

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

**КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

**на тему: «ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЮ  
СОЗДАНИЯ ТВЕРДЫХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ С ЭКСТРАКТАМИ  
ЧЕСНОКА И КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО»**

**Выполнил:** соискатель высшего образования  
группы Фм18(4,10д) і-04  
специальности 226 Фармация, промышленная фармация  
образовательной программы «Фармация»  
Лаауини РАЖАА

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

**Рецензент:** профессор заведения высшего образования  
кафедры технологии лекарств, д.фарм.н., профессор  
Светлана ЗУЙКИНА

## АННОТАЦИЯ

Квалификационная работа посвящена выбору вспомогательных веществ, с целью создания твердых желатиновых капсул с сухими экстрактами чеснока и клевера лугового.

Соискателем изучены физико-химических и фармакотехнологические свойства действующих веществ с целью выбора вспомогательных веществ. Проведенные исследования позволили выбрать и получить капсулы прямым смешиванием экстрактов со вспомогательными веществами.

Ключевые слова: экстракты чеснока и клевера сухие, вспомогательные вещества, капсулы.

## ANOTATION

Qualification work is devoted to the excipients selection to create hard gelatin capsules with dry extracts of garlic and meadow clover.

The researcher studied physicochemical and pharmacotechnological properties of active substances to select auxiliary substances. The conducted research allowed to choose and obtain capsules by direct mixing of extracts with auxiliary substances.

Key words: dry extracts of clover and garlic, auxiliary substances, capsules.

## СОДЕРЖАНИЕ

### ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

### ВВЕДЕНИЕ

## РАЗДЕЛ 1. ПОВЫШЕННЫЙ ХОЛЕСТЕРИН И ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ ЕГО УРОВЕНЬ. СОЗДАНИЕ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА РАСТИТЕЛЬНОЙ ОСНОВЕ 8

1.1. Холестериновые бляшки, причина возникновения 8

1.2. Заболевания при повышенном холестерине и препараты для его снижения. 9

1.3. Используемые растения и препараты на их основе для снижения холестерина 12

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1 19

## РАЗДЕЛ 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 20

### ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика действующих и вспомогательных веществ 20

2.2. Методы оценки фармакотехнологических характеристик исследуемых порошков и мас для капсулирования 22

2.3. Методы оценки показателей качества готового препарата 23

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2 24

## РАЗДЕЛ 3. ПОДБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ И ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА КАПСУЛ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТОВ СУХИХ ЧЕСНОКА И КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО 25

3.1 Изучение формы и размеров сухих экстрактов клевера лугового и чеснока 25

3.2. Подбор вспомогательных веществ с целью создания твердых желатиновых капсул с сухими экстрактами 28

3.3. Выбор номера капсул для капсул с сухими экстрактами 32

3.4. Краткое описание технологического процесса получения капсул	33
3.5. Контроль качества полученных капсул с сухими экстрактами чеснока и люцерны луговой	36
3.5.1. Исследование влагопоглощения капсул	37
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3	39
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	40
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	41
ПРИЛОЖЕНИЕ	45

## **ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

БАВ	- Биологически активное вещество
ГФУ	- Государственная фармакопея Украины
ВВ	- вспомогательные вещества
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ЛПНП	- липопротеины низкой плотности
ЛРС	- лекарственное растительное сырье
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Все чаще пациенты обращаются с жалобами на боль в грудной клетке. Одной из причин развития такой симптоматики может быть атеросклероз - отложение холестериновых бляшек на стенке сосудов. Со временем они полностью закрывают просвет кровеносных сосудов, что приводит к снижению кровоснабжения сердца и мозга. Это может привести не только к приступам боли в груди, но и к развитию инсультов и инфарктов миокарда. Высокий уровень холестерина может быть вызван целым рядом факторов. Нездоровый, малоподвижный образ жизни, стрессовые ситуации, употребление жирной пищи. Вредные привычки: курение, употребление алкоголя.

Для стабильного физического равновесия и здоровья важно, чтобы уровень холестерина находился в пределах нормы. Существует комплексный подход для его нормализации. Один из них - снижение холестерина с помощью лекарств. Эффективные препараты - статины, они снижают риск инсульта и инфаркта миокарда. Также существуют и растительные препараты.

Разработка новых на растительной основе лекарственных препаратов является безусловно актуальной задачей. Перспективным является создание препаратов на основе чеснока и клевера лугового экстрактов сухих.

**Цель исследования.** Нами были проведены исследования по выбору вспомогательных веществ с целью создания твердых желатиновых капсул на основе сухих экстрактов (чеснока и клевера лугового).

**Задачи исследования.** В целях реализации, поставленной задачи необходимо: провести анализ современного рынка препаратов, предназначенных для снижения холестерина, и оценить целесообразность разработки новых лекарств на основе экстрактов сухих (чеснока и клевера);

- изучить их фармако-технологические свойства выбранных действующих веществ (экстрактов);

- провести комплексное исследование влияния вспомогательных веществ на фармакотехнологические характеристики капсульных масс для капсулирования с целью выбора рационального состава.

**Объект исследования.** Сухие экстракты чеснока и клевера лугового, вспомогательные вещества, массы для капсулирования, готовые твердые желатиновые капсулы.

**Предмет исследования.** Разработка капсул с сухими экстрактами чеснока и клевера лугового: обоснование состава, технология производства и исследование свойств готовой лекарственной формы.

**Методы исследования.** Для решения поставленных в данном исследовании задач использовались следующие физико-химические и фармакотехнические методы: определение текучести, угла естественного откоса, насыпной плотности, однородности масс, для оценки технологических свойств порошков, капсульных смесей и оценки качества капсул.

**Апробация результатов исследования и публикации.** Результаты исследований отображены в материалах конференции: в I международной научно-практ. конференции «Индустрия 4.0 : Современные направления развития фармацевтической отрасли» в честь 95-годовщины И. М. Перцева.

**Структура и объем квалификационной работы.** Работа состоит из вступления, трех глав экспериментальных исследований, общих выводов, списка используемой литературы, дополнений. Содержание работы освящено на 40 страницах основного текста и содержит 4 таблицы и 10 рисунков.

## РАЗДЕЛ 1

### ПОВЫШЕННЫЙ ХОЛЕСТЕРИН И ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ ЕГО УРОВЕНЬ. СОЗДАНИЕ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА РАСТИТЕЛЬНОЙ ОСНОВЕ.

#### 1.1. Холестериновые бляшки, причина возникновения

Холестериновой бляшка — это образование в стенке сосуда, состоящее из холестерина и кальция. Холестериновые бляшки рассматриваются как симптомом атеросклероза – крайне распространенного в мире заболевания [17]. Этапы возникновения холестериновых бляшек представлены на рис.1.1.

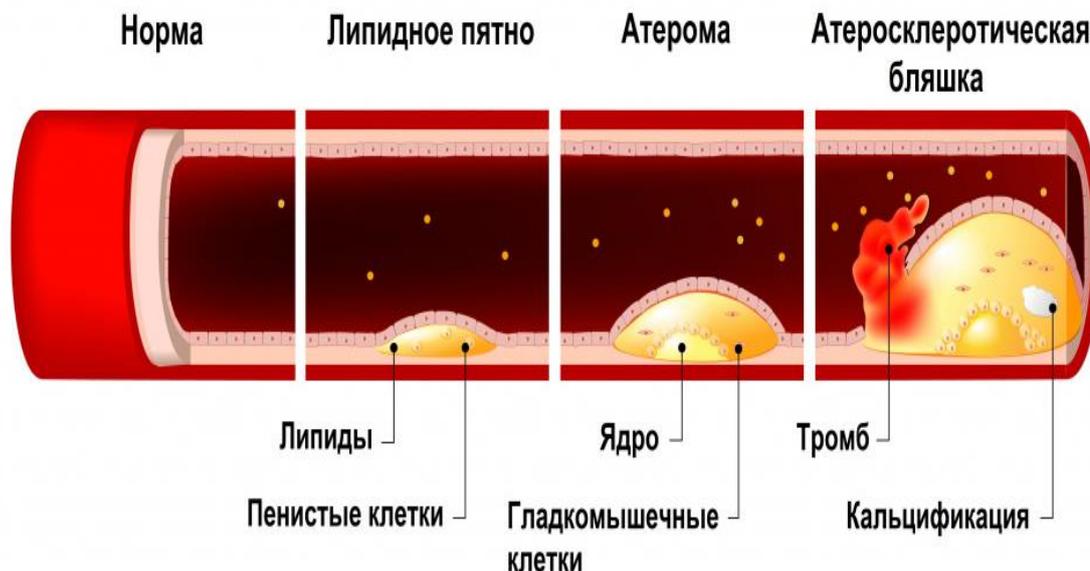


Рисунок 1.1. Этапы образование холестериновых бляшек

Длительное время бляшки растут внутри сосудистой стенки, не вызывая сужения просвета сосуда и не мешая кровотоку. Стеноз (сужение) начинается тогда, когда поражается более чем на 40% просвета артерии. Бляшки увеличиваются неравномерно. Иногда периоды роста сменяются периодами

стабилизации. Холестериновые бляшки чаще всего образуются в аорте, коронарных артериях сердца, артериях мозга, почках, кишечнике, нижних конечностях [1, 19].

