчогінний засіб препарати з приймочок кукурудзи показані при жовчнокам'яній хворобі, гепатитах, холециститах і холангітах, як кровоспинний засіб — при геморагічних діатезах і маткових кровотечах різного походження. Крім того, препарати з приймочок кукурудзи дають добрі результати при лікуванні циститів, нирковокам'яної хвороби, набряків, пов'язаних з порушенням серцевої діяльності та ожиріння. Кукурудзяні приймочки входять до складу жовчогінних чаїв і сечогінних чаїв. Кукурудзяну олію використовують для профілактики й лікування атеросклерозу та при гіпертонії.

Терапевтична цінність препаратів кукурудзи при захворюваннях печінки ґрунтується не лише на жовчогінній властивості. Завдяки вмісту в

них вітаміну К поліпшується протромбінотворна функція, збільшується кількість тромбоцитів, прискорюється процес зсідання крові.

Настій кукурудзяних стовпчиків не тільки посилює секрецію жовчі, а й зменшує тонус сфінктера Одді, що полегшує відтік жовчі у дванадцятипалу кишку.

**Мета та завдання дослідження.** Метою роботи є розробка складу та технології капсул гепатопротекторної дії з екстрактом кукурудзи – препарату рослинного походження, що містить комплекс флавоноїдів. Завдання роботи є проведення огляду літератури, комплексу фармакотехнологічних досліджень, вибір допоміжних речовин та розробка раціональної технології.

**Об'єктом дослідження** є сухий екстракт стовпчиків з приймочками кукурудзи, допоміжні речовини, тверді капсули.

**Предметом дослідження** є розробка складу та технології гепатопротекторного засобу у формі твердих капсул для лікування захворювань гепатобіліарної системи..

**Методи дослідження.** При вирішенні поставлених у роботі завдань були використані такі методи досліджень: технологічні, фізичні, фізико-хімічні.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Робота викладена на 41 сторінці друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 11 таблицями та 19 рисунками. Список використаних джерел містить 32 найменування.

## РОЗДІЛ 1

### ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В ТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

#### 1.1 Характеристика і причини виникнення захворювань гепатобіліарної системи

Гепатобіліарна система (ГБС) необхідна для травлення і включає печінку та жовчні шляхи. Печінка є найбільшим органом черевної порожнини і відіграє важливу роль у гомеостазі, включаючи метаболізм, зберігання глікогену, детоксикацію ліків, виробництво різних сироваткових білків і секрецію жовчі.

До органів гепатобіліарної системи (рис. 1.1) входять: печінка, жовчний міхур, міхурова протока, права печінкова протока, ліва печінкова протока, загальна печінкова протока, жовчна протока, панкреатична протока, загальний сфінктер Одді, який переходить у дванадцятипалу кишку [1-3].

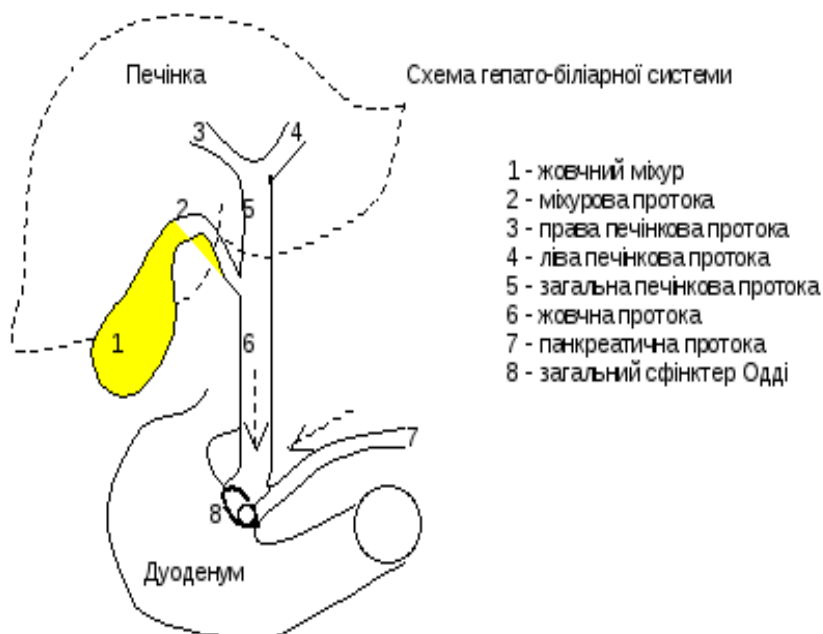


Рисунок 1.1 Схема гепатобіліарної системи

Як відбувається послідовність транспортування жовчі в організмі людини представлено в табл. 1.1.

Таблиця 1.1

### Транспортування жовчі

1.	Коли клітини печінки виділяють жовч, вона збирається системою проток, які витікають з печінки через правий і лівий печінкові протоки.
2.	Ці протоки зрештою впадають у загальну печінкову протоку.
3.	Потім загальна печінкова протока з'єднується з кістозною протокою жовчного міхура, утворюючи загальну жовчну протоку. Він проходить від печінки до дванадцятипалої кишки (перший відділ тонкої кишки).
4.	Однак не вся жовч потрапляє безпосередньо в дванадцятипалу кишку. Близько 50% жовчі, що виробляється печінкою, спочатку зберігається в жовчному міхурі. Це орган грушоподібної форми, розташований безпосередньо під печінкою.
5.	Потім, коли їжа вживається, жовчний міхур скорочується і вивільняє накопичену жовч у дванадцятипалу кишку, щоб допомогти розщепити жири.

У печінці, гепатоцити формують стінки жовчних каналців [7].

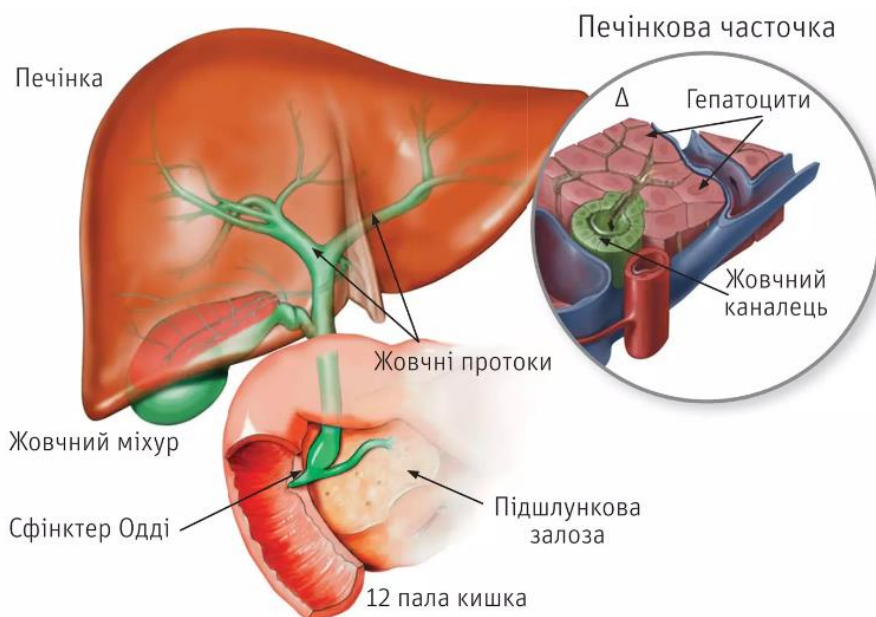


Рисунок 1.2 Анатомія гепатобіліарної системи

На Україні існує проблема патології гепатобіліарної системи (ГБС) з інфекційним генезом, зокрема і серед людей молодого покоління (рис. 1.3).

