

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

**фармацевтичний факультет
кафедра технологій фармацевтичних препаратів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ
ФОРМИ ІЗ ВМІСТОМ ІНУЛІНУ»**

Виконала: здобувач вищої освіти групи Ф19(4,10д)-07

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація

освітньої програми Фармація

Аліса НОВОДРАН

Керівник: завідувач кафедри технологій фармацевтичних

препаратів, д.фарм.н., професор

Олександр КУХТЕНКО

Рецензент: завідувачка кафедри біотехнології,

д.фарм.н., професор

Наталя ХОХЛЕНКОВА

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

В роботі представлено дослідження щодо розробки лікарського засобу у вигляді твердої лікарської форми із вмістом інуліну. Проаналізовано фармацевтичний ринок України лікарських засобів та дієтичних добавок із інуліном, проаналізовано доцільність розробки капсул та таблеток із інуліном.

За результатами фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень визначено склад лікарського засобу у вигляді капсул із вмістом інуліну. Підібрані допоміжні речовини, що дозволяють отримати якісний препарат.

Кваліфікаційна робота містить наступні частини: вступ, огляд літератури, методи та об'єкти дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, список використаних літературних джерел, обсяг кваліфікаційної роботи містить 56 сторінок, налічує 5 таблиць, 10 рисунків, 31 джерело літератури.

Ключові слова: інулін, тверда лікарська форма, таблетки, капсули, технологія виробництва, фармако-технологічні показники, допоміжні речовини.

ANNOTATION

The paper presents research on the development of a medicinal product in the form of a solid dosage form containing inulin. The Ukrainian pharmaceutical market of medicines and dietary supplements with inulin was analyzed, the feasibility of developing capsules and tablets with inulin was analyzed.

According to the results of physico-chemical and pharmaco-technological studies, the composition of the medicinal product in the form of capsules containing inulin was determined. Selected excipients that allow obtaining a high-quality drug.

The qualification paper contains the following parts: introduction, literature review, research methods and objects, experimental part, general conclusions, list of used literary sources, the volume of the qualification paper contains 56 pages, includes 5 tables, 10 figures, 31 literature sources.

Key words: inulin, solid dosage form, tablets, capsules, production technology, pharmaco-technological indicators, excipients.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	7
1.1 ІНУЛІН І ЙОГО РОЛЬ В ЖИТТІ ЛЮДИНИ.....	7
1.2 ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ТА ДІЄТИЧНІ ДОБАВКИ ІЗ ІНУЛІНОМ	16
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	20
РОЗДІЛ 2. ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	21
2.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБ’ЄКТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	21
2.2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	24
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	27
РОЗДІЛ 3 ВИЗНАЧЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ІЗ ВМІСТОМ ІНУЛІНУ	28
3.1. ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ІНУЛІНУ	28
3.2. РОЗРОБКА СКЛАДУ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ІЗ ВМІСТОМ ІНУЛІНУ	33
3.3. ПІДБІР ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ВИРОБНИЦТВА КАПСУЛ ІЗ ІНУЛІНОМ.....	37
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	40
ВИСНОВКИ.....	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	42
ДОДАТКИ	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ВК – виразковий коліт

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ДФУ – Державна фармакопея України

ЄФ – Європейська фармакопея

ЗПК – захворювання подразненого кишечника

ЛЗ – лікарський засіб

ЛРС – лікарська рослинна сировина

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

МКЦ – мікрокристалічна целюлоза

ПрАТ – приватне акціонерне товариство

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

GMP – Good Manufacturing Practice (Належна виробнича практика)

ВСТУП

Актуальність. Головна функція інуліну полягає в його пробіотичному впливі. Він відновлює рівновагу мікрофлори, позитивно впливаючи на роботу шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Це сприяє нормалізації ліпідного та вуглеводного обміну, регулює рівень цукру, активізує метаболічні процеси та сприяє розщепленню жирів. Додатковими ефектами даної речовини є виведення токсинів, шлаків, важких металів та радіонуклідів.

Інулін сприяє швидкому росту кісткової тканини та запобігає розвитку певних серйозних захворювань. Він покращує засвоєння кальцію та підвищує щільність кісток. При правильному застосуванні інуліну збільшується імунітет, відновлюються клітини печінки. Препарати, які містять інулін, можуть бути використані для лікування гепатитів.

Слід відзначити, що інулін діє як антикоагулянт, запобігаючи утворенню згустків крові та знижуючи рівень шкідливого холестерину. Він підвищує поглинання магнію, який безпосередньо впливає на ферменти серцево-судинної системи та зменшує рівень жирів.

Все вищенаведене обумовлює необхідність ретельного вивчення властивостей інуліну та розробки лікарського засобу.

Мета дослідження. Дослідити фармацевтичний ринок лікарських засобів та дієтичних добавок із вмістом інуліну. Визначити основні фармакотехнологічні та фізико-хімічні показники інуліну. Розробити склад твердої лікарської форми із вмістом інуліну та технологічну схему виробництва.

Практичне значення отриманих результатів. Досліджуючи фармако-технологічні та фізико-хімічні показники інуліну була визначена доцільність розробки капсул як твердої лікарської форми із вмістом інуліну. За результатами отриманих експериментальних даних доведена можливість введення інуліну до складу капсул без попередньої грануляції.

Завдання дослідження.

1. Визначити підходи до застосування інуліну та дослідити фармацевтичний ринок лікарських засобів і дієтичних добавок із вмістом інуліну.
2. Проаналізувати основні фізико-хімічні та фармакотехнологічні показники інуліну.
3. На основі експериментальних фармакотехнологічних даних визначити склад та концентрацію допоміжних речовин для отримання капсул.
4. Розробити технологічну схему виробництва.

Об'єкт дослідження. Інουλін, допоміжні речовини (МКЦ 101, лактози моногідрат, тальк, кальцію стеарат, магнію стеарат, аеросил), капсули із вмістом інуліну та допоміжних речовин.

Предмет дослідження. Фізико-хімічні та фармакологічні показники інуліну та капсульної маси.

Методи дослідження. Використовувались методики ДФУ: методика визначення сипкості, плинності, вологопоглинання, фракційного складу, мікроскопії; застосовувались фармакотехнологічні методики визначення показників якості капсул, комбінацій допоміжних речовин із інуліном.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 56 сторінках машинопису, складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Робота ілюстрована 5 таблицями та 10 рисунками.

Список використаної літератури містить 31 джерел0, у тому числі 13 іноземних авторів.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Інулін і його роль в житті людини

На сьогоднішній день значне поширення у застосуванні в якості лікарських засобів, дієтичних добавок мають пробіотики, які мають в своєму складі живі клітини непатогенних мікроорганізмів і використовуються для відновлення нормальної мікрофлори людини. В той же час, не меншої уваги заслуговують пребіотики, які так само як і пробіотики дозволяють покращити здоров'я людини.

Пребіотики представляють собою харчові речовини, які, за правило, формуються із некрохмальних полісахаридів та олігосахаридів, які в свою чергу не перетравлюються у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) людини та сприятливо діють на його здоров'я, позитивно впливаючи на корисні для людини мікроорганізми. Найвідомішими на сьогодні пробіотиками є інулін, галакто-олігосахариди, олігофруктоза, олігосахариди грудного молока, лактулоза [1, 2].

Розуміння необхідності та доцільності застосування пребіотиків виникла значно пізніше, ніж пробіотиків, і вперше була запропонована Roberfroid та у Gibson 1995 р. [3]. Основний механізм дії пребіотику полягає у тому, що він не перетравлюється в шлунково-кишковому тракті господаря, а надає сприятливий вплив на стан здоров'я людини за допомогою впливу на власні корисні для господаря мікроби.

Метою введення або використання пребіотиків або пробіотиків є вплив на кишкове середовище, заселене мільярдами симбіотичних мікробів, його застосування має позитивний вплив на здоров'я людини [2].

Вважається, що інулін, завдяки своїй присутності в складі більш ніж 3000 рослин, широко поширений у флорі світу. Дана речовина була частиною

нашого щоденного споживання їжі протягом століть, сприяючи поживним властивостям і демонструючи значні технологічні переваги [4].

На початку 1800-х років німецький вчений на ім'я Валентин Роуз виявив інулін із коренів оману (*Inula helenium*), а пізніше Томсон у 1817 році назвав його інуліном.

Сферокристали інуліну були виявлені в жоржині, топінамбурі та омани Юліусом Саксом у 1864 році. Природними джерелами інуліну є коріння цикорію, топінамбур, бульби жоржин, спаржа, цибуля-порей, цибуля, банан, пшениця та часник. Синтетично фруктани типу інуліну отримують із сахарози. Інулін широко використовується в оброблених харчових продуктах як заміник жиру чи цукру або для надання бажаних характеристик для продуктів, і він дає лише 25-35% енергії у порівнянні із засвоюваними вуглеводами. Рівень солодкості інуліну становить близько 10% сахарози. Це універсальний інгредієнт для застосування, завдяки його перевагам для здоров'я, зокрема підвищеному засвоєнню мінеральних речовин, а також за рахунок ферментованих оліго-, ди-, моносахаридів, груп вуглеводів, які легко засвоюються в товстій кишці шляхом втягування води в товсту кишку для регулювання закріпів і супутніх захворювання. Він також сприяє зростанню мікрофлори в травному тракті і вважається відповідним інгредієнтом для приготування низькокалорійної їжі для діабетиків з метою контролю рівня цукру в крові [5].