Холестериновые бляшки также появляются при дислипидемии – нарушение соотношения липидов в крови.

## **1.2. Заболевания при повышенном холестерине и препараты для его снижения.**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой одну из распространенных причин смертности во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), примерно 32% смертей во всем мире, связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями [25]. Среди этих заболеваний лидирует атеросклеротическая ишемическая болезнь сердца, являющаяся основной причиной смертности и заболеваемости населения в целом.

Патогенез атеросклеротической ишемической болезни сердца многофакторен, однако данные клинико-эпидемиологических исследований подтвердили причинную роль липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в генезе и прогрессировании заболевания [27].

Для снижения холестерина прежде всего необходимо вести здоровый образ. Основные подходы приведены на рис. 1.2.

Среди различных доступных препаратов, снижающих уровень липидов, краеугольным камнем лечения являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы (статины), а для снижения уровня холестерина ЛПНП обычно выбирают статины высокой интенсивности. Врачи принимают решения не только об интенсивности приема статинов (высокая, умеренная или низкая), но и о типе статинов.

Статины, снижающие уровень холестерина, являются одними из наиболее часто используемых в мире лекарств.



Рисунок 1.2. Немедикаментозное снижение холестерина

Впервые они были использованы для людей с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний в 1987 году. Мировые продажи в год около 1 триллиона долларов США [30].

Рассмотрим категории пациентов, которым назначают статины:

- в анамнезе с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая инсульт, вызванные атеросклерозом;
- уровень ЛПНП выше 190 мг/дл;
- категория 40–75 лет с сахарным диабетом;
- в возрасте 40–75 лет с уровнем холестерина ЛПНП 70–189 мг/дл и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет от 5% до 19,9% из-за атеросклероза и факторов, повышающих риск;
- взрослые в возрасте 40–75 лет с уровнем холестерина ЛПНП 70–189 мг/дл и 10-летним риском развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие атеросклероза 20% или более.

Самые распространенные назначаемые препараты, это: Аторвастатин (Липитор®), Флувастатин (Лескол®), Питавастатин (Ливало®), Ловастатин (Мевакор®, Альтопрев™), Правастатин (Правахол®), Розувастатин Кальций (Крестор®), Симвастатин (Зокор®).

Комбинированные препараты: Ловастатин/ниацин пролонгированного действия (Advicor®), Симвастатин/ниацин пролонгированного действия (Simcor®), Симвастатин/эзетимиб (Виторин®) [4].

Также существуют препараты не статины, снижающие уровень холестерина. Некоторые из них приведены в табл. 1.1.

Таблица 1.1.

## Гиполипидемические препараты, не содержащие статины

Название	Действие
1	2
Ингибитор аденозин трифосфат-цитрат-лиазы	Снижает уровень Х-ЛПНП
Секвестранты жёлчных кислот	Снижают ХС-ЛПНП (первично), немного повышают ХС-ЛПВП (вторично), могут увеличивать уровень ТГ
Evinacumab	Назначают в виде внутривенной инфузии в течение 60 минут
Ломитапид	Риск гепатотоксичности Постепенное увеличение дозы (примерно каждые 2 недели)
Фибраты	Понижает ТГ и ЛПОНП, увеличивает ХС-ЛПВП, может

Продолж. табл. 1.1

1	2
	увеличить ХС-ЛПНП (у пациентов с высокими ТГ
Фенофибрат	Наиболее безопасный фибрат для использования со статинами
Никотиновая кислота (ниацин)	Позволяет увеличить ХС-ЛПВП; снижает ТГ ( только низкие дозы), ХС-ЛПНП (высокие дозы) и ЛП
Эволокумаб	У пациентов с семейной гиперхолестеринемией и наличием высокого риска
Инклисиран	При семейной гиперхолестеринемией и др.

Для снижения уровня холестерина используются как специальные лекарственные препараты, так и на растительной основе. Для профилактики или регулирования уровня холестерина оптимальным вариантом является применение отваров трав, настоек и других лекарственных форм [18].

### 1.3. Используемые растения и препараты на их основе для снижения холестерина

Некоторые растения способны положительно влиять на уровень холестерина в крови. Их можно использовать как для профилактики, так и в составе комплексного лечения [11, 18].

Внимание к себе привлекает *Монаколин К*. Это вещество, найдено в красном рисе, который ферментирован с помощью красных дрожжей (*Monascus purpureus*). Его называют растительным статином (механизм действия подобен действию статинов). Выпускается Кардиостатил в форме твердых желатиновых капсул [14].

Следующее растение – чеснок. Является одной из известных трав с

уникальными свойствами, снижающими уровень холестерина. Содержит аллицин, который помогает снизить уровень холестерина (ЛПНП) и повысить уровень ЛПВП (капсулы Омега Кардио) [13].

Целебные свойства чеснока ценили во все времена. Археологами обнаружены остатки чеснока в пещерах, где люди жили около десяти тысяч лет назад. Чеснок был найден и в гробнице египетского фараона Тутанхамона. В Европе во время великой эпидемии чумы люди, которые поедали чеснок в больших количествах, спасались от заражения. Фитонциды - вещества, убивающие плохую микрофлору (описаны в книге "Целебные яды растений"). Современные исследования доказали, что сухой чеснок оказывает положительное влияние на функционирование дыхательной, пищеварительной и нервной систем, укрепляет иммунную систему организма. Ценным свойством чеснока является его влияние на сердечно-сосудистую систему.

Растение, которое богато полифенолами (циннарином и лютеолином) - артишок, а также содержит большое количество инулина. Благодаря этому, артишок влияет на снижение уровня холестерина, увеличивая его выведение из желчи и превращение в желчные кислоты. Защищает клетки печени [16].

Расторопша пятнистая содержит силимарин, который обладает защитными свойствами для печени. Исследования показывают, что это помогает снизить уровень холестерина и защитить печень от повреждений [26].

Из литературных источников установлено, что зеленый чай очень богат антиоксидантами, которые снижают уровень холестерина. Регулярное употребление зеленого чая помогает снизить общий холестерин и холестерин ЛПНП [9].

Одуванчик – растение, которое поможет нормализовать уровень холестерина и улучшить работу печени [9].

Зелень одуванчика содержит большое количество витаминов (А, К, С, Е,

некоторые группы витаминов В), также минералы, кальций, железо, магний. Его можно употреблять в пищу как сыром виде, так и обработанном. Биоактивные соединения, входящие в состав, влияют на уровень холестерина в крови тем самым снижают риск заболеваний ССЗ [5].

Куркума – это не просто ароматная специя, используемая в кулинарии, но и ценный лекарственный продукт. Она обладает противовоспалительным, антиоксидантным и желчегонным действием, а также помогает снизить уровень холестерина.

Куркумин, активный компонент куркумы, стимулирует регенерацию тканей и обладает антибактериальным действием, что способствует быстрому заживлению ран.

Куркума помогает при расстройствах пищеварения, таких как вздутие живота, изжога, тошнота и диарея. Она обладает противовоспалительным и спазмолитическим действием, что нормализует работу желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Для максимального усвоения куркумина при внутреннем употреблении (в составе блюд или напитков) рекомендуется сочетать куркуму с черным перцем. Черный перец содержит пиперин, который увеличивает биодоступность куркумина в несколько раз.

Корица - ароматная специя, обладающая богатым составом и целебными свойствами. Она в своем составе имеет: дубильные вещества - обладают противовоспалительным и антибактериальным действием, помогают заживлению ран; крахмал - источник энергии для организма; коричневые альдегиды – отвечают за характерный аромат и вкус корицы; эфирные масла - обладают противовоспалительными, антисептическими и тонизирующими свойствами; витамины - РР, А, С, группы В. Витамины группы В необходимы для работы нервной системы, витамин А важен для зрения, витамин С укрепляет иммунитет, витамин РР участвует в обмене веществ; микроэлементы - фосфор,

калий, магний, цинк, кальций, железо, натрий, марганец, селен. Эти микроэлементы играют важную роль в работе различных систем организма.

Оливковый лист является настоящим кладом целебных свойств. Он содержит вещества, которые борются с воспалением в организме, помогая при артрите, артрозе, болях в суставах и других воспалительных заболеваниях. Стимулирует выработку защитных клеток, повышая сопротивляемость организма инфекциям и вирусам.