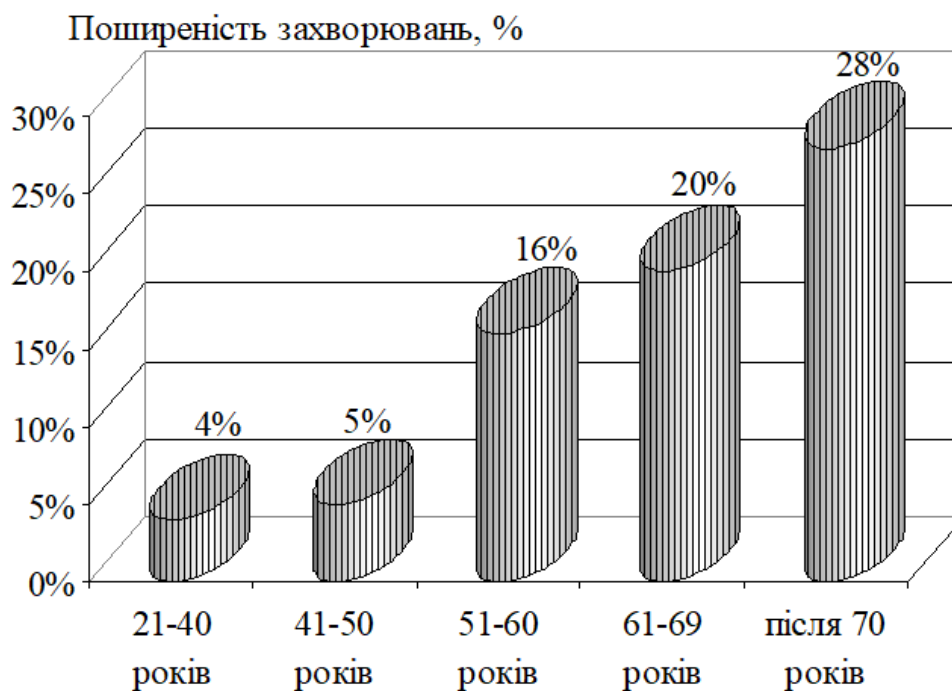


Рисунок 1.3 Характеристика захворювань ГБС за віком

На поширеність хвороби впливають різні чинники (рис. 1.4).

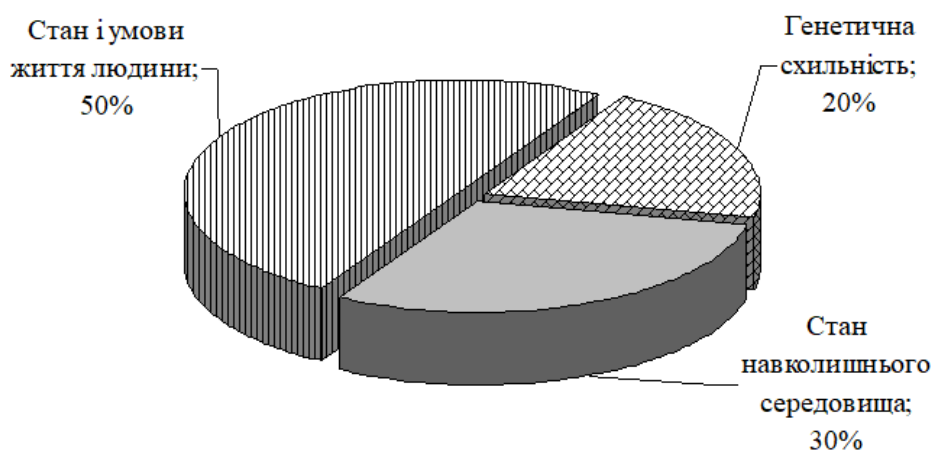


Рисунок 1.4 Причини захворювань ГБС

Головними причинами виникнення цієї патології є спосіб і умови життя людини приблизно 50 %, а також стан навколишнього середовища досягає 30 % та генетична схильність має 20 % [3].

На поширеність розладів ГБС впливають факторами ризику (рис. 1.5).

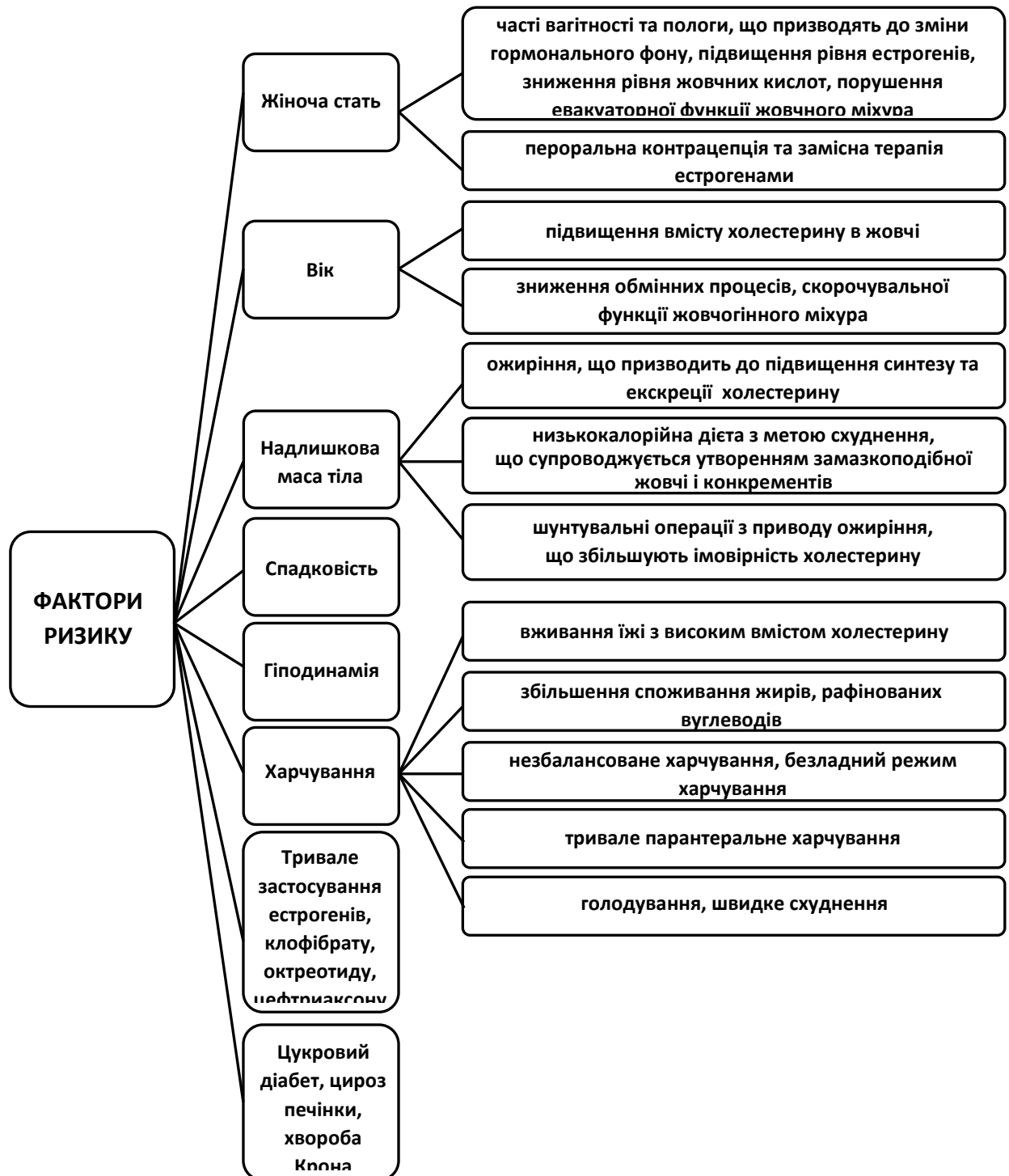


Рисунок 1.5 Фактори, які мають вплив на порушення гепатобіліарної системи

Гепатобіліарна система потребує комплексного лікування (рис. 1.6).



Рисунок 1.6 Схема комплексного лікування порушень гепатобіліарної системи

## 1.2 Фармакотерапія гепатобіліарних захворювань

Гепатобіліарні та підшлункові розлади є одними з найпоширеніших розладів травної системи.

Сучасна тактика лікування захворювань ГБС постійно потребує удосконалення, існує необхідність вибору різних варіантів, які ґрунтуються на наявності або відсутності протоколу для даної патології, а також на індивідуальному підході до кожного пацієнта.