Якщо розглядати технологію отримання інуліну, то показовим є процес виділення інуліну із цикорію. При даній технології виробництво інуліну проходить у два етапи:

- на першій фазі відбувається екстракція та початкове очищення сиропу, який далі очищується для отримання комерційного продукту (понад 99,5%) під час другої фази обробки. Деякі передові технології, такі як надкритичний двоокис вуглецю (CO_2), ультразвук, одночасне ультразвукове/мікрохвильове та імпульсне електричне поле також беруть участь у процесі екстракції інуліну

для отримання вищого виходу очищеного кінцевого продукту з меншим споживанням енергії.

- на другому етапі відбувається процес очищення. В класичному процесі очищення для видалення домішок із екстрагованого соку освітлення вимагає кількох стадій (попереднє вапнування, вапнування та карбонізація) при відносно високій температурі (80-90°C). Це може призвести до гідролізу молекул інуліну в екстрагованому соку, а також може ввести додаткові іони кальцію в освітлений сік, що потребує подальших процедур очищення. Повідомляється, що технології на основі мембран, такі як мікрофільтрація та ультрафільтрація, також полегшують ці трудомісткі етапи [5].

Наразі харчові волокна вважаються ключовим інгредієнтом для покращення здоров'я людини, і увага до харчових продуктів, збагачених харчовими волокнами, значно посилилася завдяки їхнім властивостям, що сприяють здоров'ю. Основними характеристиками харчових волокон є: стійкість до гідролізу шлунковим секретом і всмоктування в тонкій кишці та здатність до ферментації мікрофлорою товстого кишечника.

Інулін є запасним вуглеводом у рослинах, має фрагменти фруктози, з'єднані β -зв'язками і стійкий до травлення в тонкому кишечнику людини через β -конфігурацію аномерного C-2, але він може ферментуватися в товстому кишечнику. Майже 90 % інуліну потрапляє в товсту кишку і перетравлюється присутніми там бактеріями. Таким чином, це важливий компонент комплексу харчових волокон і позначається як харчові волокна на харчових продуктах.

Низька калорійність (1,5 ккал/г або 6,3 кДж/г) інуліну пояснюється його не перетравлюваністю на відміну від моносахаридів, що входять до його складу. Під дією кишкових бактерій інулін перетворюється на жирні кислоти з коротким ланцюгом (наприклад, ацетат, пропіонат і бутират), лактат, бактеріальне паливо та газ. Просто коротколанцюгові жирні кислоти та лактат можуть підвищити енергетичний метаболізм організму господаря. Бактерії та клітини-хазяїни також можуть використовувати деяку частину

коротколанцюгових жирних кислот. За результатами досліджень *in vitro* та *in vivo* енергетична швидкість інуліну та олігофруктози становить 1,5 ккал/г [5]. Подальші наукові спостереження також довели меншу енергетичну цінність інуліну, де для маркування харчових продуктів використовується енергетична цінність від 1 до 1,5 ккал/г [5].

Додавання до раціону неперетравлюваних вуглеводів, таких як інулін, може знизити ризик високих концентрацій триацилгліцерину. На основі дослідження [6] було визначено, що введення вискоєфективного інуліну, тобто 10 г/день, до їжі, багатой вуглеводами та зі зниженим вмістом ліпідів, позитивно впливає на ліпіди плазми людини шляхом зниження рівня ліпогенезу в крові та концентрації триацилгліцерину в плазмі, тим самим знижуючи ризик атеросклерозу.

Додавання інуліну в раціон хворих на гіперхолестеринемію може покращити ліпідний профіль крові. Інунін і олігофруктоза справляють системну дію, змінюючи метаболізм ліпідів у крові різних експериментальних тварин. На тваринах було показано, що інунін впливає на метаболізм ліпідів головним чином шляхом зниження тригліцеридемії та трохи знижує рівень холестеринемії [5]. Різні дослідження на людях показали, що інунін є більш ефективним порівняно з олігофруктозою у зниженні тригліцеридемії, тоді як у тварин (зокрема у щурів) було виявлено, що обидва (і інунін і олігофруктоза) мають подібний ефект.

Інунін — це розчинна клітковина, яка не перетравлюється людськими ферментами та дає відмінні результати, подібні до клітковини, на ефективність кишечника, таким чином знижуючи рН кишечника, допомагаючи полегшити запор, маючи подібний ефект об'єму фекалій інших розчинних волокон, таких як пектин і гуарова камедь [7]. При споживанні кожного грама інуніну спостерігається збільшення ваги вологих калових мас на 1,5-2 г. Це також може бути імітовано збільшенням сухої маси фекалій. Інунін і олігофруктоза сприяють покращенню частоти та консистенції стільця [5].

Змінена структура коротколанцюгових жирних кислот і мікробіотичних колоній призводить до змін у кишкової діяльності. У літньому віці штами пробіотиків і пребіотиків полегшують запор [5]. Завдяки пребіотичній дії інуліну він виступає в якості субстрату для пробіотиків.

У товстому кишечнику зберігається понад 400 видів бактерій, що передбачає вміст сухих речовин у товстій кишці понад 50%.

Інулін стимулює розвиток і метаболічну дію обмеженої кількості бактерій у товстій кишці, зокрема біфідобактерій і лактобактерій, і таким чином сприяє їх здоров'ю. Це називається пребіотичним або біфідогенним ефектом. Пробіотики, як зазначалося вище – живі мікроорганізми, які сприятливо впливають на організм господаря шляхом покращення мікробного балансу в кишечнику, тоді як пребіотики - це неперетравлювані харчові компоненти, які мають сприятливий вплив шляхом посилення активності та росту однієї або кількох бактерій товстої кишки. Випробування *in vitro* показали, що ферментація в товстій кишці залежить від довжини ланцюга інуліну. Час ферментації коротколанцюгових фракцій вдвічі вищий, ніж довголанцюгового інуліну. Таким чином, частина довголанцюгового інуліну має унікальний характер для ініціації метаболічної дії в останній частині товстої кишки [5]. Було визначено, що додавання інуліну в низькій концентрації в молоці з низьким вмістом жиру значно посилило ріст і стійкість *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* і *Bifidobacterium lactis*.

Таким чином, інулін можна використовувати як заміник жиру в знежирених функціональних молочних продуктах, забезпечуючи приблизно такі ж сенсорні характеристики. Пацієнти, які страждають від кишкової нерегулярності та деяких серйозних захворювань, показали, що інулін та олігофруктоза відновлюють мікробну стабільність у випадку, коли мікробна популяція кишечника була змінена, таким чином перешкоджаючи розвитку захворювань.

Харчове використання інуліну та олігофруктози забезпечує сприятливий спосіб заохочення мікробного балансу та допомагає в подоланні труднощів

епітелію завдяки пребіотичній дії. Це може забезпечити захист людини від атаки та транслокації мікробів (ендогенних та екзогенних), а також при інгібуванні захворювань ШКТ.

Інулін має сприятливі властивості для зниження ризику багатьох захворювань кишкового тракту, зокрема захворювань подразненого кишечника (ЗПК) і раку товстої кишки. Виразковий коліт (ВК) і хвороба Крона разом називаються запальними захворюваннями кишечника. Обидві хвороби є хронічними запальними захворюваннями ШКТ, які вражають до 500 на кожні 100 000 осіб у західному світі. ЗПК зазвичай вважається хворобою західного світу, і за останні кілька десятиліть її захворюваність значно зросла. Останні дослідження показали, що комбінація низки генетичних, екологічних та імунологічних факторів впливає на ЗПК [5].

Було доведено, що інулін корисний у лікуванні хронічного коліту після видалення товстої кишки з приводу виразкового коліту [5]. Використання пребіотиків і пробіотиків у комбінації призводить до зменшення запалення кишечника. Було підтверджено значне зниження хвороби Крона у 10 пацієнтів і посилення росту кишкових біфідобактерій при застосуванні 15 г олігофруктози та комбінації інуліну протягом 21 дня. Клінічні та експериментальні дані показали, що їх комбінація посилює бар'єр слизової оболонки кишечника та може сприяти пригніченню IBD. Дослідження показують, що симбіотична композиція інуліну, збагаченого олігофруктозою, у поєднанні з *Lactobacillus rhamnosus* і *Bifidobacterium lactis* здатна знизити ризик раку товстої кишки у людей.