Оливковый лист содержит олеуропеин, соединение, которое помогает предотвратить сужение артерий, улучшает кровоток, снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта.

Индия и Саудовская Аравия потребляют более половины мирового производства кардамона. В арабских странах и Индии кардамон часто используют для ароматизации кофе и чая.

В скандинавских странах его используют для ароматизации пирогов и мясных блюд [24].

В традиционной медицине кардамон ценится не только за свой неповторимый вкус и аромат, но и за обилие целебных свойств. Благодаря высокому содержанию эфирного масла и других биологически активных веществ, кардамон используется для лечения и профилактики различных заболеваний (стимулирует выработку пищеварительных соков, нормализует работу кишечника, помогает при вздутии живота, тошноте, диарее, обладает противовоспалительным и отхаркивающим действием, помогает при кашле, бронхите, астме, улучшает кровообращение, нормализует сердечный ритм, снижает риск развития ССЗ заболеваний. Снижает уровень "плохого" холестерина в крови [12, 14].

В табл. 1.2. приведен ассортимент некоторых препаратов, которые существуют на рынке Украине на растительной основе.

Таблица 1.2

## Ассортимент препаратов на растительной основе для снижения холестерина

№ п\п	Наименование, форма выпуска	Фармакотерапевтическая группа	Применение	Производитель
1	2	3	4	5
1	Куркума, капсули	общеукрепляющее средство	поддерживает функции печени, очищает от токсинов, снижает уровень холестерина	FITO PHARMA, Вьетнам
2	Диалира, таблетки	диетическая добавка	нормализует уровень сахара, снижает уровень холестерина	Артериум, Украина
3	Абана Хималая, таблетки	диетическая добавка	дислипидемия гипертензия, ССЗ	Himalaya Wellness Company, Индия
4	Холенорм, фитоэкстракт	диетическая добавка	нормализация жирового обмена и холестерина	НВ ТОВ «Екомед», Украина
5	Холестерин контроль с лецитином, таблетки	диетическая добавка	антиатеросклеротическое, гипохолестеринемическое, сосудорасширя-	Даникафарм, Украина

Продолж.табл.1.2

1	2	3	4	5
			ющее, ноотропное, улучшающее мозговое кро- вообращение	
6	Антихолесте- -рин люцерна, капсулы	диетическая добавка	снижает уровень холестерина, препятствует атеросклеротически м изменениям стенок сосудов, снижает АД и др.	Элитфарм, Украина
7	Холест Био, капсулы	диетическая добавка	гиполипидемически й продукт	ICS EUROFARMA CO SA, Молдова
8	Артишока экстракт Здоровье, капсулы	заболевания печени и желчевыводящих путей	холеретическое	Здоровье, Украина
9	Артишок, таблетки	диетическая добавка	гепатопротектор	Фармаком, ПТФ, Фарм, Украина
10	Артишок форте, капсулы	диетическая добавка	гепатопротектор	Аптека 283,ТОВ, Украина

Продолж.табл.1.2

1	2	3	4	5
11	Сукхдата Чурна, порошок	аювердический препарат	комплексное действие	Himalaya Ayurveda Shodh Sansthan, Индия
12	Цзян Чжи Лин Пянь, таблетки	диетическая добавка, антилипидимическо е	снижает уровень содержания липидов в крови, антиатеросклеротич еское и антиоксидантное	Китай
13	Чеснока экстракт, таблетки	для снижения холестерина	Положительно влияет на дыхательную, пищеварительную, нервную и сердечно- сосудистую систему	Элитфарм, Украина

Анализ существующего ассортимента препаратов, которые снижают уровень холестерина, показывает, что это преимущественно препараты в виде диетических добавок, а лекарственных препаратов растительного происхождения очень маленький процент (около 5 %) и преимущественно они зарубежного происхождения. Среди них как комплексные, так и монопрепараты [4]. Следовательно разработка новых препаратов на растительной основе является актуальной задачей.

## **ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1**

1. Проведен литературный анализ заболеваний, сопутствующих возникновению повышения уровня холестерина и рассмотрены препараты, наиболее часто используемые в терапии. Ассортимент препаратов на рынке Украины представлен в основном импортными.

2. Проанализированы растения, которые возможны использовать с целью снижения уровня холестерина в крови и перспектива создания новых препаратов на их основе.

## РАЗДЕЛ 2

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ

В данном разделе магистерской работе приведены объекты и методы исследований, которые отображают характер работы и решение поставленных целей и задач.

#### **2.1. Общая характеристика действующих и вспомогательных веществ**

Слово «капсула» в английском языке происходит от латинского слова «capsula», что означает небольшую коробку или контейнер. Это слово встречается во многих научных дисциплинах: в анатомии (оболочка), ботанике (описание плодов), астрофизике (космический корабль).

В аптеке слово «капсула» использовалось для обозначения стеклянной ампулы (например, капсул с амилнитритом), а также как название защитного колпачка над пробкой флакона с лекарством. В наше время капсула стала использоваться в первую очередь для описания твердой лекарственной формы для перорального применения, которая состоит из контейнера, обычно изготовленного из желатина, наполненного лекарственным веществом.

В качестве объектов исследований были выбраны: чеснока и клевера лугового экстракты сухие, масса для капсулирования и готовые капсулы [5].

Сухой экстракт чеснока - порошок с желтовато-белым или коричневым оттенком и характерным чесночным запахом. Гигроскопичен, слабо растворим в воде.

Клевера экстракт сухой - порошок светло коричневого цвета с характерным запахом. Хорошо растворим в воде. Клевер содержит в своем составе натуральные смолы, эфирные вещества, протеин, клетчатку и аминокислоты. Минеральный состав экстракта: железо, фосфор, магний, медь, сера, кальций, цинк, кремний [28].

### *Вспомогательные вещества.*

Некоторые вспомогательные вещества могут использоваться для того, чтобы придать продукту лучший вкус и вид [7].

Фармацевтические вспомогательные вещества являются важнейшими и необходимыми компонентами современного лекарственного препарата

Во многих препаратах вспомогательные вещества составляют основную часть лекарственной формы [23].

Кроме действующего вещества препарата, входят в состав разбавители или наполнители, связующие вещества, дезинтегранты, смазывающие, красители и консерванты. Разбавители или наполнители - это инертные ингредиенты, которые могут существенно влиять на химические и физические свойства конечного продукта, тем самым воздействуя на биофармацевтический профиль.

В течение многих лет в фармацевтической промышленности используются кальциевые соли ортофосфорной кислоты (фосфаты кальция). Фосфаты кальция обладают многими физическими и химическими свойствами, которые обладают идеальными качествами, как вспомогательные вещества в твердых пероральных лекарственных формах.

Они обладают отличной текучестью благодаря оптимальному размеру и форме. Кроме того, они могут улучшить текучесть плохо текучих порошков, что делает их относительно простыми для разработчиков смеси для капсулирования, которые не требуют гранулирования. Одним из представителей является Дикафос.

Частицы данного порошка состоят из агрегатов мелких первичных частиц различных форм и размеров. Имеют почти сферическую форму, но их поверхность неровная и хорошо развитая, что способствует равномерному смешиванию с другими ингредиентами [6].

Также в работе был использован в качестве наполнителя лактозы моногидрат, а именно, CapsuLac® 60. Это белый, хорошо сыпучий, кристаллический порошок, без запаха. Обладает хорошей текучестью [20].

Кукурузных крахмал – однородный порошок белого цвета без постороннего запаха. Массовая доля влаги не более 13 %. Массовая общей золы (в перерасчете на сухое вещество) не более 0,20 %. В т. ч.: золы (песка), нерастворимой в 10 % растворе соляной кислоты (в крахмале пищевом) не более 0,04 %. Хорошо текучий порошок для использования в фармации. продуктах. Можно использовать в качестве наполнителя или разбавителей для лекарственных форм капсул и таблеток [7].

Стеарат кальция - соль кальция и стеариновой кислоты с формулой  $\text{Ca}(\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COO})_2$ , бесцветное вещество. Не растворим в воде. Характеризуется выраженными скользящими свойствами и используется в фармацевтической технологии в количестве 1,0 % при изготовлении таблеток и капсул, а также как эмульгатор и стабилизатор в составе эмульсий и суспензий фармацевтических и косметических изделий [6].

## **2.2. Методы оценки фармакотехнологических характеристик исследуемых порошков и мас для капсулирования**

*Фракционный состав.* Фракционный состав влияет на точность дозирования, степень текучести, а также на общее качество полученной лекарственной формы. Ситовой анализ проводился с использованием набора сит с размером отверстий от 1400 до 90 мкм по методике, указанной в ГФУ 1-е издание п. 2.9.12. Для определения фракционного состава исследуемый порошок или массу просеивали через набор сит и взвешивали каждую фракцию [3]. Содержание отдельной фракции вычисляется по формуле:

$$X = \frac{m_i}{m} * 100\% \quad X = \frac{m_i}{m} * 100$$

де: X – содержание исследуемой фракции, %;

$m_i$  – навеска порошка соответствующей фракции;

$m$  – навеска всего порошка.