Тому є науковий підхід до оптимального комбінування гепатотропних засобів, які здатні уповільнити прогресування захворювань ГБС. Принципи сучасної терапії більшості захворювань ГБС передбачають призначення комбінацій лікарських гепатотропних засобів. Одними з найбільш раціональних комбінацій при патології ГБС є препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) і аргініну глутамату. Дані засоби є препаратами з найбільшою доказовою базою клінічної ефективності, що значно перевищує таку в гепатотропних препаратів інших груп [1-2].

Застосування лікарських рослин в лікуванні захворювань ГБС завжди актуально завдяки високій біологічній активності, важливим для печінки гепатопротекторними, протизапальними та антитоксичними властивостями, відсутності переліку протипоказань і здатності не викликати звикання.

Численні експерименти довели, що розторопша найкращий приклад серед природних засобів для лікування захворювань печінки.

Розторопша включена ВООЗ до «Монографії лікарських рослин» і рекомендована при допоміжній терапії пацієнтам із гострими й хронічними гепатитами, цирозами, токсичними ураженнями органа.

Розторопша позитивно впливає на печінку, а саме захищає її клітини, стимулює регенерацію нових елементів, блокує вплив шкідливих речовин, попереджає запальні процеси.

Такий механізм дії розторопші обумовлений силімаріном.

Ця діюча речовина має сильну антиоксидантну дію, попереджає деструктивні зміни в клітинах печінки та прискорює її відновлення.

Після розторопші високим терапевтичним ефектом володіє цмин піщаний або безсмертник. Суцвіття цмину містять велику кількість флавоноїдів. Ці сполуки мають гепатозахисну активність. Також антиоксидантна й протизапальна дії захищають клітини печінки від інфекцій.

Цмин допомагає печінці справлятися з однією з головних функцій, а саме детоксикаційною. Також очищає організм від токсинів і вірусів.

Також засоби на основі рослин забезпечують холеретичний, холекінетичний, протизапальний і спазмолітичний ефекти. Із цмину готують відвари і настої. Лікарська рослина корисна для пацієнтів із хронічними хворобами печінки. Шипшина також багата на флавоноїди, це її головна цінність для печінки.

Прийом засобів на основі плодів шипшини активізує функцію печінки. При виробленні жовчі орган очищується від шлаків і токсинів, стабілізується його вага. Також шипшина усуває спазми жовчних протоків, нормалізує процеси травлення, чинить протизапальну дію [5].

При захворюваннях печінки можуть застосовують інші лікарські рослини:

- материнка
- ромашка, спориш, полин
- кропива, календула
- кукурудзяні стовпчики
- золототисячник.

На фармацевтичному ринку більшість препаратів формується за рахунок засобів іноземного виробництва, їх частка складає 62%. Вітчизняні препарати складають 38%, тому їх розробка є актуальним питанням (рис. 1.7).

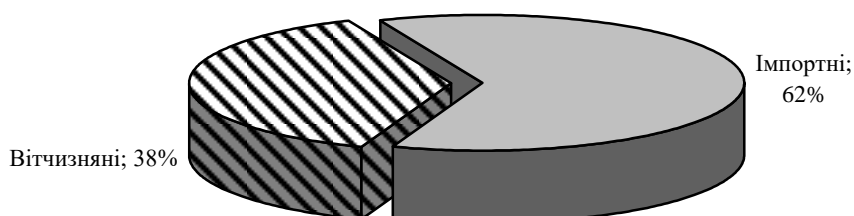


Рисунок 1.7 Сегмент препаратів вітчизняного та закордонного виробництва

Порівняльна характеристика відомих препаратів за фармакологічною дією описана у табл. 1.2.

Таблиця 1.2

## Порівняльна характеристика рослинних препаратів

Препарат	Холеретичний ефект		Холекінетичн а дія	Холеспазмолі тична дія	Протизапальн а дія	Протимікроб на дія
	збільшення об'єму рідини	збільшення рівня жовчних кислот				
Нікодин	+	++	—	—	—	+
Сибектан	+++	+	+++	—	+	+
Флакумін	+++	++	++	—	++	+++
Фламін	+++	+++	++	++	++	++
Фебіхол	++	+	++	—	++	+
Перидол	+	+	+++	+	+++	++
Датискан	+++	+++	+	+	++	+
Холєбіл	+++	+++	+++	—	++	++
Танацехол	++	—	+	++	++	+
Конвафлавін	+++	++	++	—	—	—
Холагол	+++	+	+	+	+	+
Холензим	+	++	+	+	+	—
Холосас	++	+	++	+	++	+
Хофітол	+++	++	+++	+++	++	++
Холєбіл	++	—	++	—	+	—

Примітки: 1. «\*» – поряд із протимікробною дією препарат має ще й противірусну; 2. «–» – ефект відсутній; 3. «+» – слабкий ефект; 4. «++» – помірний ефект; «+++» – виражений ефект.

Таблиця 1.3

Препарати для лікування захворювань гепатобіліарної системи

Препарат	Діючі речовини	Форма випуску	Країна виробник
1	2	3	4
Хофітол	Цинарину артишок, хлорогенова, кофеїнхінна кислоти	Таблетки	«Lab. Rosa – Phytopharma», Франція
Фламін	Екстракт із квіток безсмертника	Таблетки	«Здоров'я», Україна
Гепабене	Фумарин, флавоноїди розторопші	Капсули	«Ратіофарм», Німеччина
Гепатофальк планта	Хелідонін, флавоноїди розторопші, куркумін	Капсули	«Dr.Falk Pharma GmbH», Німеччина
Есенціале	Есенційні ліпіди	Капсули, розчин д/ін	«Nattermann & Cie. GmbH», Німеччина
Гепатофіт	Трава галеги лікарської, квітки цмину піскового, квітки нагідок, листя	Збір	«Ейм», Україна

	кропиви, корені кульбаби, плоди розторопші п'ямистої, стовпчики з приймочками кукрудзи, лушпиння квасолі, плоди шипшини		
Гепатіл	Порошок філантусу гіркого, екстракт куркуми високої	Капсули	«Центральний Фармацевтичний завод № 25», В'єтнам
Карсил	Сухий екстракт розторопші п'ямистої	Таблетки, капсули	«Sopharma», Болгарія
Легалон	Сілімарин (розторопша п'ямиста)	Капсули, пор. д/п інфуз. р- нів	«Madaus GmbH», Німеччина
ЛІВ-52	Кора каперсів трав'янистих, насіння цикорію дикого, пасльону чорного, касії західної, кора терміналії аржуні, тамариксу кальського, насіння деревію звичайного, заліза оксид	Таблетки	«Himalaya Herbals», Індія

Олія насіння гарбуза	Олія насіння гарбуза	Капсули, олія, суп. рект., сировина д/п відвару	«ДНЦЛЗ», «Монфарм», «Грін-Віза», Україна
Розторопша композитум	Розторопша , кульбаба, чистотіл	Розчин гомеопат.	«Природні ліки», Україна
Рафахолін Ц	Екстракт чорної редьки з вугіллям активованим, густий екстракт трави артишоку, кислота дегідрохалева, олія м'яти перцевої	Драже	«Гербаполь», Польща
Силібор	Плоди розторопші плямистої	Таблетки	«Здоров'я», Україна
Солідаго композитум	Барбарис звичайний, хвощ зимуючий, перець стручковий, ортосифон тичинковий, індиго дикий	Р-н д/ін.	«HEEL», Німеччина
Фарковіт В12	Вітамінний комплекс (В1, В2, В6, В12), екстракт артишоку	Капсули	«Pharco», Єгипет
Холагогум	Екстракт трави чистотілу, екстракт куркуми, олія	Капсули	«Рон-Пуленк Рорер», Німеччина

	м'яти перцевої		
Холафлукс	Екстракт алое, екстракт кореня ревеня, екстракт кореневища куркуми, екстракт кульбаби, екстракт кореня солодки, екстракт трави чистотілу	Чай	«Наттерманн ГмБх», «Рон-Пуленк Рорер», Німеччина
Холе-гран	Екстракт жовчі медичної, екстракт артишоку посівного, порошок куркуми високої	Гранули	«Національна гомеопатична спілка», Україна
Холосас	Екстракт плодів шипшини	Сироп	«Екосорб», Україна

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Описана характеристика і причини виникнення захворювань гепатобіліарної системи. Розглянуто причини виникнення та фактори, які мають вплив на порушення гепатобіліарної системи. Наведені причини і види уражень гепатобіліарної системи. Захворювання ГБС потребують комплексного лікування.