Для оптимізації кісткової маси необхідне достатнє споживання кальцію в поєднанні з його посиленням засвоєнням. Рекомендоване добове споживання магнію для чоловіків становить 350-420 мг/день, а для жінок – 280-320 мг/день. У випадку кальцію він становить 800 мг/день у чоловіків, тоді як 800-1000 мг/день у жінок. Ферментовані речовини допомагають досягти кальцієвої рівноваги шляхом перетворення головного місця всмоктування мінералів у товстий кишечник. Було запропоновано багато теорій про внесок інуліну та

олігофруктози в покращене засвоєння мінералів. Одним із способів може бути зниження рН у кишечнику, оскільки бродіння інуліну в товстій кишці виробляє коротколанцюгові жирні кислоти або додаткові органічні кислоти, що призводить до зниження рН у товстому кишечнику. Фактично, кальцій, присутній у раціоні як мінерал або в поєднанні з іншими компонентами, повинен бути в основному в іонізованій формі до його поглинання. Згодом низький рН підвищує біодоступність кальцію. Таким чином, це призводить до покращення всмоктування кальцію шляхом пасивної дифузії в тонкій кишці та першій частині товстої кишки. Сучасні дослідження також визначають вплив інуліну на засвоєння заліза, особливо в разі його дефіциту. Дефіцит заліза є дуже поширеним розладом харчування у людей.

Імунна система є дуже складною системою в організмі людини. Вона складається з маси повністю різних типів клітин, кожна клітина зі своєю групою сигнальних молекул, механізмом антигенів і ефекторними функціями. Складність імунної системи дозволяє їй реагувати на чужорідні речовини та захищати від вторгнення патогенних організмів, таким чином вона захищає організм від ймовірно шкідливих речовин шляхом ідентифікації та дії на антигени. Кілька дослідницьких випробувань показали імуномодулюючий ефект інуліну та олігофруктози. Ці дослідження показали, що інулін і олігофруктоза опосередковано стимулюють функції Т-клітин, NK-клітин і фагоцитарну активність через зміну концентрації молочнокислих бактерій у шлунково-кишковому тракті, що не тільки захищає мишей від патогенів, але й від пухлини. Різні харчові добавки підвищили ефективність вакцини шляхом стимулювання імунної системи. У дослідженні на мишах було показано, що суміш інуліну та олігофруктози (70:30) і субоптимальна низька доза *Salmonella typhimurium* шляхом перорального введення стимулює імунні відповіді, таким чином підвищуючи ефективність пероральної вакцини. Реакція антитіл проти сальмонели покращилася у мишей за допомогою імуноглобуліну G сальмонели в крові та фекального імуноглобуліну A. Комбіноване лікування

мишей інуліном і олігофруктозою показало, що рівень захисту від вакцинації підвищився з 40% до 73%.

Дослідження людей похилого віку показали, що відповідні дієтичні добавки можуть стимулювати імунну систему, однак віковий фактор також був пов'язаний із модуляцією імунної системи. У дослідженні дієтичну добавку, що містить білки, вітамін B12, вітамін E, вітамін B9, *Lactobacillus paracasei* з комбінацією інуліну та олігофруктози, годували здорових літніх добровольців протягом чотирьох місяців перед імунізацією проти вірусу грипу та пневмококу. Через 120 днів активність NK-клітин була посилена дієтичною добавкою. Дія NK-клітин є однією з найважливіших для імунної системи протистояння вірусним захворюванням. Крім того, добровольці, які застосовували дієтичну добавку протягом одного року, повідомили про меншу кількість інфекцій [5].

Якщо брати до уваги прийнятність інуліну кишківником, то по-перше, неперетравлювані компоненти виявляють осмотичний ефект, який сприяє підвищенню присутності води в товстій кишці. Незначні сполуки викликають більший осмотичний стрес, і надлишок води переміщується в товсту кишку. Тому сорбітол і лактулоза мають значно більшу проносну дію, ніж інулін. По-друге, є деякі побічні ефекти, спричинені ферментованими продуктами, переважно утворення газів. Композит, який вимагає більше часу для бродіння, кращий, ніж сполуки, які швидко бродять. Саме тому інулін легше переноситься, ніж поліюли та коротколанцюгові фруктоолігосахариди. Метеоризм є відомим і часто припускається наслідком вживання харчових волокон. У дослідженні 26 здорових чоловіків і жінок віком від 18 до 60 років отримували їжу, доповнену 10 г природного інуліну та олігофруктози на день. Результати показали, що інулін, споживаний у практичних дозах, загалом добре переносився. Хоча більш високі дози інуліну та олігофруктози викликали метеоризм у деяких чутливих людей [5]. Подальше дослідження показало, що здорові люди добре переносили короточасний і тривалий прийом багатого на інулін розчинного екстракту цикорію в добовій дозі 5 г .

Загалом, застосування в харчових продуктах інуліну ґрунтується на його техніко-функціональних властивостях. Інουλін представляє великий інтерес для розробки здорових продуктів, оскільки він одночасно відповідає низці вимог споживачів: він збагачений клітковиною, пребіотик, має низький вміст жиру та цукру. Як харчове волокно інулін проходить через шлунково-кишковий тракт в основному неперетравленим.

У товстій кишці він функціонує як пребіотик, оскільки вибірково ферментується корисною мікрофлорою, посилює їх ріст і посилює свою дію проти патогенних мікроорганізмів. Інулін може бути сильно розгалуженим або лінійним залежно від джерела. Високорозгалужені полімери інуліну мають більшу розчинність у присутності води, оскільки вони здатні утворювати гель із частинками, таким чином змінюючи текстуру продукту та забезпечуючи жироподібне відчуття у роті, тоді як коротколанцюгові молекули підсилюють смак, солодкість і використовуються для часткової заміни сахарози.

Технічні та дієтичні переваги інуліну роблять його хорошим вибором для використання в якості основного інгредієнта в дієті, і в основному він використовується для забезпечення подвійних переваг: кращих органолептичних властивостей і здорового поживного складу. Будучи складовою клітковини, інулін здебільшого покращує смак і текстуру. У пластівцях для сніданку та хлібобулочних виробів інулін забезпечує важливе покращення порівняно з іншими волокнами. Додавання інуліну до випічки не тільки зберігає її вологою та свіжою протягом тривалого часу, але й покращує її хрусткість. Його розчинність дозволяє додавати клітковину у водне середовище, як-от напої, молочні продукти, згущені напої та столові пасти. Дослідження, проведене за участю дорослих із застосуванням інуліну в згущених напоях, засвідчило збільшення вмісту клітковини, покращення випорожнення та збільшення частоти стільця на 13%.

Для ефективного пребіотика молекула повинна мати такі якості, як: вона не повинна бути гідролізована або абсорбована у верхній частині шлунково-

кишкового тракту; кишкова мікрофлора повинна бути ферментована, а корисні бактерії товстої кишки повинні стимулюватися цим. Згідно з попередніми дослідженнями, інулін і олігофруктоза були доведені як найбільш широко досліджувані пребіотичні сполуки з найважливішою пребіотичною ефективністю. Зараз інулін поступово використовується у функціональних харчових продуктах, особливо в повній різноманітності молочних продуктів для посилення активізації корисних кишкових бактерій.

Різноманітні пребіотичні молочні десерти з низьким вмістом жиру були приготовані з використанням інуліну як пребіотику, в якому додавання інуліну не тільки дало пребіотичний ефект, але й зменшило вміст жиру та цукру (зниження на 12%), не впливаючи на його прийнятність споживачами.

Оскільки інулін метаболізується в різних частинах товстого кишечника (інулін з коротким ланцюгом у проксимальній частині товстої кишки та інулін з довгим ланцюгом у більш дистальній частині товстої кишки), використання суміші інуліну з коротким і довгим ланцюгом для посилення ферментативного та пребіотичного ефектів це запропоновано кількома дослідженнями харчування. Суміш коротколанцюгового та довголанцюгового інуліну у співвідношенні 50:50 забезпечує різноманітні додаткові переваги у підвищенні ефективності пребіотиків. Він збільшує відкладення кальцію та вміст мінералів у кістках у дорослих і довів свою ефективність у зниженні кількості газоутворення, одночасно посилюючи або зберігаючи його пребіотичний ефект. Однак величина сенсорних варіацій залежить від комбінації співвідношення короткого та довголанцюгового інуліну та від загальної концентрації

1.2. Лікарські засоби та дієтичні добавки із інуліном

Під час проведення аналізу застосування інуліну у фармацевтичній практиці було досліджено аналіз фармацевтичного ринку України на предмет наявності лікарських засобів із вмістом інуліну. Аналіз українського

фармацевтичного ринку проводили використовуючи Державний реєстр лікарських засобів України та класифікатором АТС [8, 9].

Згідно отриманих даних, на сьогодні серед лікарських засобів зареєстровано лише один лікарський засіб, що містить інулін (гідрофілізований інуліном) (таблиця 1.1).