Результаты анализов были статистично обработаны на основе пяти измерений.

*Насыпной объем и насыпная плотность.* Определяли на приборе, который состоит из встряхивающего устройства, обеспечивающего  $250 \pm 15$  соскоков цилиндра в минуту с высоты  $(3 \pm 0,2)$  мм; и подставки для градуированного цилиндра массой  $(220 \pm 40)$  г вместимостью 250 мл (цена деления – 2 мл) с держателем массой  $(450 \pm 5)$  г.

Насыпной объем определяли, используя сухой цилиндр, куда помещали без уплотнения 100,0 г ( $m$  - масса навески, в граммах) испытуемого материала. Закрепляли цилиндр на подставке и фиксировали насыпной объем до усадки  $V_0$ . Проводили 10, 500, 1250 соскоков цилиндра и фиксировали объемы  $V_{10}$ ,  $V_{500}$ ,  $V_{1250}$  с точностью до ближайшей отметки. Если разница между  $V_{500}$  и  $V_{1250}$  превышала 2 мл, проводили еще дополнительно 1250 соскоков цилиндра.

*Влагопоглощение.* Для изучения влагопоглощения исследуемых образцов их помещали в емкости над водой в эксикаторе, где поддерживалась при температуре  $20^{\circ}\text{C}$  постоянная относительная влажность воздуха 100%. Через определенные промежутки времени отбирали пробы исследуемого вещества из емкости и определяли в них влагосодержание. Для создания относительной влажности воздуха 45% и 75% использовали насыщенные водные растворы солей  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и  $\text{NaCl}$  соответственно.

### **2.3. Методы оценки показателей качества готового препарата**

Контроль качества полученных капсул проводили согласно показателям [3]:

- оценка внешнего вида;
- определение средней массы;
- распадаемость.

## ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2

1. Рассмотрена кратко характеристика действующих веществ – чеснока и клевера лугового экстрактов сухих, а также вспомогательные вещества, которые использовали при выборе состава данной лекарственной формы.

2. С целью оценки характеристик качества и технологических свойств используемого сырья, вспомогательных веществ, капсульных масс, готовых капсул были использованы современные физические, химические и фармако-технологические методы с использованием и соответствующего оборудования.

### РАЗДЕЛ 3.

## ПОДБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ И ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА КАПСУЛ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТОВ СУХИХ ЧЕСНОКА И КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО

Фармацевтическая промышленность постоянно стремится удовлетворить терапевтические потребности пациентов. Кроме действующих веществ, вспомогательные вещества (ВВ) играют не менее важную роль в разработке составов препаратов. Помимо доставки активного лекарственного средства в организме, где оно должно оказывать свое действие, вспомогательные вещества влияют на процесс производства. ВВ также важны при высвобождении препарата при ассимиляции в необходимых местах. В области производства вспомогательных веществ еще требуется много времени и усилий. Однако до сих пор ученые, занимающиеся разработкой составов, работают с большим количеством вспомогательных веществ, прежде чем подберут рациональные [2, 8, 10].

### 3.1 Изучение формы и размеров сухих экстрактов клевера лугового и чеснока

Форма и размер частиц в сухих экстрактах напрямую обуславливает их технологические характеристики (текучесть, насыпной объем, удельная поверхность и др.). Сначала мы оценивали их визуально (рис.3.1-3.2).



Рисунок 3.1. Внешний вид экстракта чеснока



Рисунок 3.2. Внешний вид экстракта клевера лугового

Из рис. 3.1–3.2, следует, что порошок экстракта чеснока имеет более объемный вид по сравнению с экстрактом клевера.

Следующим этапом мы изучали форму и размер методом микроскопии. Полученные данные приведены на рис.3.3. и 3.4.

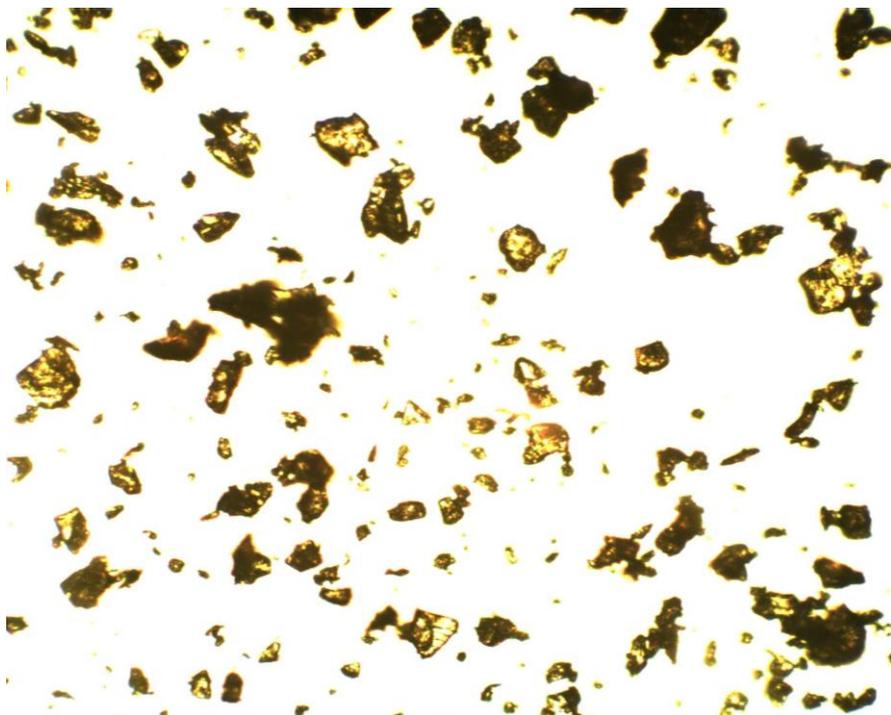


Рисунок 3.3. Микрофотография порошка клевера лугового сухого экстракта

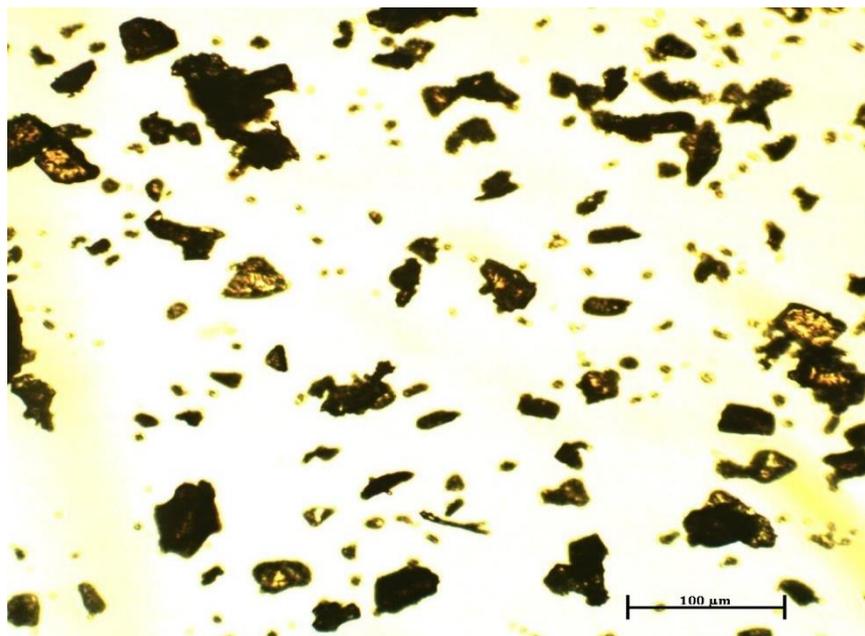


Рисунок 3.4. Микрофотография порошка чеснока сухого экстракта

Полученные результаты показали, что экстракты сухие и клевера лугового и чеснока имеют пластинки с гладкой поверхностью, которые полидисперсны и анизодиаметрического типа. Также следует отметить способность экстракта чеснока к агломерации.

Для более подробного изучения формы и размеров экстрактов проведено изучение их фракционного состава с помощью набора сит (рис. 3.5).