2. Наведена фармакотерапія гепатобіліарних захворювань. Сучасна тактика лікування захворювань ГБС постійно потребує удосконалення, існує необхідність вибору різних варіантів, які ґрунтуються на наявності або відсутності протоколу для даної патології, а також на індивідуальному підході до кожного пацієнта.

3. Рослинні гепатопротектори активно застосовують у терапії захворювань печінки. Проте асортимент лікарських засобів цієї групи вітчизняного виробництва потребує розширення та оновлення. Перспективним гепатопротекторним лікарським засобом є сухий екстракт стовпчиків із приймочками кукурудзи.

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Об'єкти досліджень

Сухий екстракт стовпчиків з приймочками кукурудзи - порошок від світло-коричневого з сірим відтінком до темно-коричневого з сірим відтінком кольору. Характеристика екстракту кукурудзи наведена в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Характеристика екстракту кукурудзи

Хімічний склад	Містить в своєму складі фітостерини (ситостерин, ситостерол, стигмастерин), ефірне та жирне масло, гіркіглікозиди, алкалоїди, флавоноїди, сапоніни, інозит, криптоксантин, вітаміни (К1, В1, В2, В6, С), камедь, смоли, гіркоти, мікроелементи (залізо, марганець, мідь, хром, алюміній).
Фармакологічна дія	Має сечогінну, протизапальну, жовчогінну, спазмолітичну, кровоспинну, заспокійливу дію, а також здатний зменшувати апетит.
Застосування	Кукурудзяні приймочки зменшують в'язкість жовчі та її щільність, знижують вміст білірубіну, при тривалому застосуванні сприяють розчиненню та виведенню каменів у сечовому міхурі, нирках та виведенню їх із сечовивідних шляхів. Крім того, кукурудзяні приймочки мають цукрознижувальну дію, тому їх використовують при цукровому діабеті, гіпертонії, гепатиті, дискінезіях, холангітах.
Лікарські препарати	Сировина входить <u>до складу</u> жовчогінних і сечогінних чаїв «Нефрофіт», гепатопротекторних чаїв «Гепатофіт», комбінованого препарату «Поліфітол-1», а також «Інсандол», «Урохолум».

Кукурудзяні приймочки здавна використовують у народній медицині при хворобах печінки, нирок та при діабеті як діуретичний засіб. Їх вживають для послаблення апетиту з метою схуднення, для припинення різного

характеру кровотеч, усунення застійних набряків, при хворобах жіночих статевих органів, а також як седативний засіб [8-11].

Для фармацевтичної розробки, що містить порошок субстанції сухого екстракту стовпчиків з приймочками кукурудзи, обрали лікарську форму тверді капсули.

На сьогодні капсула є перспективною формою серед твердих лікарських засобів.

Тверда капсула завжди сучасна та інноваційна лікарська форма, яка витримала випробування часом, оскільки постійно вдосконалюється відповідно до вимог споживачів та промисловців: виробництво автоматизовано, висока швидкість наповнення, жорсткі вимоги до якості та зручність для нових рецептур.

Традиційно капсули виробляли із желатину, який володіє відмінними виробничими властивостями.

Однак желатин має і деякі недоліки, тому для виготовлення капсул в даний час використовуються інші формоутворюючі матеріали.

В Японії значна частина капсул виготовляється з пуллулану, який має вміст вологи, подібний желатину.

В Японії він використовується частіше, ніж в інших країнах (рис. 2.1).



Рисунок 2.1 Капсули з пуллулану

Гіпромелоза також схвалена для використання у виробництві харчових продуктів і дієтичних добавок.

Це полімер, який широко використовується в ліках і продуктах харчування та відповідає стандартам фармацевтичної безпеки (рис. 2.2).



Рисунок 2.2 Капсули з гіпромелози

Тверді капсули з гіпромелози доцільно використовувати для наповнення гігроскопічних лікарських речовин, зокрема сухого екстракту стовпчиків з приймочками кукурудзи.

Вони швидко розчиняються у шлунку, а рослинні речовини в оболонці сприяють високій біодоступності.

## 2.2 Методи дослідження

Фармако-технологічні властивості, а саме сипкість, кут природного укосу, насипний об'єм та насипну густину вивчали на приладах фірми «Pharma Test» (Німеччина). Для вивчення кристалографічних властивостей застосовували мікроскоп Krüss MBL [10-16].

## **ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2**

1. Наведено об'єкти і методи дослідження. Представлено основні властивості субстанції сухого екстракту стовпчиків з приймочками кукурудзи, а також допоміжних речовин, які широко застосовуються у фармацевтичній технології при виробництві лікарських форм.

## РОЗДІЛ 3

### РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ

#### 3.1 Вибір раціональної лікарської форми

На сьогоднішній день капсули являють собою перспективну тверду дозовану лікарську форму. Мають широке застосування в промисловій технології виробництва ліків, завдяки таким властивостям як: висока біодоступність, захист від впливу світла, повітря і вологи лікарських речовин, точне дозування, коригуюча здатність (виключення неприємного смаку і запаху), висока стабільність. Тверді желатинові капсули мають приємний зовнішній вигляд і легко ковтаються. Здатні до швидкого набухання, розчинення і всмоктування в ШКТ. У сучасному фармацевтичному виробництві використання твердих желатинових капсул продовжує зростати. Склад капсул комбінується лікарськими речовинами з введенням різних допоміжних речовин. Вміст капсули може бути твердим, рідким або пастоподібним. Капсули можуть надавати лікарським засобам певні властивості (наприклад, створення кишковорозчинних капсул, капсул-ретард). Різноманітні види капсул наведені на рис. 3.1. [10-11]



Рисунок 3.1 Види капсул

Таким чином, дана лікарська форма у вигляді капсул, що містить порошок субстанції сухого екстракту стовпчиків з приймочками кукурудзи, дозволяє розробити зручний у застосуванні та доступний для населення препарат з високою ефективністю [13-16].



Рисунок 3.2 Капсули з екстрактом стовпчиків з приймочками кукурудзи

### **3.2 Вивчення фармакотехнологічних властивостей сухого екстракту кукурудзи**

Терапевтичну дозу екстракту кукурудзи для капсулювання розраховували на підставі експериментальної дози (100 мг/кг маси тіла щура) з урахуванням коефіцієнта перерахунку доз з тварин на людину (5,9) та середньої маси тіла людини, яку прийняли за 75 кг [17-19].

Отримане значення 1200 мг сухого екстракту на добу значно перевищує місткість капсул. найбільш зручних для прийому.

Тому добову дозу екстракту розділили, з урахуванням прийому 3 капсули на добу по 400 мг.

На початку досліджень при розробці складу та технології капсул з сухим екстрактом кукурудзи нами були досліджені кристалографічні та фармако-технологічні властивості порошку.

Результати кристалографічних характеристик наведені на рис. 3.3.