Таблиця 1.1

Наявність лікарських засобів із вмістом інуліну

№ п/п	Назва/лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
1.	СОРБОЛОНГ ДЕТОКС капсули по 0,427 г, по 7 капсул у блістері, по 1 або по 2 блістери у коробці з картону; по 10 капсул у блістері, по 1 або по 2 блістери у коробці з картону	1 капсула містить ксерогель поліметилсилоксану, гідрофілізований інуліном – 0,427 г, що відповідає 0,32 г ксерогелю поліметилсилоксану	ПрАТ "ЕОФ "КРЕОМА-ФАРМ", Україна

Сорболонг Детокс відноситься до групи Ентеросорбентів (Код АТХ А07В С). Даний лікарський засіб чинить детоксикаційну дію завдяки своїм сорбційним властивостям. Препарат ефективно адсорбує з вмісту кишечника та крові (через мембрани капілярів ворсинок слизової оболонки кишечника) середньомолекулярні токсичні речовини, продукти незавершеного метаболізму, сприяє виведенню інкорпорованих радіонуклідів. Сорболонг Детокс усуває прояви токсикозу, покращує функцію кишечника, печінки, нирок, нормалізує показники крові та сечі. Препарат обволікає слизову оболонку шлунка та кишечника, захищає її від ерозивних процесів. Не всмоктується з кишечника [8, 9, 10].

В той же час, в аптечній мережі реалізується значна кількість дієтичних добавок українського та закордонного виробництва із вмістом інуліну. На сьогодні тільки впроваджується нотифікація дієтичних добавок в Україні, що дозволить як покращити регуляцію даного ринку та дозволє впровадити норми ЄС, які передбачені Директивою 2002/46/ЄС.

Аналізуючи пропозиції на фармацевтичному ринку України [10] нами було визначено, що засоби із вмістом інуліну представлені наступними формами:

- порошки:

Інулін NOW foods Certified Organic Inulin Pure Powder в порошку, 227 г (США).

Дієтична добавка в порошку Swanson Inulin, 227 г (США).

Травні ферменти Naya Labs Prebiotic Inulin 200 g /60 servings/ Unflavored (США).

Дієтична добавка в порошку PureGold CollaBurn Колаген Вишня, 300 г (Угорщина)...

- порошки в саше:

Інулін-Нео 5 пакет-саше, апельсин №20 (Україна);

- капсули:

Комплекс для підтримки печінки OstroVit Pharma Liver Aid, 90 капсул (Польща),

Дієтична добавка в капсулах Schonen DermaPro Acne, 30 од. (Польща),

Інулін-НЕО капсули №90 у флак. (Україна),

Інулін-Нутрімед капсули по 500 мг №60 (Україна),

Сорболонг капсули 0,35 г (Україна),

Інулін-діє 500 мг Красота та Здоров'я 60 капсул по 800 мг банка (Україна).

- таблетки:

Інулін форте Грін-Віза 60 табл. (Україна),

Інулін із Селеном Росліна Карпат 60 таблеток по 500 мг (Україна).

Вищенаведений перелік ще може бути доповнений дієтичними добавками вітчизняного та закордонного виробництва [10]. Із особливостей добавок із вмістом інуліну слід відмітити, що найчастішим дозуванням на один прийом є 500-800 мг інуліну. В подальших дослідженнях ми будемо використовувати в якості концентрації інуліну 500 мг на одне дозування.

Підтвердження ефективності даної концентрації повинно відбуватися на більш ґрунтовних фармакологічних дослідженнях.

Українськими фармацевтичними компаніями представлена значна частка дієтичних добавок із інуліном у вигляді капсул та таблеток. В той же час розробка саме лікарського засобу на відміну від дієтичної добавки дозволяє стверджувати про якість та ефективність препарату. Тому фармацевтична розробка складу і технології саме лікарського засобу із вмістом інуліну є актуальним питанням сучасної фармації.

Крім зазначених лікарських форм із інуліном існують маски, креми, що використовуються в косметичній галузі [10].

Висновки до розділу 1

1. Проведено огляд літератури щодо використання засобів із інуліном в фармацевтичній та харчовій промисловості. Визначено значна ефективність застосування інуліну при лікуванні низки захворювань.

2. Досліджено фармацевтичний ринок України з наявності лікарських засобів із вмістом інуліну. Визначено недостатність лікарських засобів із вмістом інуліну та значна кількість дієтичних добавок із даною речовиною.

3. На підставі аналізу фармацевтичного ринку України лікарських засобів та дієтичних добавок визначено орієнтовну концентрацію діючої речовини в складі лікарського засобу, що буде представлено у виді твердої лікарської форми.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Характеристика об'єктів дослідження

Інулін (*Inulin*)

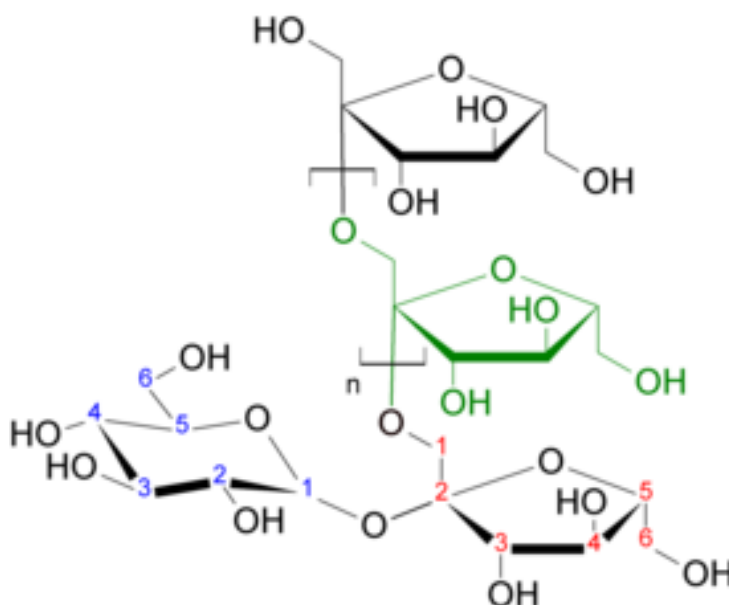


Рис. 2.1 – Структурна формула інуліну

$(C_6H_{10}O_5)_n$ — полісахарид, поліцукридний ланцюжок якого складається переважно з залишків D-фруктози, з'єднаних між собою 1,2-глюкозидними зв'язками. Молекула інуліну містить незначну кількість глюкози.

Являє собою білий порошок з дрібними частинками, які мають більшу прозорість. Нейтральний смак інуліну не викликає присмаку. Хоча інулін з довгим ланцюгом не солодкий, проте звичайний інулін цикорію порівняно з сахарозою має рівень солодкості приблизно на 10%. Інулін веде себе подібно до інгредієнтів, що наповнюють об'єм, і разом із високим рівнем штучних підсолоджувачів, таких як аспартам і ацесульфам К, забезпечує приємне відчуття в роті з невеликим присмаком. Такі суміші також можуть показати важливий кількісний рецепт солодкості [3, 5].

Інулін помірно розчинний у воді (близько 10% при 25°C), що дозволяє додавати його у водне середовище без утворення осаду. Для приготування розчину інуліну рекомендується використовувати підігріту воду до 50-100 °C. Розчини інуліну цикорію мають відносно низьку в'язкість, наприклад, для 5% розчину, 1,65 мПа.с при 10°C і для 30% розчину, 100 мПа.с.

Інулін незначною мірою впливає на температури замерзання та кипіння води (наприклад, 15% інуліну цикорію знижує температуру замерзання на 0,5°C). Низький рН, висока температура та менша кількість сухої речовини є критичними параметрами для гідролізу інуліну. Крім того, β -(2-1) зв'язки між одиницями фруктози можуть бути (частково) гідролізовані у сильно кислому середовищі. Інулін демонструє гелеутворювальні властивості на високому рівні (для стандартного інуліну цикорію > 25 % і для довголанцюгового інуліну > 15 %) і створює гелеутворюючу структуру після зрізання.

Коли інулін повністю розчиняється у воді або будь-якому іншому водному середовищі за допомогою інструменту зсуву, такого як роторно-статорний змішувач або гомогенізатор, це призводить до утворення білої кремоподібної структури, яку можна легко додавати в харчові продукти як заміник жиру до 100 %.

На гелеутворюючу властивість інуліну значною мірою впливають концентрація інуліну, кількість загальної сухої речовини, фактори зсуву (наприклад, температура, час, швидкість або тиск) і, крім того, вид використовуваного інструменту для зсуву; однак на нього не впливає рН (між рН 4 і 9). Крім того, кріоелектронна мікроскопія показала, що такі гелі інуліну складаються з тривимірної структури, яка зазвичай є нерозчинними субмікронними фрагментами інуліну у воді [3, 5].

Для досягнення мети кваліфікаційною роботи нами було використано в процесі досліджень інулін, сертифікат якості на який представлено на рис. 2.2. Сировина інуліну використовувалась закордонного виробництва.