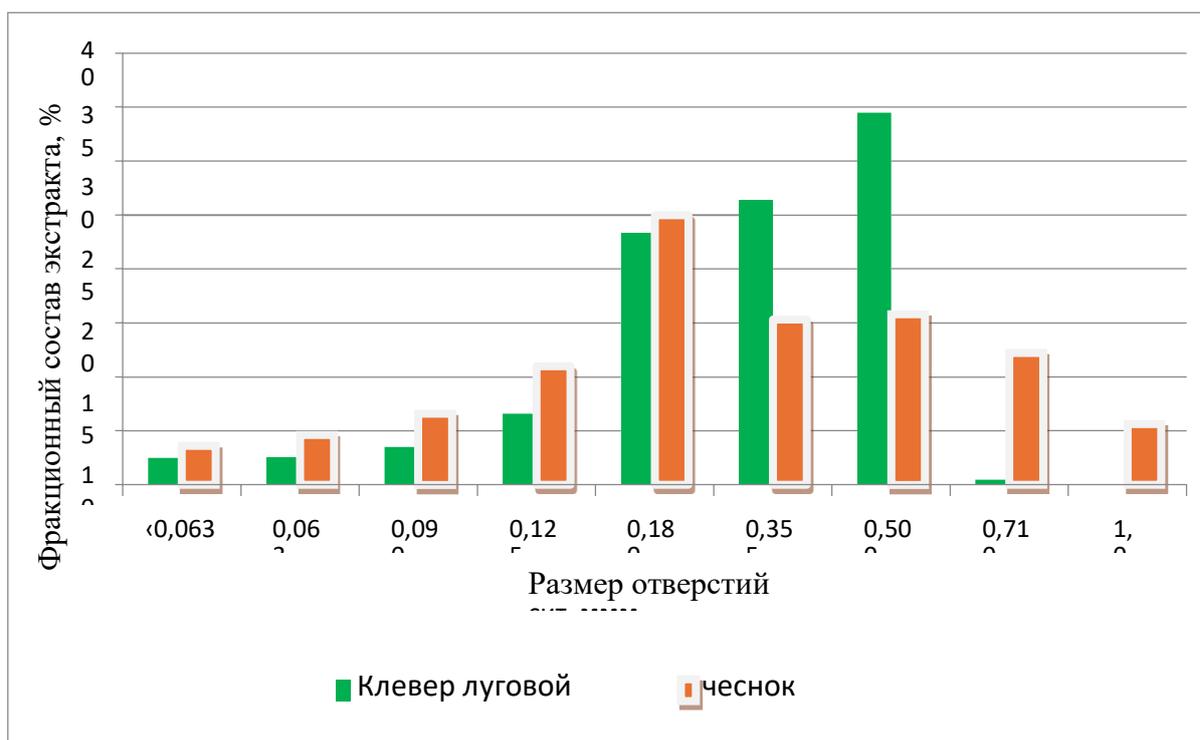


Рисунок 3.5. Фракционный состав сухих экстрактов клевера и чеснока

Из рис.3.5 видно, что основная масса имеет размерность от 0,18 до 0,5 мм. Необходимо было также изучить фармакотехнологические свойства экстрактов. Результаты исследований приведены в табл.3.1.

Из полученных данных, следует отметить, что экстракты хотя и имеют удовлетворительную текучесть и насыпную плотность, однако для получения капсул необходимо использовать вспомогательные вещества, которые бы способствовали значительно повысить этот показатель для равномерности заполнения капсул.

### Фармакотехнологические свойства сухих экстрактов

Фармакотехнологические показатели, единицы измерений	Результаты	
	<i>чеснок</i>	<i>клевер луговой</i>
Насыпная плотность до усадки, г/мл	0,55±0,01	0,42±0,01
Плотность после усадки, г/мл	0,63±0,02	0,45±0,01
Кэффициент Гауснера	1,1±0,005	1,12±0,003
Текучесть, сек/100 г	44,1±0,3	36,3±0,5
Угол естественного откоса, °	42±3	35±2
Потеря в массе при высушивании, %	3,21±0,15	3,58±0,20
Стойкость к раздавливанию запресовки, Н	54±4,0	46±3,0
Сила выталкивания, МПа	2,5±0,6	2,1±0,5

### 3.2. Подбор вспомогательных веществ с целью создания твердых желатиновых капсул с сухими экстрактами

Согласно данным литературы выбрали дозу экстрактов (клевера лугового – 25 мг и чеснока -150 мг). Были исследованы несколько составов с Di-Cafos и лактозой моногидрат (CapsuLac® 60), которые приведены в табл. 3.2.

Анализируя полученные данные, следует отметить, что увеличение в составе Di-Cafos и CapsuLac® 60 приводит к улучшению показателей текучести [15, 20]. Однако в составах 4,7,8,10,11 наблюдалось расслоение смеси. Для дальнейших исследований были выбраны составы 3 и 9.

Необходимо было провести исследования данных составов на однородность распределения действующих веществ и вспомогательных в капсульной массе. Полученные данные приведены в табл.3.3.

Таблица 3.2

Технологические и физико-химические свойства масс для капсулирования

№ п/п	Состав, г	Текучесть, с/100г	Насыпная масса, г/см <sup>3</sup>	Гигроскопичнос- ть, %
1	Смесь экстрактов 0,175 Di-Cafos 0,15	37,84±0,14	0,48±0,02	2,52±0,32
2	Смесь экстрактов 0,175 Di-Cafos 0,20	37,82±0,14	0,475±0,02	2,48±0,12
3	Смесь экстрактов 0,175 Di-Cafos 0,25	36,84±0,14	0,47±0,01	2,48±0,22
4	Смесь экстрактов 0,175 Di-Cafos 0,30	34,84±0,14	0,47±0,01	2,48±0,22
5	Смесь экстрактов 0,175 CapsuLac® 60 0,15	37,56±0,06	0,450±0,028	2,47±0,62
6	Смесь экстрактов 0,175 CapsuLac® 60 0,20	36,73±0,07	0,46±0,025	2,38±0,48
7	Смесь экстрактов 0,175 CapsuLac® 60 0,25	35,81±0,09	0,47±0,020	2,36±0,45
8	Смесь экстрактов 0,175 CapsuLac® 60 0,30	34,39±0,08	0,47±0,028	2,37±0,69

Продолж. табл. 3.2

1	2	3	4	5
9	Смесь экстрактов 0,175 Di-Cafos 0,10 CapsuLac® 60 0,10	36,16±0,19	0,46±0,01	2,15±0,06
10	Смесь экстрактов 0,175 Di-Cafos 0,15 CapsuLac® 60 0,5	34,15±0,16	0,45±0,011	2,25±0,01
11	Смесь экстрактов 0,175 Di-Cafos 0,20 CapsuLac® 60 0,20	33,24±0,20	0,46±0,02	232±0,07

Таблица 3.3

## Изучение фракционного состава изучаемых смесей

Исследуемый состав	Фракционный состав, %			Распадаемость запресовки, мин
	<3>1 мм	<1> 0,5мм	<0,5<0,25 мм	
Состав № 3	20,00±0,61	13,50±0,80	66,50±2,15	8,0±0,2
Состав № 9	24,5±2,10	42,5±1,44	33,0±0,50	6,0±0,4

Примечание: n=5, P=95%

Для определения фракционного состава исследуемых составов проводили через набор сит с размерами отверстий, которые покрывают весь диапазон размеров в образце. Фракционный состав смесей и распределение частиц по размерам выражали в виде массовой доли просеянного через сита, и считали в процентах.

Проведенные исследования показали, что размерность состава № 9 более однородный и приближен к размерности действующих веществ и распадемость запресовки массы тоже меньше, чем у состава № 3.

С целью выбора вида и количества скользящего вещества оценивали смеси с крахмалом кукурузным, кальция стеаратом, аэросилом и их соединениями. При добавлении крахмала кукурузного высушеного до 3-5% исследования показали, что текучесть массы не улучшается, а при добавлении больше 5 % ухудшается. Результаты добавления к массе капсульной кальция стеарата и аэросила представлены на рис. 3.6. Из полученных данных следует, что одинаковые значения сыпучести имеет 1% аэросила и смесь аэросила+кальция стеарата в равных пропорциях. Нами в качестве глиданта выбрана смесь аэросил: кальция стеарат, как наиболее приемлемая для капсул.