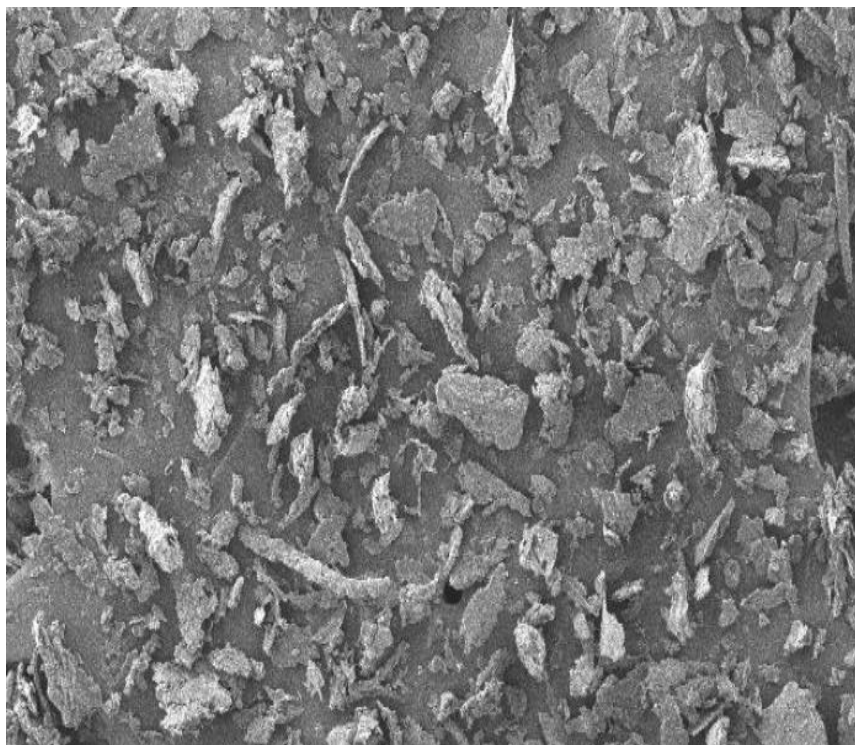


Рисунок 3.3 Мікрофотографія екстракту кукурудзи

За результатами кристалографічних досліджень (рис. 3.3) встановлено, що частинки екстракту полідисперсні та мають вигляд у формі кристалів з неправильною структурою, а їх поверхня шорстка.

Такий характер кристалічної структури буде впливати на технологічні властивості сухого екстракту.

Таким чином можна припустити, що сухий екстракт кукурудзи із складною поверхнею часток буде мати незадовільні результати значення плинності.

Отримані результати досліджень фармакотехнологічних властивостей сухого екстракту кукурудзи наведені в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Фармако-технологічні властивості порошку сухого екстракту  
кукурудзи

Параметри	Одиниці вимірювання	Значення
Насипна густина	г/мл	0,45+0,01
Густина після усадки	г/мл	0,64+0,01
Плинність	с/100 г зразка	72,30+1,50
Кут природного укосу	Град	63+1,0
Carr Index	%	28,30+0,01
Hausner Index	-	1,37+0,01

Примітка. n=5, P=95%.

З табл. 3.1 видно, що порошок має низьке значення плинності та високий показник кута природного укосу.

Коефіцієнти (Hausner Index та Carr Index) довели, що значення плинності незадовільне.

Зазвичай сухі екстракти з рослинної сировини дуже гігроскопічні.

Це ускладнює виробництво на їх основі лікарських препаратів.

Також в умовах підвищеної вологості в екстракті відбуваються різні окислювальні процеси.

Крім того підвищена вологість порошоків впливає на плинність.

Тому при розробці складу та технології капсул з порошком субстанції сухого екстракту кукурудзи доцільно використовувати новий метод грануляції, а саме вологоактивізованої грануляції та різні допоміжні речовини, які мають вологосорбційні властивості.

### 3.3 Особливості вологоактивізованої грануляції

Грануляція в технології ліків широко використовується.

Це пов'язано із оптимізацією технологічних властивостей, таких як сегрегація та сипкість порошків.

Відомо застосування нових та сучасних методів, а саме пневматична суха грануляція, грануляція заморожуванням, технологія пінної грануляції, грануляція плавленням, термоадгезійний процес грануляції, грануляція парою, технологія Granulex, вологоактивізована грануляція.



Рисунок 3.4 Схематична діаграма вологоактивізованої грануляції

Технологія вологоактивізованої грануляції була розроблена для мінімізації проблем вологої грануляції:

- необхідність використання значної кількості гранулюючої рідини
- тривалість та енергоємність процесу перемішування зволоженої маси
- вплив сильного зволоження на властивості компонентів суміші
- необхідність використання гранулоформуючих апаратів
- тривала стадія сушіння грануляту [20].

Тому такий новий та відносно простий процес гранулювання назвали вологоактивізованою грануляцією.

При формуванні гранул використовується мінімальна кількість води.

Схема вологоактивізованої грануляції (рис. 3.5).



Рисунок 3.5 Схема вологоактивізованої грануляції

Спочатку у суху суміш субстанції з «гранулоформуючими» допоміжними речовинами (наповнювачі, сухі склеювальні) вводять шляхом розпилення зволожуючу рідину при перемішуванні (воду або спирт) для утворення гранул.

На другій стадії відбувається «осушення» гранул при додаванні у змішувач при перемішуванні «підсушуючих» допоміжних речовин.

Такі речовини мають гарну сипкість, сорбуючу і контролюють вологу в продукті.

Прикладом таких речовин є діоксид кремнію або мікрокристалічна целюлоза (МКЦ).

Додаткового термічного сушіння гранули не потребують.

В результаті отримують гранули з хорошим фракційним складом, сипкістю і пресуванням.

При необхідності додають дезінтегранти та ковзні речовини.

Схематично процес вологоактивізованої грануляції представлений на рис. 3.6.

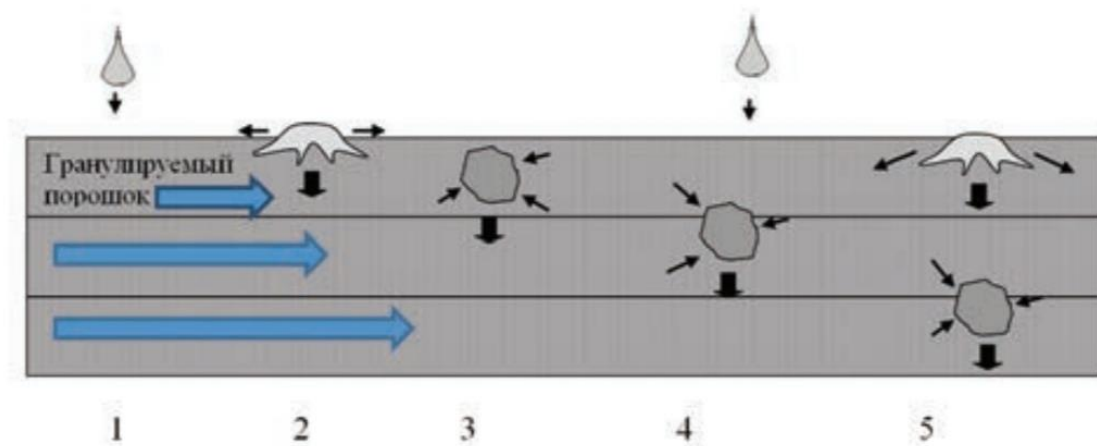


Рисунок 3.6 Схеми утворення гранул

Крапля розчину потрапляє на шар порошку (1).

Під дією капілярних сил волога поширюється (2), утворюються рідкофазні містки.

Протікає розчинення порошоків суміші.

Волога розподіляється в масі, визначаючи розміри гранул (3).

Процес утворення гранул відбувається під впливом дії капілярно-адсорбційних сил зчеплення між частинками.

Зволожені гранули при перемішуванні проникають в масу порошку і процес повторюється (4 та 5).

Надалі формування гранул включає стадії ущільнення, стирання, окочування тощо.

Технологія вологоактивізованої грануляції характеризується простотою та економічністю.

Тому цей метод широко використовується. [21-22]

Основними важливими питаннями при впровадженні цього методу є складання складу та вибір обладнання, що необхідно для забезпечення тонкого розпилення зволожувача та подальшого перемішування порошкової суміші.

Описаний процес грануляції дозволяє отримати гранули із порошкоподібного матеріалу з технологічними перевагами без трудомістких та енерговитратних стадій.

Використання цієї технології виключає сильне зволоження суміші та подальше її нагрівання при сушінні.

Цей технологічний прийом важливий для термолабільних лікарських речовин.