СЕРТИФІКАТ ЯКОСТІ

ДІІ **інулін**

Дата виробництва **26.03.2023**
Гарантійний термін зберігання **24.03.2027**

№	Показники	Норматив	Випробування
1	Масова частка основної речовини, %	95,0	95,9
2	Зола, %	≤ 0,30	0,06
3	Вуглеводи, %	99,7 - 100,0	99,9
4	Вільний цукор, %	10,0	8,2
5	Інулін на суху речовину, %	90,0 - 100,0	91,7
6	Аеробіє бактерії, cfu/g	≤ 1000	< 10
7	Грибки і дріжджі, cfu / g	≤ 20	< 10
8	Enterobacteria, cfu/g	Відсутня	Відсутня
9	Staphylococcus	Відсутній	Відсутній
10	Salmonella	Відсутня	Відсутня
11	Свинець, ppm	< 0,02	
12	Миш'як, ppm	< 0,03	
13	Ртуть, ppm	< 0,01	
14	Кадмій (Cd), ppm	< 0,01	

Рис. 2.2 – Сертифікат якості на інулін

Досліджуючи фармако-технологічні показники інуліну та модельних сумішей в роботі використовувалися допоміжні речовини, які входять до переліку допоміжних речовин, дозволених до застосування у складі ліків і затверджених Наказом МОЗ України № 339 від 19.06.2007 [11, 12]. Більш розгорнута характеристика даних речовин наведена у навчальних посібниках «Допоміжні речовини у виробництві ліків» та «Допоміжні речовини в технології ліків» за редакцією д.фарм.н., проф. І. М. Перцева [11, 12].

2.2. Методи дослідження

Визначення вологості субстанцій та модельних зразків. Випробування проводили за ДФУ, 2 вид., 2.2.32. Втрата в масі при висушуванні [13].

Визначення насипної густини до і після усадки. Випробування проводили за ДФУ, 2 вид 2.9.34. Використовувалось обладнання, що рекомендується ДФУ (рис. 2.3) [14].



Рис. 2.3 - Вібропристрій

Плинність (сипкість) маси для капсулювання/таблетування. Дане дослідження проводилось згідно методики ДФУ 2 вид., ст. 2.9.16., с. 425. Плинність оцінювали за здатністю маси текти у вертикальному напрямку при заданих умовах.

Насипний об'єм, насипна густина, та густина після усадки. Випробування проводили згідно методики яка наведена в ДФУ [14].

- а) насипний об'єм до усадки – V_0 , мл, та після усадки – V_{1250} , мл;
- б) здатність до усадки : різниця об'ємів V_0 , мл – V_{1250} , мл;
- в) насипну густину до усадки – m/V_0 , г/мл та після усадки – m/V_{1250} , г/мл.

Загальні фармакопейні статті ДФУ на капсули та таблетки передбачають проведення досліджень щодо: зовнішнього вигляду, однорідності маси, розпадання, якісний та кількісний склад, мікробіологічна чистота.

Визначення оптичних показників субстанції інуліну проводили за методикою ДФУ (оптична мікроскопія ДФУ 2.0 т.1, стор. 481) [14]. Експериментальні дані отримували за допомогою мікроскопа Bresser 40х-1600х 5MP 8,9 см (3.5 дюймів) цифровий 52 – 01000 із градуйованою шкалою на предметному склі. Шкала поділки 200 мкм * 200 мкм. Для перегляду досліджуваних зразків використовували об'єктив із 10, 40 та 100-кратним збільшенням.

Після отримання капсул за запропонованою технологією проводили аналіз готового продукту. На підставі даних щодо зовнішнього вигляду, однорідності маси капсул та за часом розпадання капсул робили висновок про ефективність технології [15].

Зовнішній вигляд. Оцінку зовнішнього вигляду проводили за 5-ти бальною шкалою.

Однорідність маси капсул. Випробування проводили згідно методики, яка наведена в ст. 2.9.5. 2 вид. ДФУ [13].

Розпадання капсул. Випробування проводили згідно методики, яка наведена в ст. 2.9.1. 2 вид. ДФУ (рис. 3.4) [14, 15].



Рис. 2.4 Прилад для перевірки на розпадання капсул

Статистична обробка результатів. За допомогою програмного забезпечення Excel було проведено статистичну обробку отриманих кількісних показників.

Висновки до розділу 2

1. В розділі представлено стислу характеристику діючої речовини – інуліну, що використовується в якості діючої в лікарському засобі.
2. Наведено методи досліджень, необхідні розробки складу твердої лікарської форми із інуліном.

РОЗДІЛ 3

ВИЗНАЧЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ІЗ ВМІСТОМ ІНУЛІНУ

3.1. Дослідження властивостей інуліну

Одним із перших експериментальних етапів розробки лікарських засобів є визначення фармакотехнологічних властивостей діючої (або діючих) речовин, що використовуються в складі препарату. Комплекс властивостей, до яких відносяться фармакотехнологічні, фізико-хімічні, мікробіологічні, фармакологічні та біофармацевтичні показники є передумовою вибору лікарської форми, складу допоміжних речовин, концентрації активного фармацевтичного інгредієнта тощо [15, 16].

При проведенні кваліфікаційної роботи на базі кафедри технологій фармацевтичних препаратів ми можемо дослідити ряд фармакотехнологічних та фізико-хімічних властивостей. Більш ретельні дослідження із визначення терапевтичної дії субстанції, кількісному та якісному аналізу вимагають залучення фахівців із фармакологічного, хімічного профілю.

3.1.1 Визначення фракційного складу та характеру кристалів інуліну

З метою визначення розмірів кристалів інуліну, що був використаний для розробки твердої лікарської форми нами отримані мікрофотографії субстанції за допомогою електронного мікроскопа (рис. 3.1 – 3.3 (методика наведена в розділі 2)).

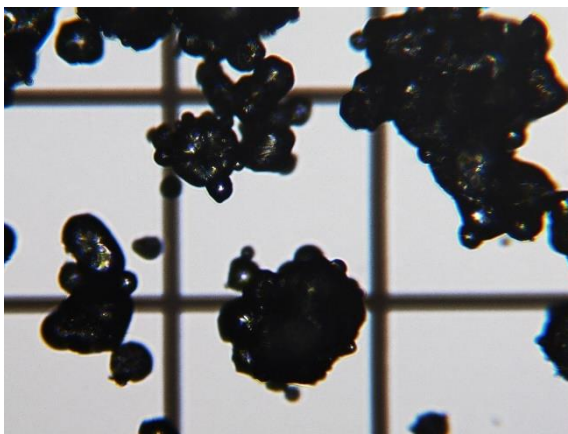


Рис. 3.1 – Мікрофотографія субстанції інуліну (збільшення в 100 разів).

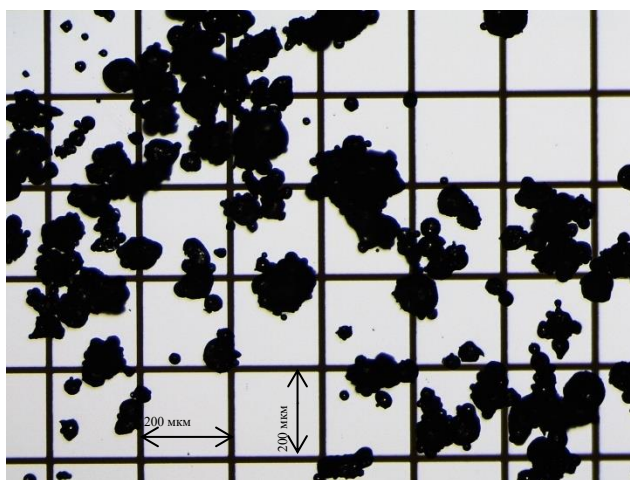


Рис. 3.2 – Мікрофотографія субстанції інуліну (збільшення в 40 разів).

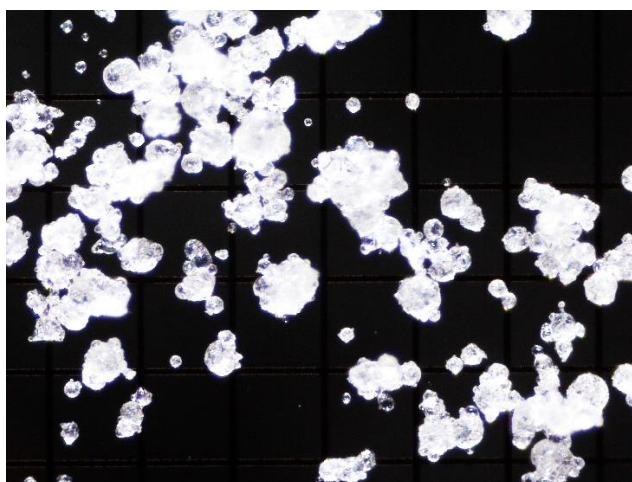


Рис. 3.3 – Мікрофотографія субстанції інуліну (при заміні поляризації світла та збільшення в 40 разів).

Згідно отриманим даним субстанція інуліну має кристалічну структуру, кристали білого кольору. Розмір кристалів згідно даних рисунків варіюється в розмірах від 20 до 250 мкм.

Слід відзначити, що ряд кристалів об'єднуються в грудки, тим самим збільшуючи розмір частинок. Дане об'єднання може бути викликано електростатичним ефектом або за рахунок вологості субстанції.