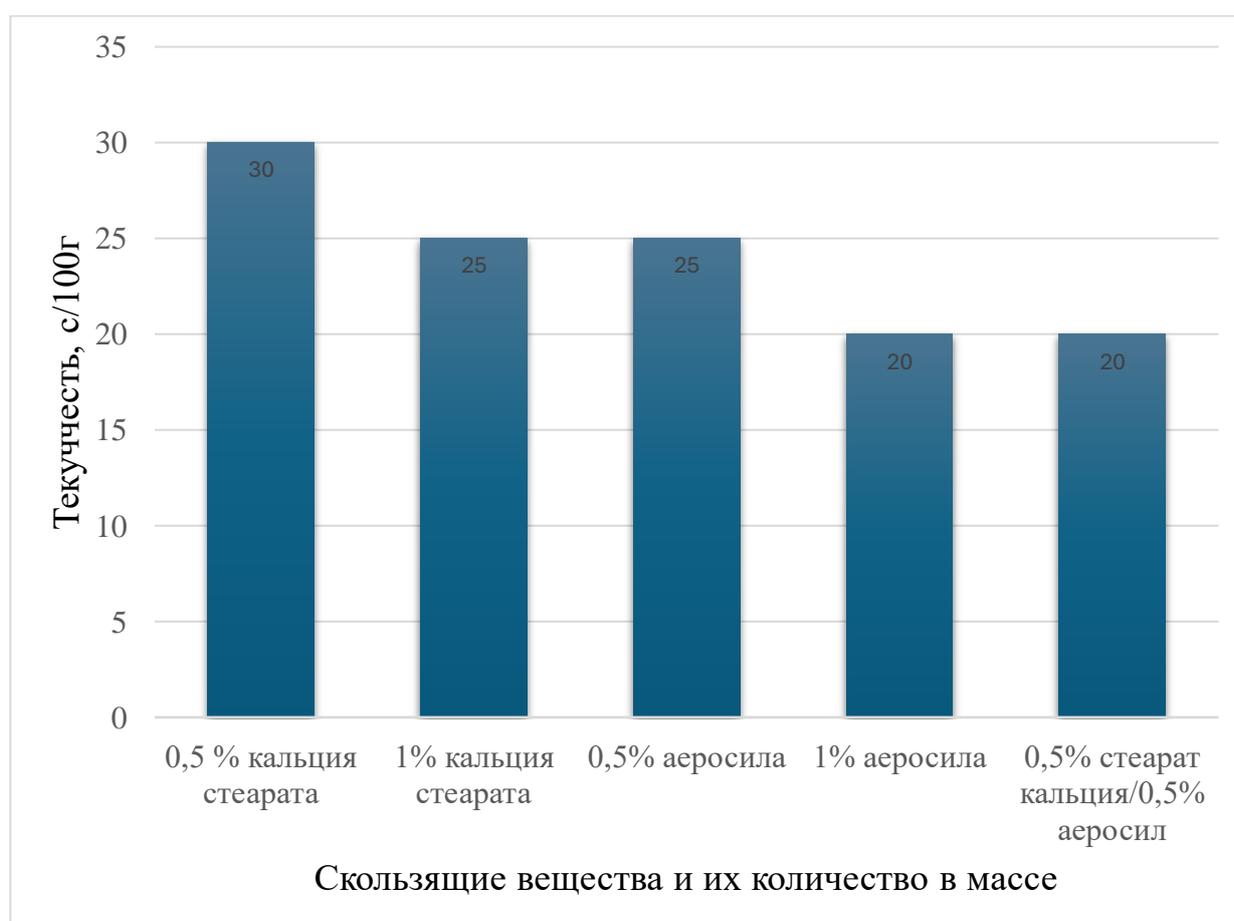


Рисунок 3.5. Влияние скользящего вещества на текучесть

Результат проведенных исследований позволил оптимальный состав для твердых желатиновых капсул. Состав на одну капсулу:

№п/п	Наименование компонентов	г
1	Клевера лугового экстракт сухой	0,0250
2	Чеснока экстракт сухой	0,1500
3	CapsuLac® 60	0,1000
4	Di-Cafos	0,1000
5	Аеросил	0,0025
6	Кальция стеарат	0,0025
	Общая масса	0,3800

### 3.3. Выбор номера капсул для капсул с сухими экстрактами

Нам нужно было определить номер капсул для нашей массы. Исследования по выбору номера капсулы приведены в табл.3.4

Таблица 3.4

#### Выбор размера капсул для капсульной массы

Номер капсул	Номинальное содержимое капсул, см <sup>3</sup>	Объем, который занимает 0,38 г (%)	Свободный объем капсулы, %
000	1,37	28,08	71,92
00	0,95	35,36	64,64
0	0,68	69,12	30,88
1	0,5	87,21	12,79
2	0,37	101	
3	0,30	115	
4	0,21	> 100	—
5	0,13	> 100	—

Капсулы № 2–5 не подходят для заполнения капсульной массой, так как не могут поместить содержимое капсул (табл 3.4). Для нашей капсульной массы наиболее подходящей является капсула № 1. При выборе капсулы большего размера увеличивается свободный объем капсулы (от 31 и более). Учитывая тот факт, что при фасовке содержимое подпрессовывается (при работе капсульной машины), то увеличение размера капсул не рационально [21, 22, 29].

### **3.4. Краткое описание технологического процесса получения капсул**

Операции технологического процесса (подготовки сырья, приготовления наполнителя для капсулирования, наполнения капсул, фасовки капсул, упаковки в групповую тару) производства препарата с сухими экстрактами чеснока и клевера лугового, капсул, проводятся в помещениях класса чистоты D, установленного в соответствии с Положением 42-01-2001 и «Методическими рекомендациями по классификации производственных помещений нестерильных лекарственных средств по допустимому содержанию микроорганизмов и частиц в воздухе», утвержденных приказом МЗ Украины от 14.12.01. за № 502.

На всех стадиях технологического процесса работу выполняют при постоянно включенной приточно-вытяжной вентиляции, которая обеспечивает необходимую кратность обмена воздуха, чистоту, микроклимат в производственных помещениях. Кроме этого, работа приточно-вытяжной вентиляции, а также местных отсосов в местах повышенного выделения пыли и паров предотвращают превышение гранично допустимых концентраций вредных веществ в рабочей зоне.

Необходимое сырье и материалы на тележках или автокарах подают с заводского склада в цех из расчета на суточную потребность. В цехе осуществляют контроль наличия аналитических листков о соответствии требованиям НТД, этикеток ОКК «Разрешено к использованию в

производстве», контроль герметичности (целостности) каждой единицы упаковки, ее чистоты и наличия маркировки.

Расчет количества сырья на серию проводится согласно данным аналитических листков. Полученные ингредиенты в первичной упаковке имеют этикетки идентификации, их помещают в передвижные контейнеры, которые также этикетированы, и транспортируют в помещение подготовки сырья. Аналитические листки входного контроля ОКК прикрепляют к протоколу изготовления серии каждого препарата.

Работу по просеиванию сырья проводят при постоянно действующей вентиляции и включенных местных отсосах.

В цеховом складе сырье, упаковочные материалы освобождают от внешней упаковки. Сырье в емкостях с герметично закрытыми крышками лифтом подают на участок подготовки сырья. Технологическая схема и параметры производства приведены на рис. 3.6.

Просеивание сырья проводят вручную, с помощью совка, на ситах. Просеянные порошки и отсев помещают в заранее подготовленную тару.

Емкости с просеянным сырьем герметично закрывают крышками. На емкости прикрепляют этикетки идентификации с указанием наименования препарата, сырья, массы, номера серии, смены, времени начала и окончания операции, даты и подписи техника-технолога.

Смешение ингредиентов капсульной массы производят в смесителе. Поочередно вручную загружают в смеситель компоненты, включают мешалку и перемешивают в течение 15–20 мин до получения однородной массы. Из смесителя с помощью пробоотборника из трех разных мест отбирают пробу капсульной массы и передают для проведения анализа по следующим показателям: внешний вид – однородный порошок светло коричневого цвета; количественное содержание действующих веществ в пересчете на среднюю массу содержимого капсулы.