Процес вологоактивізованої грануляції успішно використовується рядом відомих фірм, а саме Bristol-Myers Squibb (США).

Порівняння умов процесу вологої та вологоактивізованої грануляції представлено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Порівняння умов процесу вологої та вологоактивізованої грануляції

<b>Умови процесу</b>	<b>Волога грануляція</b>	<b>Вологоактивізована грануляція</b>
Кількість зволожувача	20-50% маси сухої порошкової суміші	1-8% маси сухої порошкової суміші
Формування гранул	Як правило потрібно додатковий гранулоформуючий пристрій	Формуються в процесі вологоактивації при перемішуванні порошкової суміші
Сушіння гранул	Вимагається складне апаратне оснащення енергоємними системами очищення повітря	Не вимагається Осушення гранул та перерозподіл вологи в порошковій суміші здійснюється за допомогою додавання сорбуючого агента
Зовнішній вигляд гранул	Неправильна форма, великий діапазон розмірів	Дрібні, округлої форми, з хорошими технологічними характеристиками
Стадія фракціонування	Вимагається	Не вимагається
Економічність процесу	Довгий, вимагає складного апаратного оформлення, великих витрат	Економічний, не потребує складного обладнання, протікає швидко

Як зволожуючий агент використовують різні розчини.

У таблиці 3.3 наведено допоміжні речовини, які бажано застосовувати у грануляції.

Таблиця 3.3

Допоміжні речовини, що використовуються у технології ВАГ сухих екстрактів

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

Відомо, що сухі екстракти рослин часто володіють незадовільними технологічними властивостями: погано сипляться, комкуються, гігроскопічні, часто термолабільні.

Тому застосування описаного нового способу грануляції для екстрактів особливо актуально [22-23].

Порівняно з традиційною вологою грануляцією, ВАГ дозволила мінімізувати об'єм зволожуючого розчину (вода, спирт).

Приклад різних складів гранул наведено в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

## Склади гранул для таблеток або капсул

Склад	Функції інгредієнтів	Кількість, %
Сухий екстракт	Активний фармацевтичний інгредієнт	30-65%
Avicel PH 200, Plasdone S – 630, Lycotab DSH	Вологоадсорбуючі, сухі сполучні, вологоперерозподільні речовини	30%
Pearlitol SD 100 або Starlac*	Розріджувачі, сухі сполучні речовини	до 35%
Kollidon CL**	Дезінтегрант	0 - 2,5%
Aerosil® 200 Pharma або Syloid 244 FP	Ковзні, вологоперерозподільні речовини	1-5%

\*вводиться до складу за необхідності

\*\*вводиться у разі подальшого таблетування

Кількість сухого екстракту має бути 30-65 % гранульованої суміші.

Аналіз складів показував, що кількість екстракту можна змінювати у досить широких межах.

Ці продукти не гігроскопічні, тому не збільшують необхідну кількість зволожуючого розчину, водночас не перешкоджають процесу зв'язування частинок під впливом вологи.

До складу також вводили Aerosil® 200 Pharma або Syloid 244 FP як додаткові адсорбенти.

Отримані грануляти мали задовільні технологічні характеристики.

При отриманні гранул з порошком субстанції сухого екстракту кукурудзи використовували спирт етиловий в концентрації 96%, 70% і 2% спиртовий розчин ПВП.

При зволоженні 70% розчином спирту суміш сухого екстракту грудкувалась, утворювалися агломерати.

Додатково необхідно було сушити і фракціонувати гранули.

При грануляції 2% спиртовим розчином ПВП утворювалась маса з крупними гранулами.

За фракційним складом маса була неоднорідною.

Маса також повільно висихала, а після проведення сушки необхідно було масу додатково ще подрібнювати.

При застосуванні спирта етилового в концентрації 96 % утворювалась гарна однорідна маса.

Гранули мали низький вміст дрібної фракції.

При отриманні гранул витратили 8 мл спирту на 100 г порошку.

### **3.4 Вибір допоміжних речовин**

Для отримання гранул з сухим екстрактом кукурудзи із задовільними технологічними характеристиками для подальшого інкапсулювання необхідно використовувати допоміжні речовини для створення сприятливих умов грануляції [10, 11].

Для забезпечення задовільних значень з плинності спочатку обирали наповнювач.

Відомо, що наповнювачі добре впливають на плинність.

Для обрання наповнювача намагалися використовувати сучасні допоміжні речовини.

В дослідженнях застосовували не тільки нові допоміжні речовини, а також і комбіновані.

Наприклад комбінована МКЦ (PROSOLV® SMCC) [24-26].

Цю речовину отримують додаванням до неї колоїдного кремнію діоксиду, а саме 98% МКЦ та 2% колоїдного кремнію діоксиду.

У PROSOLV® SMCC площа поверхні збільшується майже 5 раз (рис. 3.6).

Комбінована та звичайна МКЦ описані на рис. 3.7 та рис. 3.8.