Наведені на фото частинки субстанції мають ізодіаметричну форму, край кристалів не рівний.

Дані властивості (ізодіаметрична форма кристалів, об'єднання частинок в грудки тощо) може впливати на плинність субстанції (погіршувати її), що вимагає застосування додаткових технологічних прийомів під час процесу отримання лікарської форми або введення допоміжних речовин.

3.1.2 Визначення фракційного складу субстанції інуліну

За методикою ДФУ [13] нами було визначено фракційний склад субстанції інуліну. Отримані дані наведені на рис. 3.4.

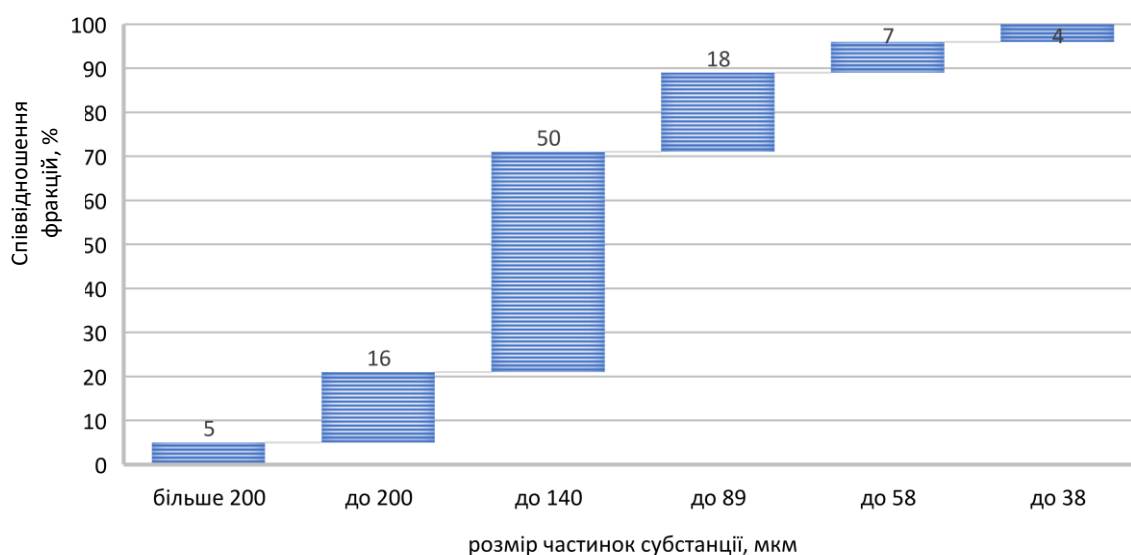


Рис. 3.4 – Склад за фракціями субстанцій інуліну

Згідно отриманих даних (рис. 3.4) найбільшу частку у складі інуліну мають частинки із розміром 89 - 140 мкм (50%). Наявність в складі субстанції частинок одного розміру може зменшувати пресуємість порошків при отриманні таблеток або гранул та знижувати плинності субстанції [15].

3.1.3 Фармакотехнологічні показники субстанції інуліну

При отриманні твердих лікарських форм значна увага повинна приділятися фармакотехнологічним показникам порошків, таким як плинність, насипна густина, пресуємість (для таблетованих форм), вологовміст [17, 18].

За методиками Державної Фармакопеї України нами було визначено основні фармакотехнологічні показники інуліну. Для визначення показників щодо об'єму, здатності до усадки та насипної густини використовували 100,0 г інуліну. Отримані дані представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Фармакотехнологічні показники субстанції інуліну

Показники, одиниця вимірювання	Отримані результати
Об'єм до усадки, V_0 , мл	$179,82 \pm 1,52$
Об'єм після усадки, V_{10} , мл	$163,17 \pm 1,48$
Об'єм після усадки, V_{500} , мл	$156,51 \pm 1,22$
Об'єм після усадки, V_{1250} , мл	$149,85 \pm 1,14$
Здатність до усадки, $V_{10} - V_{500}$	$6,66 \pm 0,25$
Насипна густина до усадки, m / V_0 , г/мл	$0,556 \pm 0,09$
Насипна густина після усадки, m / V_{1250} , г/мл	$0,667 \pm 0,10$
Плинність, с/100 г	$28,95 \pm 0,89$
Вологовміст	$4,79 \pm 0,11$

Примітка. $n = 5$, $P = 95 \%$

Згідно отриманих даних за таблицею 3.1, субстанція має високі показники щодо об'єму та середнє значення з насипної густини до та після усадки.

Слід звернути увагу про граничні показники вологовмісту в субстанції та плинності. При підвищенні вологості вище допустимого показника [15] може підвищитися показник плинності, що в свою чергу призведе до порушення технологічного процесу виробництва.

З метою дослідження впливу вологи на вологовміст субстанції інуліну нами було проведено аналіз вологопоглинання в різних умовах. Отримані дані наведені на рис. 3.5.

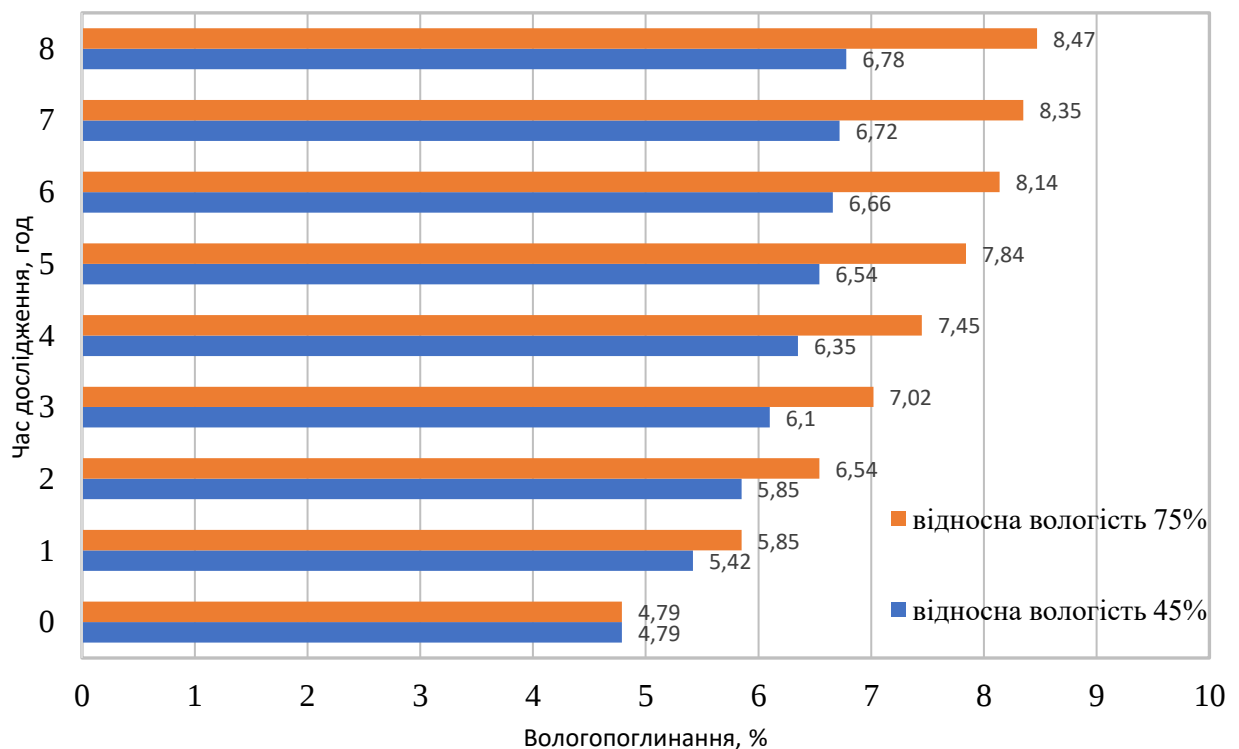


Рис. 3.5 – Вологопоглинання субстанції інулін в залежності від вологості

Згідно отриманих даних рис. 3.5 субстанція інуліну здатна до значного вологопоглинання (майже в два рази при вологості 75%).

При підвищенні вологи в складі субстанції може збільшиться плинність субстанції, частинки будуть утворювати агломерати, що призведе до

погіршення технологічних властивостей діючої речовини. Для зменшення вологопоглинання, в подальшому, необхідно додати до складу лікарського засобу допоміжні речовини, які зменшать ефект вологопоглинання субстанції.

3.2. Розробка складу твердої лікарської форми із вмістом інуліну

Проведений аналіз фармацевтичного ринку (розділ 1) показав, що найбільш розповсюдженою концентрацією інуліна при використанні є 500 мг. Дана концентрація на один прийом в повній мірі дозволяє проявити пребіотичні властивості інуліну [21, 22].