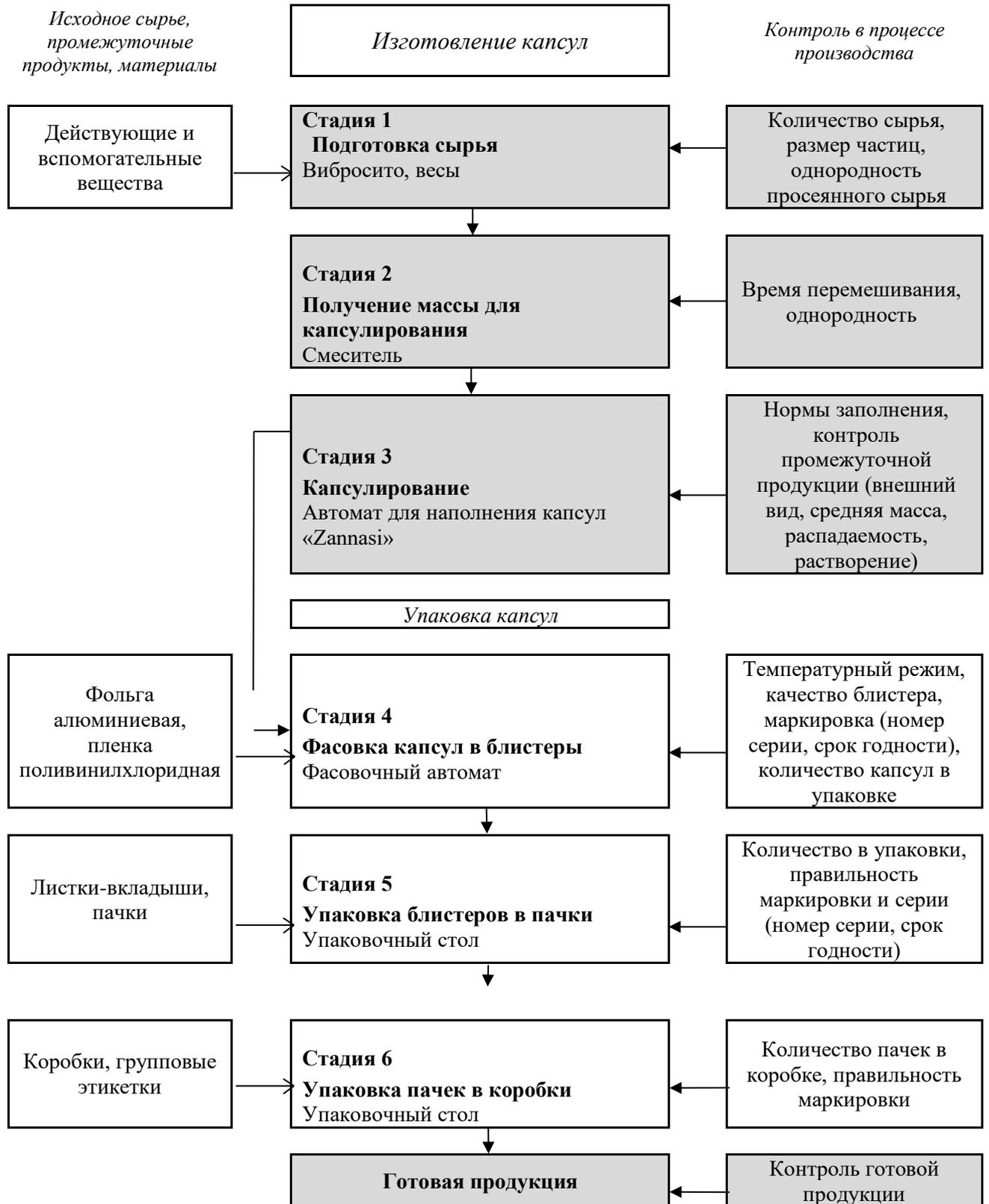


Рисунок 3.6. Технологическая схема производства капсул с сухими экстрактами

При получении положительного результата анализа и аналитического листа на полупродукт капсульную массу из смесителя вручную выгружают в емкость и передают на стадию капсулирования.

Капсулирование проводят при включенной вентиляции с использованием средств индивидуальной защиты. Перед началом работы проверяют готовность и чистоту оборудования к работе. При производстве капсул по 0,38 г используют твердые желатиновые капсулы № 1 с корпусом белого цвета и крышечкой зеленого цвета. Перед началом работы проверяют наличие сертификата качества входного контроля на твердые желатиновые капсулы и разрешения к использованию.

Наполнение твердых желатиновых капсул № 1 капсульной массой производят на полуавтомате для наполнения капсул.

Пустые капсулы из расходной емкости вручную помещают в ячейки полуавтомата для наполнения капсул и вручную производят их наполнение капсульной массой из емкости.

Наполненные капсулы вручную на полуавтомате для наполнения капсул закрывают крышечкой до упора «замка». В процессе капсулирования каждые 10–15 мин контролируют внешний вид капсул, среднюю массу содержимого капсул и однородность массы содержимого капсулы. Капсулы не должны иметь видимых дефектов, должны быть плотно закрыты до упора “на замок”.

Капсулы, которые не отвечают вышеуказанным показателям, отбраковывают, собирают в емкость, маркируют и передают на утилизацию.

Результаты технологического и аналитического контроля фиксируют в рабочем технологическом журнале.

### **3.5. Контроль качества полученных капсул с сухими экстрактами чеснока и люцерны луговой**

Контроль качества готовых капсул определяли согласно показателям ГФУ, изд. II.

Были исследованы:

- внешний вид (описание);
- средняя масса;
- распадаемость;

1. Внешний вид: капсулы цилиндрической формы, с полусферическими концами, № 1, с крышечкой зеленого цвета и корпусом белого цвета, содержат смесь желтовато-коричневого цвета со специфическим запахом.

Поверхность капсул должна быть гладкой, без повреждений и воздушных и механических включений. Допускаются включения желтого цвета.

2. Средняя масса:  $(0,38 \pm 10\%)$  г для капсул с содержимым капсулы.

3. Распадаемость: полученные твердые капсулы должны выдерживать требования на распадаемость, методика описана в ГФУ (п. 2.9.1., с. 151) - не должна превышать 15 мин.

4. Упаковка и маркировка. Капсулы выпускаются в плотно закрытой упаковке (контурная ячейковая упаковка). Поверхность капсулы может иметь маркировку.

### **3.5.1. Исследование влагопоглощения капсул**

Необходимо брать во внимание, что препараты на основе растительных субстанций (экстрактов сухих) в большинстве случаев гигроскопичны. Это достаточно важно при хранении полученной лекарственной формы. Потому проводили изучение влагопоглощения готовых капсул с разной относительной влажностью воздуха (рис.3.7).

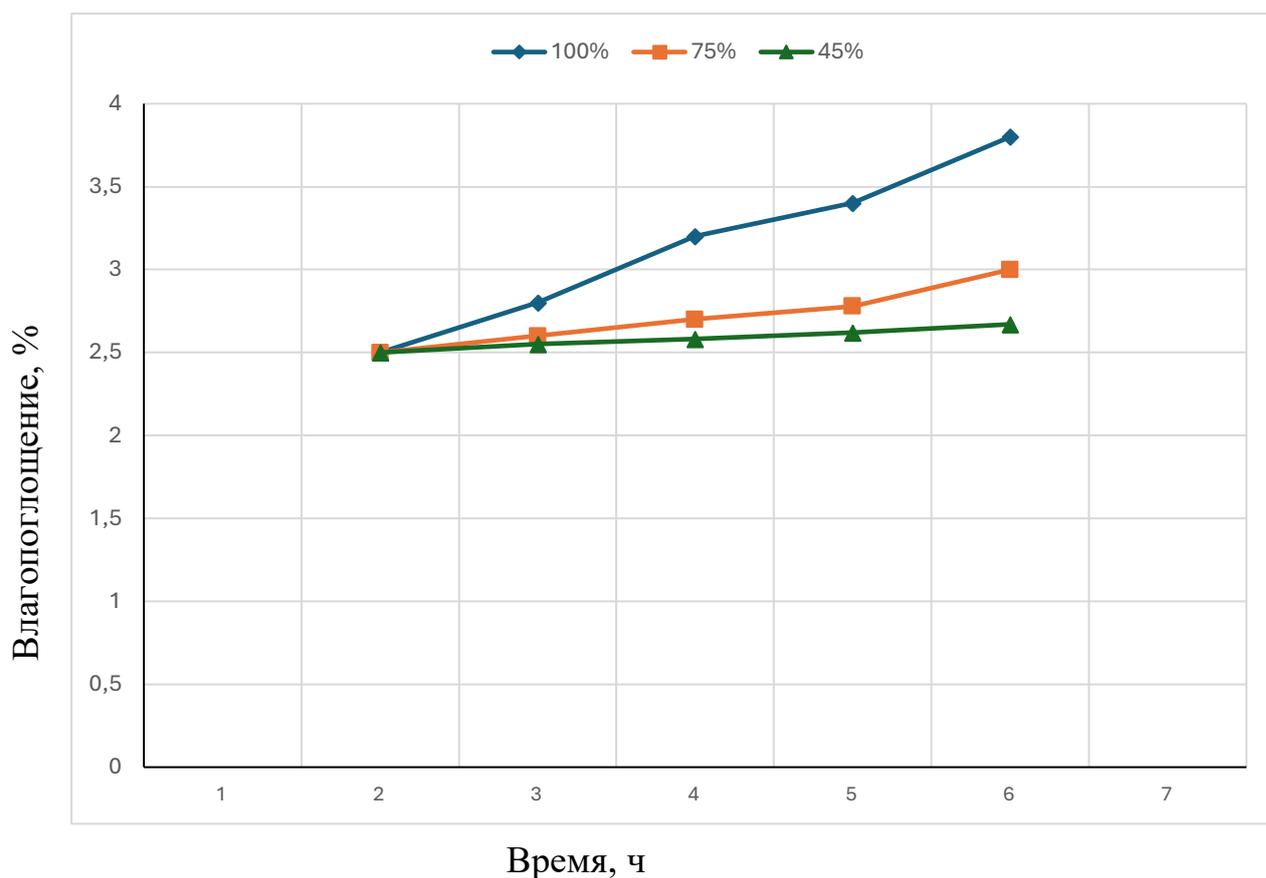


Рисунок 3.7. Зависимость влагопоглощения капсул от относительной влажности воздуха

Для изучения влагопоглощения готовые капсулы помещали в закрытом пространстве, где выдерживали при температуре 20<sup>0</sup>С постоянную относительную влажность воздуха: 100%, 75 % и 45 %. Влажность воздуха создавалась водой и насыщенными водянными растворами солей (NaCl и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Измерение содержания влаги проводили с помощью экспресс-влажмера ВТ-500 на основе торсионных весов (определяли через каждый час).

