

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ КАПСУЛ ІЗ СУХИМ
ЕКСТРАКТОМ СЕНИ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТФПс18(5,53)-01а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних препаратів
Марина ДЕМЧЕНКО

Керівник: доцент ЗВО кафедри технологій фармацевтичних
препаратів, к.техн.н., доц. Тетяна ПЛУГІНА

Рецензент: завідувачка кафедри біотехнології,
д.фарм.н., проф. Наталія ХОХЛЕНКОВА

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

В роботі наведено результати досліджень щодо фармако-технологічного аналізу сухого екстракта сени. Досліджено вплив допоміжних речовин на такі показники екстракту як вологопоглинання, текучість, кут природнього укусу тощо. Було проаналізовано фармацевтичний ринок України щодо наявності лікарських засобів із БАР сени. Запропоновано склад та технологію отримання капсул із вмістом сухого екстракта сени.

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 47 сторінок, містить 5 таблиць, 7 рисунків, 47 джерел літератури.

Ключові слова: Ключові слова: сени сухий екстракт, капсула, ексципієнти, ЛРС, проносний засіб.

ANNOTATION

The thesis presents the results of research on the pharmaco-technological analysis of dry senna extract. The effect of auxiliary substances on such parameters of the extract as moisture absorption, fluidity, angle of natural slope, etc. was studied. The pharmaceutical market of Ukraine was analyzed regarding the availability of medicines from BAR senia. The composition and technology of obtaining capsules containing dry extract of senna are proposed.

The work consists of the following parts: introduction, review of literature, selection of research methods, experimental part, general conclusions, list of used literary sources, total volume of work is 47 pages, contains 5 tables, 7 figures, 47 literature sources.

Key words: Key words: senna dry extract, capsule, excipients, LRS, laxative.

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ I АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД	8
1.1. Лист сени – використання в фармацевтиці	8
1.2 1.2 Капсули – лікарська форма сучасності	14
1.3 Препарати на фармацевтичному ринку України із листям сени	20
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	23
РОЗДІЛ II ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	24
2.1. Характеристика об’єктів дослідження	24
2.2. Методи дослідження	25
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	27
РОЗДІЛ III ДОСЛІДНА ЧАСТИНА	28
3.1 Дослідження показників сухого екстракта сени	28
3.2 Підходи до формування складу капсул з екстрактом сени	32
3.3 Обґрунтування технології отримання капсульної маси	34
3.4 Технологія отримання капсул з сухим екстрактом сени	37
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	42
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	43
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	44
ДОДАТКИ	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ – акціонерне товариство

БАР – біологічно активні речовини

ДФУ – Державна Фармакопея України

КМЦ - карбоксиметилцелюлоза

ЛЗ – лікарський засіб

МІК – Мінімальна інгібувальна концентрація

МКЦ – мікрокристалічна целюлоза

ПВП – полівінілпіролідон

ПрАТ – Приватне акціонерне товариство

ТОВ – товариство з обмеженою відповідальністю

ЄФ – європейська фармакопея

GMP – Good Manufacturing Practice (Належна виробнича практика)

НРМС - гіпромелоза

ВСТУП

Актуальність. Сьогодні стрімко зростає популярність фітотерапії, оскільки світове медичне співтовариство все більш усвідомлює необхідність комплексного впливу на багато ланок патологічного процесу, що може бути реалізовано за рахунок застосування саме фітопрепаратів. Як відомо, рослинні екстракти містять комбінацію активних речовин, що чинять синергічну дію.

На сьогодні Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) наголошує на тому, що для близько 75 % хворих доцільно застосовувати препарати рослинного походження; завданням медичної науки в цьому аспекті стає органічна інтеграція фітотерапії в систему охорони здоров'я.

Натепер в Україні реалізується стратегія лікарського забезпечення населення за рахунок впровадження імпортозамінних рослинних препаратів. Найбільший інтерес становлять препарати з адаптогенними, тонізуючими, імуномодулюючими, протизапальними й антиоксидантними властивостями, а також препарати, що підвищують стійкість організму до дії патогенних факторів. Слід зазначити, що незважаючи на технологічні досягнення в галузі створення нових речовин, число нових ліків з рослинної сировини, які досягли ринку, залишається невеликим.