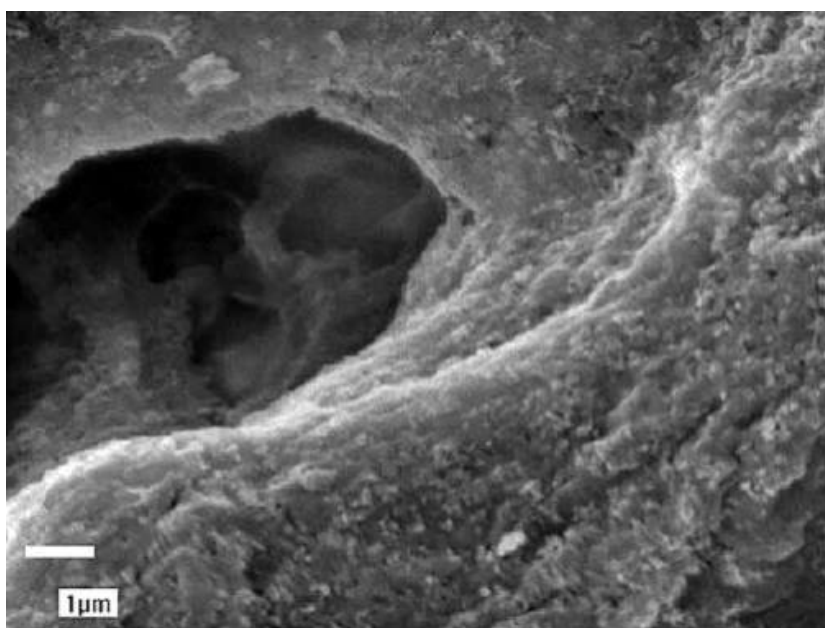


Рисунок 3.6 PROSOLV® SMCC 90

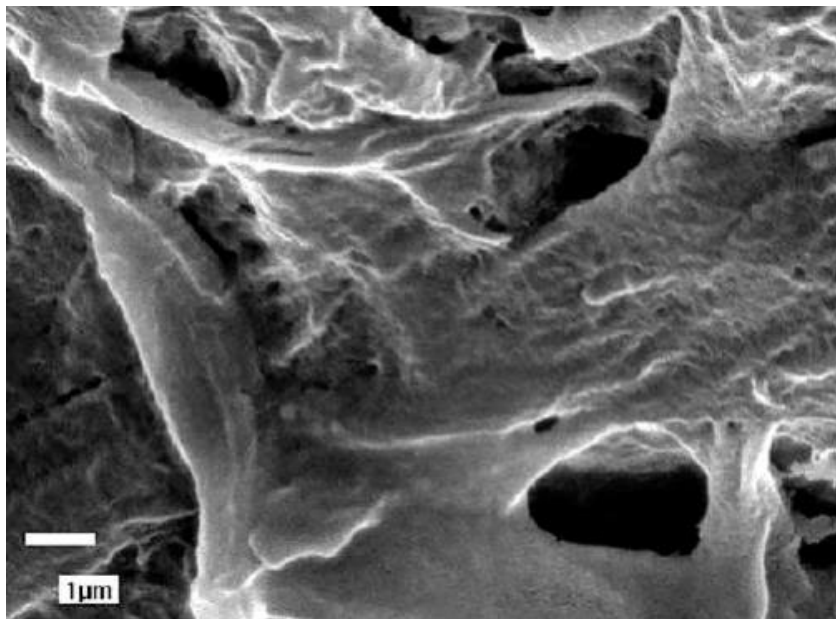


Рисунок 3.7 Звичайна МКЦ

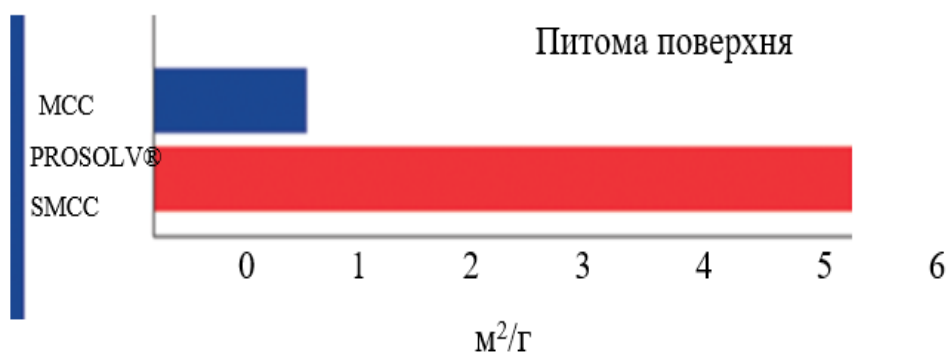


Рисунок 3.8 5-кратне збільшення питомої поверхні

Частинки колоїдного кремнію діоксиду розміщені на поверхні та в порах.

Нова МКЦ (PROSOLV® SMCC) у порівнянні з класичними марками МКЦ має гарну однорідність, легко змішується та володіє властивостями розпушувача.

Для правильного обрання наповнювача було отримано капсульні маси із сухим екстрактом кукурудзи та допоміжними описаними речовинами (табл. 3.5).

Кількість наповнювача у кожній капсульній масі складала 30%.

Потім визначали плинність кожної маси.

Властивості наповнювачів наведені в табл. 3.5 [27-32].

Таблиця 3.5

## Характеристика наповнювачів

Назва речовини	Розчинність	Насипна густина, г/мл	Густина після усадки, г/мл	Плинність с/100 г зразку	Індекс Карра, %
PROSOLV® SMCCHD 90 , «JRS PHARMA», Німеччина	Повільно розчинна у воді	0,57±0,01	0,70±0,01	15,3±0,1	18±1
Мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) 101 ф.«Mingtai Chemical», Тайвань	Практично нерозчинна у воді	0,33±0,01	0,45±0,01	30±0,1	26±1
Маніт ф. «Merck», Німеччина	Розчинний у воді	0,43±0,01	0,57±0,01	27±0,1	24±1

Примітка. n=5, P=95%.

Отримані результати показали, маса з PROSOLV® SMCCHD 90 у кількості 30% має краще значення плинності (7 с/100 г зразка).

Плинність для маси з манітом складає 11 с/100 г зразка, а для маси з МКЦ 9 с/100 г зразка.

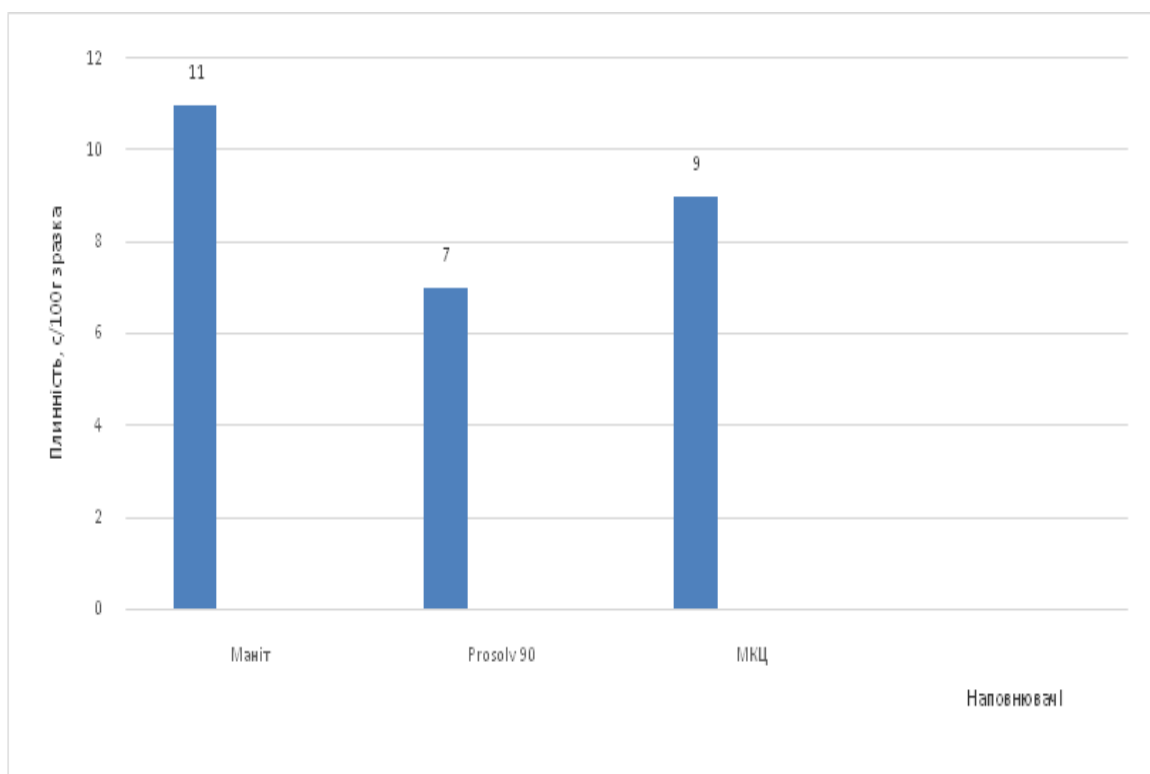


Рисунок 3.9 Порівняльна діаграма плинності для різних наповнювачів

Були визначені основні технологічні властивості отриманих мас.

Результати наведені в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

## Технологічні властивості капсульних мас

Показники	Одиниці вимірювання	Наповнювачі		
		PROSOLV® SMCC HD 90	МКЦ 101	Маніт
1. Насипна густина	г/мл	0,61±0,01	0,65±0,01	0,63±0,01
2. Густина після усадки	г/мл	0,64±0,01	0,71±0,01	0,72±0,01
3. Плинність	с/100 г	7±1,20	9±1,20	11±1,20
4. Кут природного відкосу	град.	28±1,0	37±1,0	30±1,0
5. Carr Index	%	5±1,0	21,4±1,0	14,5±1,0
6. Hausner Index	-	1,05±0,01	1,49±0,01	1,14±0,01

Примітка. n=5, P=95%.

Застосування технології вологоактивізованої грануляції і комбінованого наповнювача PROSOLV® SMCC HD 90 дозволило отримати капсульну масу у вигляді гранул з гарними технологічними властивостями.

### 3.5 Розробка складу і технології капсул гепатопротекторної дії

Виходячи з результатів досліджень щодо вибору допоміжних речовин було запропоновано склад капсул гепатопротекторної дії на основі субстанції сухого екстракту кукурудзи при співвідношенні компонентів (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Кількісний вміст допоміжних речовин для капсул гепатопротекторної дії

Склад на одну капсулу	г	%
Екстракт кукурудзи	0,4 г	66,7%
Prosolv 90	0,194 г	32,3%
Кальцій стеарат	0,06 г	1%
<i>Всього</i>	<i>0,654 г</i>	<i>100%</i>

Для капсульної маси обрано тверді капсули № 0 з білою кришкою та корпусом жовтого кольору.

Вміст капсул дрібно гранульована маса пісочно-жовтого кольору. Маса вмісту однієї капсули – 0,654 г.

### ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Таким чином, дана лікарська форма у вигляді капсул, що містить порошок субстанції сухого екстракту кукурудзи, дозволяє розробити зручний у застосуванні та доступний для населення препарат з високою ефективністю.

2. На підставі даних отриманих досліджень, при розробці складу та технології капсул з порошком субстанції сухого екстракту кукурудзи, необхідно використовувати перспективний метод вологоактивізованої грануляції та допоміжні речовини, які мають вологосорбційні властивості.

## ВИСНОВКИ

1. За допомогою проведеного аналізу щодо особливостей гепатобіліарної системи, огляду факторів ризику, виявлених причин захворювання, а також отриманих відомостей про динаміку захворювань, порівняли препарати, які використовуються для терапії порушень печінки і її функцій. Серед них обрали перспективний гепатопротекторний лікарським засіб, а саме сухий екстракт стовпчиків із приймочками кукурудзи.

2. Дослідили таку лікарську форму як тверді желатинові капсули з урахуванням її переваг і недоліків, провели фармако-технологічний аналіз субстанції порошку з сухим екстрактом кукурудзи.

3. Обрали технологію вологоактивізованої грануляції, а також оптимальні допоміжні речовини, наповнювачі для отримання гранул із задовільними технологічними характеристиками.

4. Метод вологоактивізованої грануляції може використовуватися для грануляції допоміжних речовин і біологічно активних сполук різної природи. Цей метод вимагає невеликої кількості гранулюючого агента і не вимагає наступного термічного сушіння гранул та їх розмелювання. Він простий у виконанні, є енергозберігаючим, що скорочує тимчасові витрати на виробництво.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Burden of gastrointestinal disease in the United States : 2012 update / A. F. Peery et al. *Gastroenterology*. 2012. Vol. 143, Iss. 5. P. 1179-1187.
2. Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). OECD Reviews of Health Systems : Kazakhstan 2018. Paris, France : OECD Publishing, 2018. 220 p.
3. The Hepatobiliary System : Fundamental and Pathological Mechanisms / ed. By W. Taylor. England : Newcastle upon Tyne, 1975. 145 p.
4. Hepatobiliary Disease Houston Regional Gastroenterology HRGI, Gastroenterologist, Katy, Sugar Land, Humble, Kingwood, TX. URL: <https://www.hrgastro.com/hepatobiliary-disease-gastroenterology-hepatology-sugar-land-humble-kingwood-tx.html> (Date of access: 07.02.2024).
5. Народні методи лікування печінки. *Ліктрави*. URL: <https://liktravy.ua/articles/korisni-statti/narodni-metody-likuvannya-pechinky> (дата звернення: 16.03.2024).
6. Філіппова О. Ю. Хвороби гепатобіліарної системи : фокус на раціональну гепатотропну терапію. *Гастроентерологія*. 2019. Т. 53, № 3. С. 188–190.
7. Практикум з Фізіології для фармацевтів. Склад жовчі та її роль у травленні. Де утворюється жовч, яку роль має у травленні. *StudFiles*. URL: <https://studfile.net/preview/5193754/page:45/> (дата звернення: 20.03.2024).
8. Практикум з промислової технології лікарських засобів : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів зі спеціальності «Фармація» / О. А. Рубан та ін. ; за ред. О. А. Рубан. Харків : НФаУ : Оригінал, 2015. С. 320.
9. Промислова технологія лікарських засобів : навч. посіб. для самос. роб. студентів / О. А. Рубан та ін., опрац. та доп. Харків : НФаУ, 2015. С. 120.

10. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : у 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-е вид., перероб. і допоп. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.
11. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : у 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-е вид., перероб. і допоп. Харків : НФаУ : Оригінал, 2013. Ч. 2. 638 с.
12. Злагода В. С., Бобрицька Л. О. Вивчення впливу фармако-технологічних та економічних чинників на фармацевтичну розробку капсул з триметазидином для лікування серцево-судинних захворювань. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 18-24. DOI: 10.24959/nphj.23.114 (дата звернення: 13.02.2024).
13. Application of the direct encapsulation method in the technology of medicine with dry rauwolfia extract (*Rauwolfia serpentina* Benth.) / V. Zlahoda et al. *Science Rise: Pharmaceutical Science*. 2023. Vol. 5, Iss. 45. P. 75–80. DOI: <http://doi.org/10.15587/2706-5448.2023.290104> (Date of access: 13.02.2024).
14. Злагода В. С., Бобрицька Л. О., Халілова С. Н. Застосування технології капсулювання при розробці нових лікарських засобів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали X міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 10-11 лист. 2022 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2022. С. 125.
15. Germanyuk T., Bobrytska L., Ivko T., Fares R. Diaplant : development of technology and pharmacoeconomic evidence of therapy : monograph / ed. by T. Germanyuk. Lambert Academic Publishing of International Book Market Service Ltd., 2019. 60 p.
16. Технологія ліків промислового виробництва : підр. для студентів вищ. навч. закл. / В. І. Чуєшов та ін. ; НФаУ. Вінниця : Нова Книга, 2014. 696 с.

17. Drogozov S. M., Shtrygol S. Y., Shchekina E. G. Pharmacology to help the student, pharmacist and doctor : textbook-directory. Kharkov : Title, 2013. 900 p.
18. Perederiy V. G., Tkach S. M. Principles of Internal Medicine : textbook 1. Kiev : The New Book, 2009. 371 p.
19. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
20. Himanshu K. S., Basuri T., Thakkar J. H., Patel C. A. Recent advances in granulation technology. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2010. Vol. 5, № 3. P. 48–54.
21. Moisture-Activated Dry Granulation – Part 1 : A Guide to Excipient and Equipment Selection and Formulation Development / I. Ullah et al. *Pharm. Tech.* 2009. Vol. 1. P. 62–70.
22. Moisture-Activated Dry Granulation. The Effects of Formulation Ingredients and Manufacturing-Process Variables on Granulation Quality Attributes / I. Ullah et al. *Pharm. Tech.* 2009. Vol. 2. P. 42–51.
23. Ullah I. Moisture activated dry granulation. *Pharm. Tech.* 1987. Vol. 1. P. 45–48.
24. Злагода В. С., Бобрицька Л. О. Багатофункціональність просолв смсс в технології прямого капсулювання. *Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук* : матеріали III Всеукр. студентської наук.-практ. конф., м. Житомир, 30 берез. 2023 р. Житомир : ЖБФФК, 2023. С. 61-62.
25. Influence of different excipients on the properties of hard gelatin capsules with metamizole sodium / M. Rogowska et al. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2016. Vol. 29, Iss. 3. P. 114–117. DOI: 10.1515/cipms-2016-0023 (Date of access: 26.02.2024).

26. PROSOLV® SMCC (виробник «JRSPHARMA», USA). URL: <https://www.jrs.cn/pharma-wAssets/docs/brochures/br-prosolv-smcc-1809.pdf> (Date of access: 26.02.2024).
27. Kinam P. Solid dosage forms : capsule. *Drug Delivery: Fundamentals and Applications*. 2016. Ch. 3. P. 1-14. URL: <http://kinampark.com/T-DrugDel/files/3.Capsules%20Text.pdf> (Date of access: 10.02.2024).
28. Diaplant : Manufacturing technology and rationalization of costs of acute intestinal infection pharmacotherapy / R. Fares et al. *International Journal of Green Pharmacy*. 2017. Vol. 11, Iss. 3. P. 584–589.
29. Допоміжні речовини в технології ліків : вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
30. Technological aspects of development of a new drug in tablets called «Lavaflam» and its pharmacoeconomic evaluation / M. Aslanyan et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2017. Vol. 4, Iss. 8. P. 808-814.
31. Development of the composition and manufacturing technology of the new combined drug Lavaflam / M. A. Aslanian et al. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018. Vol. 15, Iss. 3. P. 263-270.
32. Бобрицька Л. О. Науково-практичне обґрунтування технології твердих лікарських форм антимікробної та противірусної дії : дис. ... д-ра фармац. наук : 15.00.01 / НФаУ. Харків : НФаУ, 2014. 351 с.