При розробці твердої лікарської форми ми пропонуємо зупинитися на капсулах в твердій желатиновій оболонці. Це обумовлено тим, що інулін має значні показники вологопоглинання і введення цієї субстанції в таблетку необхідно супроводжувати нанесенням покриття. До того ж застосування кишковорозчинної або розчинної в шлунку оболонки капсули дозволить отримати лікарський засіб із заданими параметрами розчинності у відповідній зоні ШКТ [23].

Згідно проведеному дослідженню щодо фармако-технологічних властивостей (табл. 3.1) визначено, що насипна густина інуліну після усадки складає 0,667 г/мл. Згідно розрахунків, 500 мг субстанції займатиме:

$$V = 0,500 / 0,667 = 0,75 \text{ мл (см}^3\text{)}$$

«Номер» капсули при такій кількості діючої речовини може бути від «00», бо саме цей «номер» дозволяє вмістити до 0,93 мл діючих та допоміжних речовин.

3.2.1 Вибір допоміжних речовин

Згідно попередньо отриманих даних, субстанція інуліну має властивості до значного вологопоглинання і має плинність, яка критична згідно показниківДФУ [13].

Для покращення фармакотехнологічних властивостей капсульної маси нами було розроблено модельні зразки суміші інуліну із рядом допоміжних речовин, що мали покращувати плинність субстанції та зменшити вологопоглинання суміші.

Склад модельних зразків наведено в таблиці 3.2. Склад наведено із розрахунку на 100,0 г капсульної маси.

Всі речовини, що використовувались для отримання зразків просіювали та перемішували в об'ємі збірника.

Таблиця 3.2

Комбінація інуліну із допоміжними речовинами

Компоненти	Модельні зразки (г)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Інулін	73,00							
Лактози моногідрат	20,00	21,00	17,00	18,00	—	—	—	—
МКЦ 101	—	—	—	—	20,00	21,00	17,00	18,00
Аеросил	5,00	5,00	8,00	8,00	5,00	5,00	8,00	8,00
Тальк	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50
Кальцію стеарат	1,00	0,50	1,00	0,50	—	—	—	—
Магнію стеарат	—	—	—	—	1,00	0,50	1,00	0,50

До складу модельних зразків було введено в якості наповнювачів лактозу моногідрат або мікрокристалічну целюлозу (МКЦ) 101 [15, 18]. Для

захисту суміші від впливу вологи використовували аеросил. Тальк, кальцію і магнію стеарат у різному співвідношенні були використані як антифрикційні допоміжні речовини [29, 30].

Концентрація діючої речовини (інуліну) була орієнтовно розрахована за умови розробки лікарського засобу в твердій желатиновій оболонці номером «00» із вмістом 500 мг інуліну.

Отримані модельні зразки суміші були досліджені за фармакотехнологічними параметрами [15, 18, 31].

За стандартними методиками ДФУ визначено насипну густину до та після усадки, плинність, кут укошу та вологовміст маси. Отримані дані наведені в таблиці 3.3

Таблиця 3.3

Аналіз модельних зразків за фармакотехнологічними показниками

Показник Зразок	Насипна густина до усадки г/мл	Насипна густина після усадки г/мл	Плинність, 100 г/с	Кут укошу	Вологовміст, %
1	0,624±0,04	0,708±0,04	31,5 ± 1,2	49 ± 2,0	5,37±0,21
2	0,615±0,03	0,703±0,04	32,7 ± 1,1	48 ± 1,5	5,98±0,22
3	0,687±0,04	0,745±0,03	29,3 ± 1,0	45 ± 1,0	5,28±0,18
4	0,698±0,05	0,758±0,02	27,8 ± 1,1	44 ± 1,0	5,16±0,17
5	0,602±0,03	0,691±0,02	23,9 ± 0,7	36 ± 1,0	4,95±0,13
6	0,610±0,04	0,695±0,02	25,3 ± 0,6	38 ± 1,0	4,97±0,10
7	0,635±0,03	0,721±0,03	18,2 ± 0,8	28 ± 1,0	4,70±0,11
8	0,642±0,02	0,728±0,02	20,1 ± 0,5	32 ± 1,0	4,81±0,10

Примітка. n = 5, P = 95 %

За результатами проведених досліджень (табл. 3.3) зразки №№1-4, в яких в якості наповнювача використовували лактози моногідрат, не відповідають вимогам ДФУ за кутом укосу, вологовмістом і мають критичні показники з плинності [13]. В зразках №№5-8, де наповнювачем була МКЦ 101 фармако-технологічні показники були на рівні вимог ДФУ (за виключенням вологовмісту).

Таким чином, за даними, наведеними в таблиці 3.3 можна зробити висновок, що найкращими показниками володіє зразок №7. Саме дана суміш діючої та допоміжних речовин дозволяє отримати капсульну масу, яка повністю задовольняє показникам ДФУ з плинності, куту укосу та вологовмісту.

Подальша робота щодо підбору оптимального складу капсул із інуліном повинна включати визначення профілів розчинення діючої субстанції в залежності від складу суміші та дослідження терапевтичної ефективності розробленого лікарського засобу.

З урахуванням насипної густини після усадки зразка №7 (0,721 г/мл) при наповненні капсули номером «00» суміш повинна складатися з 0,670 г:

$$m = 0,721 \cdot 0,93 = 0,670 \text{ г}$$

Згідно завдання кваліфікаційної роботи нами визначено орієнтовний склад капсул із вмістом інуліну (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Склад лікарського засобу із вмістом інуліну

Компонент складу	На 1 капсулу, г	На 100 г суміші, г
Інулін	0,500	74,625
МКЦ 101	0,103	15,374
Аеросил	0,053	7,911
Тальк	0,007	1,045
Магнія стеарат	0,007	1,045
Разом	0,670	100,000

До складу додається також тверда желатинова капсула номером «00».

3.3. Підбір технологічної схеми виробництва капсул із інуліном

За відсутності процесу попереднього отримання гранул, технологічний процес виробництва капсул із інуліном пропонується проводити за шістьма (6) стадіями [20]:

Стадія 1.

Підготовка сировини

На даній стадії вся сировина, що використовується в процесі виробництва (інулін, МКЦ 101, тальк, аеросил, магнія стеарат) перевіряються на відповідність показників МКЯ.

Проводиться ситовий аналіз, за необхідності речовина може подрібнюватися.

Підготовлена сировина зважується (із урахуванням показників попередньо розрахованого матеріального балансу) та передається на наступну стадію.

Стадія 2.

Отримання маси для інкапсулювання

На стадії 2 всі компоненти змішуються в змішувачі-грануляторі (змішувачі).

Рекомендовано використовувати змішувач «п'яна бочка», який дозволяє проводити процес без додаткового подрібнення субстанцій. Змішування проводиться в такій послідовності: спочатку змішують протягом 15-20 хвилин інулін та аеросил, після чого додають МКЦ 101, тальк, магнія стеарат і проводять перемішування ще 30 хвилин до отримання однорідної маси. Отримана капсульна маса зважується та передається на стадію 3 «Інкапсулювання».

Стадія 3.

Інкапсулювання.

На даній стадії використовують капсульну масу зі стадії 2 та пусті капсули номером «00».

Обладнання налаштовують на показники маси та наповненого об'єму капсули та проводять процес інкапсулювання. Отримані капсули періодично перевіряють по основних показниках (середня маса) для контролю якості капсулювання. Отримані капсули зважують та передають на блок стадій фасування та пакування.

Стадія 4.

Фасування капсул в блістерну упаковку.

Стадія 5.

Пакування блістеру в картонні пачки.

Стадія 6.

Пакування пачок в групову тару.

На даних стадіях за допомогою відповідного обладнання відбувається процес фасування та пакування капсул в первинну та вторинну тару. На блістерній упаковці, пачках та коробах проводиться відповідне маркування. Після проведення всіх етапів фасування та пакування отримана готова продукція направляється на карантинний склад в очікування висновків щодо можливості реалізації за результатами повного аналізу за відповідними показниками ДФУ.