Из полученных кривых видим, что для капсул характерно явление поглощения влаги из внешней среды (которые содержат в составе растительные экстракты), однако процес проходит незначительно. Так на протяжении 6 часов их влага увеличилась до 3,8±0,01% (при 100%).

В качестве первичной упаковки возможно использование контурной ячейковой упаковки.

### ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3

1. В ходе работы проведено изучение фармакотехнологических свойств экстрактов сухих (клевера лугового и чеснока). Детально изучены форма и размер частиц экстрактов, что позволило выбрать применение вспомогательных веществ.

2. Проведено изучение экспериментальных смесей, их влияние на насыпную плотность капсульных смесей; текучесть, насыпную плотность и гранулометрический состав. Выбрано экспериментальным путем скользящие вещества.

3. В результате проведенных исследований по созданию нового препарата с растительными экстрактами выбран рациональный состав и технология получения твердых желатиновых капсул. Приведена технологическая схема производства. Проведены исследования зависимости влагопоглощения капсул от относительной влажности.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проведенный обзор литературы позволил установить причины возникновения повышенного холестерина и основные препараты для снижения уровня холестерина в крови. Изучены растения которые могут использоваться для снижения уровня холестерина. В качестве объектов исследования выбраны сухие экстракты клевера лугового и чеснока.

2. Изучены физико-химические и фармакотехнологические свойства сухих экстрактов чеснока и клевера лугового (форма и размер частиц, фракционный состав, насыпная плотность). Проведенные исследования показали, что данные экстракты имеют удовлетворительные показатели текучести и необходимо незначительное коррегирирование текучести путем добавления вспомогательных веществ.

3. Предложен и обоснован состав и технология твердых желатиновых капсул. В качестве вспомогательных веществ в состав капсульной массы введены CapsuLac® 60, Di-Cafos и стеарат кальция. Выбран оптимальный размер капсулы. По всем показателям качества капсулы соответствуют требованиям ГФУ.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Біологічна і біоорганічна хімія : підручник : у 2 кн. / Ю. І. Губський та ін. Київ : ВСВ «Медицина», 2016. Кн. 2 : Біологічна хімія . 2016. 544 с.
2. Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 4. С. 143–147.
3. 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
4. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 30.10.2023).
5. Державний реєстр сортів рослин, придатних для поширення в Україні. URL: <https://minagro.gov.ua/file-storage/reyestr-sortiv-roslin> (дата звернення: 28.10.2023).
6. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів ВНЗ фармацевт. ф-тів / І. А. Перцев та ін.; за ред. І. А. Перцева. Харків : Золоті сторінки. 2010. 600 с.
7. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України / О. І. Лукашів та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3. С. 50–54.
8. Клінічні наслідки метаболічної конкуренції ліків. Довідник лікаря-інтерніста / за ред. В. І. Вдовиченка. Львів : Сполом, 2016. 168 с.
9. Мінарченко В. М., Бутко А. Ю. Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів рослинного походження. *Фармацевтичний журнал*. 2017. №1. С. 30–36

10. Рубан О. А., Малиновська С. А., Аль-Тавайті Мурад, Мазурець С. І. Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження. *Фітотерапія*. 2012. № 2. С. 63–65.
11. Скрипчук П. М, Пічура В. І., Рибак В. В. Аспекти виробництва нішевої продукції на засадах економіки природокористування. *Збалансоване природокористування*. 2017. N 3. С. 18–26
12. Фармакогнозія : базовий підруч. для студентів ВНЗ (фармацевт. ф–тів) IV рівня акредитації / В. С. Кисличенко та ін. Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2015. 736 с.
13. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ; ред. рада: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев; ред.–упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3-тє вид., доп. Київ : Моріон, 2016. 1952 с.
14. Фітотерапія: сучасні тенденції до використання в лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку / В. А. Туманов та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2012. № 1. С. 4–11.
15. Di-cafos. *Budenheim*. URL: <http://www.pharmaceutical-technology.com/contractors/excipients/cfb/> (Date of access: 02.03.2024).
16. Asher G. N., Corbett A. H., Hawke R. L. Common Herbal Dietary Supplement-Drug Interactions. *American family physician*. 2017. Vol. 96. № 2. P. 101–107
17. PoLA/CFPiP/PCS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias for Family Physicians / M. Banach et al. *Arch. Med. Sci*. 2016. Vol. 13(1). P. 1–45. URL: ([www.umj.com.ua/uk/novyna-137823-dislipidemiya-rekomendatsiyi-providnih-svitovih-ustanov](http://www.umj.com.ua/uk/novyna-137823-dislipidemiya-rekomendatsiyi-providnih-svitovih-ustanov)) (Date of access: 02.03.2024).
18. Barchuk O. Z., Lysiuk R. M., Denys A. I. Experimental study of goat's rue (*Galega Officinalis* L.) herb and its liquid extracts. *The Pharma Innovation Journal*. 2017. № 6(11). P. 393–7.
19. Bartłomiejczyk M. A., Penson P., Banach M. Worldwide Dyslipidemia Guideline: *Curr. Cardiovasc : Risk*, 2019. 132. p. DOI: 10.1007/signal-12170-019-0597-x (Date of access: 02.04.2024).

20. CapsuLac 60. *Meggle*. URL: <http://www.meggle-pharma.com/ru/lactose/17-capsulac-60.html> (Date of access: 12.04.2024).
21. Gullapalli R. P., Mazzitelli C. L. Gelatin and Non-Gelatin Capsule Dosage Forms. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2017. Vol. 106, № 6. P. 1453–1465. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.02.006 (Date of access: 11.01.2024).
22. Gullapalli R. P., Mazzitelli C. L. Gelatin and non-gelatin capsule dosage forms. *J. Pharm. Sci.* 2017. Vol. 106, №. 6. P. 1453–1465. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.02.006 (Date of access: 11.02.2024).
23. Handbook of Pharmaceutical Excipients / ed. by R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. 6th ed. London: The Pharmaceutical Press. 2009. 917 p.
24. Indian Herbal Remedies: Rational Western Therapy, Ayurvedic and Other Traditional Usage, Botany / ed by C. P. Khare. Berlin : Springer Science & Business Media, 2011. 524 p.
25. Krychtiuk K. A., Speidl W. S. State-of-the-art lipid-lowering for secondary prevention-focus on drug therapy. *E-journal of Cardiology Practice. European Society of Cardiology*. 2020. 19(2). P. 123-28.
26. Plant sterol enriched functional food and atherosclerosis / J. Köhler et al. *Br J Pharmacol*. 2017. Vol. 174(11). P. 1281–1289. DOI: 10.1111/bph.13764. (Date of access: 11.02.2024).
27. Additive effects of plant sterols supplementation in addition to different lipid-lowering regimens / D. M Malina et. al. *J Clin Lipidol*. 2015. Vol. 9(4). P. 542–52. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.04.003 (Date of access: 21.02.2024).
28. Nema R. Anticancer Activity of Allium sativum (Bulb) Polyphenolic Compound. *Internat. J. Pharmac. Sci. Rev. and Res*. 2014. Vol. 29 (1). P. 131–134.
29. Semchenko K. V., Bysaga Ye. I. Capsules: history and modern directions of development. Medical sciences: development prospects in countries 306 of Europe at the beginning of the third millennium: Collective monograph. Riga : Izdevnieciba “Baltija Publishing”, 2018. 263 p.

30. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA / M. B. Mortensen et al. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018. Vol. 11. P. 221–230.

**ПРИЛОЖЕНИЕ**

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний фармацевтичний університет

Кафедра заводської технології ліків

Кафедра аптечної технології ліків

## СЕРТИФІКАТ

Даний сертифікат засвідчує, що

**Лаауіні Ражаа.**

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

**“ІНДУСТРІЯ 4.0: СУЧАСНІ НАПРЯМИ РОЗВИТКУ  
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ, З НАГОДИ 95-РІЧЧЯ І. М. ПЕРЦЕВА**

16 травня 2024 р., м. Харків, Україна

Проректор з науково-педагогічної  
роботи НФаУ, проф.



*Інна*  
Інна ВЛАДИМИРОВА