Тому дослідження та розробка нових лікарських засобів із вмістом рослинної сировини, а саме екстракта сени, є дуже актуальним питанням для сучасної фармації.

Мета дослідження. Метою роботи стало дослідження фармакотехнологічних показників сухого екстракту сени і підбір складу допоміжних речовин для отримання капсул, що відповідатимуть вимогам ДФУ.

Для вирішення поставленої мети слід виконати наступні завдання:

1. Проаналізувати основні аспекти застосування та властивості витягів з листя сени;
2. Дослідити фармацевтичний ринок препаратів на основі сени.
3. Визначити фармакотехнологічні властивості сухого екстракта сени. Підібрати допоміжні речовини для розробки складу капсули. Представити технологію виробництва капсул в умовах промислового виробництва.

Практичне значення отриманих результатів. Під час виконання експериментальних досліджень із визначення фармакотехнологічних параметрів сени було визначено необхідність застосування допоміжних речовин. Проведений комплекс досліджень окреслив якісний та кількісний склад допоміжних речовин.

Апробація результатів дослідження і публікації. За темою кваліфікаційної роботи опубліковані тези доповіді:

Демченко М.В., Вилегжаніна А.В., Кухтенко О.С. Фармакотехнологічні дослідження сухого екстракту листя сени. *Актуальні проблеми якості, менеджменту і економіки у фармації і охороні здоров'я: матер. II міжнарод. наук.-практ. internet-конференції з міжнар. участю*, Харків, 19 січня 2024 / ред. кол.: Т.В. Крутських, О.В. Посилкіна, О.В. Літвінова, Харків : НФаУ, 2024. – С. 399-400.

Об'єкт дослідження. Сухий екстракт листя сени, допоміжні речовини, що дозволені для використання у фармацевтичній промисловості, фармацевтичний ринок України.

Предмет дослідження. Фармакотехнологічні показники сухих екстрактів та суміші для капсулювання.

Методи дослідження. Загальноприйняті методики ДФУ: методика визначення розчинності, фармакотехнологічні методики визначення показників сухих екстрактів, сумішей допоміжних речовин із екстрактом.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 47 сторінках машинописного тексту, складається із вступу, трьох розділів, висновків за розділами, загальних висновків, списку використаних джерел, переліку умовних скорочень і додатків. Список використаної літератури містить 47 джерел, у тому числі 24 латиницею. Робота містить 5 таблиць, 7 рисунків.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

1.1. Лист сени – використання в фармацевтиці

Сена александрійська, касія африканська (*Senna alexandrina*) це чагарник, що належить до сімейства бобові, зустрічається в міжтропічних зонах. Він належить до традиційної медицини деяких заморських департаментів Франції (Французька Гвіана, Гваделупа, Реюньйон).

Касія є походить з Центральної Америки і в основному зустрічається в Карибському басейні, але ця рослина також була інтродукована у багатьох тропічних країнах і на островах будь-якого континенту. Сена широко відома як свічковий кущ, з посиланням на форму його суцвіть, або кільчасте дерево через традиційне використання [25]. Однорічний або дворічний кущ з неприємним запахом, 1-4 м заввишки, віддає перевагу сонячним і вологим місцям. Листки жовтувато-зелені, широкі, з 5-14 парами листочків (5-21 × 2-13 см), дистальні часто більші і з виїмчастою верхівкою. Зигоморфні квіти яскраво-жовті й утворюють зазвичай просту прямостоячу кисть, що нагадує щільний золотистий колос або стержень. Вони містять 7 тичинок, 2 з яких значно довші, і опушену зав'язь. Плід — чотирикутний стручок розміром 10–16 × 1,5 см, крилатий по кутах, коричневий у дозрілому стані, містить численні (до 60) ромбоподібні коричневі насіння [26].