Запропонована технологічна схема виробництва капсул із вмістом інуліну наведена на рис. 3.6

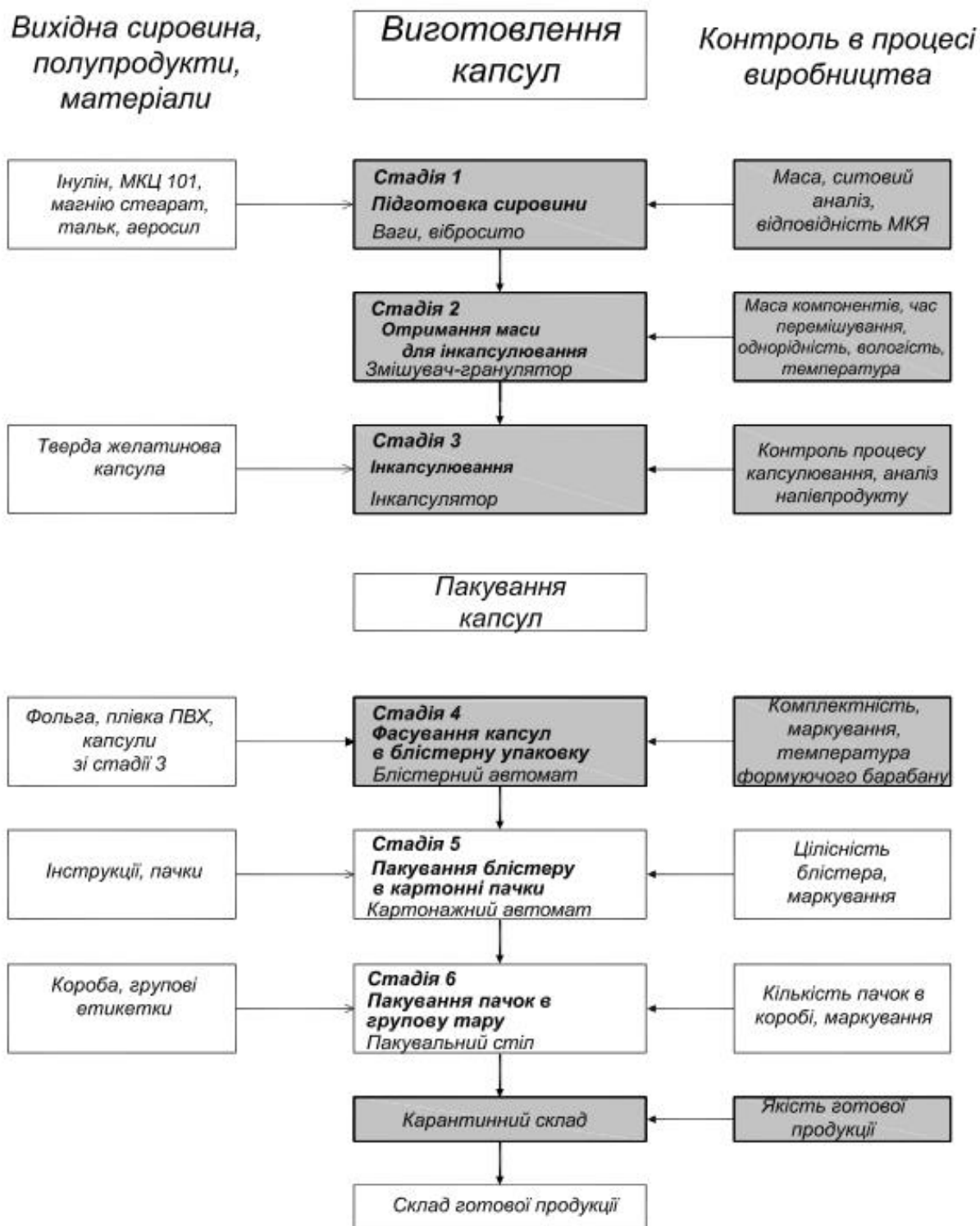


Рис. 3.6 – Технологічна схема виробництва капсул із інуліном

Висновки до розділу 3

1. Розроблено склад та наведено технологію отримання твердої лікарської форми – капсул, із вмістом інуліну як діючої речовини.
2. Досліджено ряд фізико-хімічних та фармакотехнологічних показників діючої речовини – субстанції інуліну. На підставі визначення форми та розміру субстанції, фракційного складу, вологопоглинання, густини та плинності інуліну запропоновано підходи до розробки капсул в твердій желатиновій оболонці.
3. За допомогою фармакотехнологічних досліджень визначено склад та концентрацію допоміжних речовин для отримання капсул із інуліном (МКЦ 101, тальк, аеросил, магнію стеарат), підібрано «номер» капсули – 00.
4. Запропонована технологічна схема виробництва капсул із інуліном без застосування методу попередньої грануляції.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено використання інуліну у фармацевтичній та харчовій галузях. Проаналізовано фармацевтичний ринок України на наявність лікарських засобів та дієтичних добавок із інуліном. Визначено наявність одного лікарського засобу на вітчизняному ринку.
2. Досліджено ряд фізико-хімічних та фармакотехнологічних показників діючої речовини – субстанції інуліну. На підставі визначення форми та розміру субстанції, фракційного складу, вологопоглинання, густини та плинності інуліну запропоновано підходи до розробки капсул в твердій желатиновій оболонці.
3. За допомогою фармакотехнологічних досліджень визначено склад та концентрацію допоміжних речовин для отримання капсул із інуліном (МКЦ101, тальк, аеросил, магнію стеарат), підібрано «номер» капсули – 00.
4. Запропонована технологічна схема виробництва капсул із вмістом інуліну.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Валух С. В. Препіотики. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/922/prebiotiki> (дата звернення: 20.12.2023).
2. Probiotics and Prebiotics WGO Global Guidelines Feb 2017. URL: <https://www.zenbiohealth.com/en/probiotics-and-prebiotics-wgo-guidelines/> (Date of access: 02.04.2024).
3. Gibson G. R., Roberfroid M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995. Vol. 125(6). P. 1401–1412.
4. Extraction and analysis of prebiotics from selected plants from southern Thailand / S. Wichienchot et al. *Journal of Science and Technology.* 2011. Vol. 33. P. 517–523.
5. Inulin: Properties, health benefits and food applications / M. Shoaib et al. *Carbohydrate Polymers.* 2016. Vol. 147. P. 444–454. DOI:10.1016/j.carbpol.2016.04.020. (Date of access: 02.04.2024).
6. Letexier D., Diraison F., Beylot M. Addition of inulin to a moderately highcarbohydrate diet reduces hepatic lipogenesis and plasma triacylglycerol concentrations in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2003. Vol. 77(3). P. 559–564.
7. Health benefits of dietary fiber / J. W. Anderson et al. *Nutrition Reviews.* 2009. Vol. 67(4). P. 188–205.
8. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.kiev.ua> (дата звернення: 11.01.2024).
9. Компендіум. Лікарські препарати. URL: <https://compendium.com.ua> (дата звернення: 11.01.2024).
10. Таблетка.ua. URL: <https://tabletki.ua/> (дата звернення: 12.01.2024).

11. Рубан О. А., Перцев І. М., Куценко С. А. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. / за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
12. Перцев І. М., Дмитрієвський Д. І., Рибачук В. Д. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацев. навч. закладів. Харків, 2010. 600 с.
13. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Т. 2. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. 723 с.
14. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 4. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. 600 с.
15. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармацев. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. ; за ред. Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова. Вид. 2-ге, випр. та допов. Харків : НФаУ : Новий світ 2000, 2018. 486 с.
16. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Київ, 2011. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/>. (дата звернення: 12.01.2024).
17. Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці складу таблеток «Пастинокард» / Н. А. Симоненко та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2023. Т. 16, № 3(43) С. 236 – 243.

18. Кухтенко А. С., Гладух Е. В. Разработка состава таблеток Кардиостен с использованием метода математического планирования эксперимента. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2. С. 166-171.
19. Дослідження впливу природи допоміжних речовин на показники якості таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату / Т. А. Грошовий та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 57(1). Р. 40-9.
20. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» / М. Ляпунов та ін. Київ : МОЗ України, 2020. 338 с.
21. The physiological functions and pharmaceutical applications of inulin: A review / X. Wan et al. *Carbohydrate Polymers*. 2020. Vol. 246. P. 116589.
22. Ahmed W., Rashid S. Functional and therapeutic potential of inulin: A comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019. Vol. 59(1). P. 1-13.
23. Шакін Є. С. Дослідження з розробки процесів таблетування, інкапсулювання та масштабування технології таблеток "Левіцитам" і капсул "Біфрен" : дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.01. Харків, 2018. 232 с.
24. Фармацевтичний ринок: лікарські засоби у формі таблеток, капсул, гранул : метод. рек. до проведення практ. (семінар.) занять та самост. роботи / Л. І. Шульга та ін. ; НФаУ, ІПКСФ. Харків : НФаУ, 2021. 36 с.
25. Inulin: properties and health benefits / Y. Q. Qin et al. *Food Funct*. 2023 Vol. 14(7). P. 2948-2968.
26. Rau S., Gregg A., Yaceczko S., Limketkai B. Prebiotics and Probiotics for Gastrointestinal Disorders. *Nutrients*. 2024. Vol. 16(6). P. 778.
27. Floch M. H. The Role of Prebiotics and Probiotics in Gastrointestinal Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018. Vol. 47(1). P. 179-191. DOI: 10.1016/j.gtc.2017.09.011. (Date of access: 02.04.2024).
28. Patel R., DuPont H. L. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis*. 2015. Vol. 15, № 60 Suppl 2(Suppl 2). P. S108-21. DOI: 10.1093/cid/civ177. (Date of access:

02.04.2024).

29. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов та ін. Київ : Моріон, 2016. 335 с.

30. Юр'єва О. О., Гурєєва С. М., Тригубчак О. В. Вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 2017. № 17. С. 91–95.

31. Rakhmonov A., Kotvitska V., Kukhtenko O. Pharmaco-technological properties of tablet mass and determination of tablets with content of complex dense extract quality. *Be in progress 2 : International conference of pharmacy students*, 21–25 April. Lublin, 2016. P. 14.