Етнофармакологічні дослідження *Senna a.* фігурують у значній кількості в опублікованих етнофармакологічних досліджень. Єдине доступне етнофармакологічне дослідження у Французькій Вест-Індії, проведене на Мартініці на 100 споживачах традиційної медицини, показало високий рівень знань і велике споживання листя цього виду в медичних цілях: це був один із 4 найбільш цитованих видів, з двома основними показаннями: шкірні висипання (подрібнене листя, місцеве застосування, 75% інформантів) і закріп (відвар, 29%). Сена тоді переважно використовувалась для травлення та

шкірних захворювань, і в цьому останньому випадку може бути інфекційна етіологія (мікоз стопи, 20%) чи ні [28].



Рис. 1 - Кущ сени

Вважалось, що відвар лікує запор, а також діабет і малярію. Настій застосовували при болях у шлунку, а настойку місцево застосовували при шкірних захворюваннях. У Тринідаді застосування проти запору вказали 4,9% опитаних споживачів лікарських рослин (265 осіб), що поставило сену на 18 місце серед більш ніж 100 рослин [30].

В Африці сена більше відома своєю дерматологічною цінністю, ніж проносним засобом. У штаті Аква-Ібом (Нігерія) листя використовують як місцево (у вигляді порошку), так і перорально (у вигляді відвару) проти шкірних захворювань.

У гвінейському дослідженні, спеціально присвяченому рослинам, які використовуються проти інфекційних захворювань у цій країні та заснованому на інтерв'ю 418 народних цілителів, сена цитувалася чотири рази (що мало, але зробило її одним із 31 найбільш цитованого виду) [10]. Два дослідження, проведені в Африці, не стосувалися шкірних захворювань: у Південно-Західній Нігерії настойка листя сени була другим найбільш цитованим засобом (42 зі 100 народних цілителів) проти цукрового діабету [26]; у

Південній Уганді було виявлено застосування для лікування передпечінкової жовтяниці [35]. Єдине вибране азіатське дослідження повідомляє про використання товченого листа проти дерматиту в суданській громаді в Індонезії [36].

Хімічні складові ефірної олії листа сени були отримані шляхом гідродистиляції та проаналізовані за допомогою ГХ/МС. Основними компонентами є ліналоол (23,0%), борнеол (8,6%), пентадеканал (9,3%) і α -терпінеол (5,9%) [40].

Основними зареєстрованими сполуками є флавоноїди і антрахінони. Повідомлялося про 10-гідроксіантрахінон, аларон, але він здається нестабільним, оскільки легко окислюється у відповідний антрахінон, який не був описаний у сени. Окрім звичайних стероїдних сполук, виділено декілька мінорних сполук: 2,6-диметоксибензохінон, дальбергін, 2,3,7-три-О-метилелагінова кислота, торакризон, п-гідроксибензойна кислота, аденін і касіаксантон. Хоча присутність сеннозидів вірогідна і була підтверджена хроматографічними даними в листі [39, 42] і за допомогою ELISA, формальних характеристик специфічних сполук цього типу у цього виду немає. Кемпферол і кемпферол-3-О-гентіобіозид були також виявлені в листках сени. Схоже, що остання сполука присутня у свіжому листі, але не присутня у висушеному листі, можливо, через ферментативну деградацію [23]. Такі зміни в складі заслуговують на увагу, оскільки вони можуть пояснити деякі розбіжності в біологічних аналізах.

Антисептична активність була найбільш широко вивченим аспектом сени. Основними критеріями, які використовувалися для відбору представлених тут результатів, були їх відповідність здоров'ю людини та визначення мінімальної інгібуючої/бактерицидної концентрації. Немає згоди щодо рівня прийнятності рослин порівняно зі стандартами; тому деякі автори вважають активність лише порівнянною з активністю антибіотиків, тоді як інші вважають навіть вищі значення.

Було припущено, що значення МІК 100–200 мкг/мл є справедливим для рослинного матеріалу [45]. Такі значення не були досягнуті з екстрактами сени: найкращі результати були досягнуті з 95% спиртовими екстрактами проти *Propionibacterium acnes* (625 мкг/мл) [43] і *Cryptococcus neoformans* (500 мкг/мл) [25] і з водним екстрактом проти *Candida albicans* (390 мкг/мл) [45]. 90% метанольний екстракт і деякі частково очищені фракції мали відповідні середні значення МІС/МВС 500/1000 мкг/мл і 100/500 мкг/мл на бактеріях Gram+ (*Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*; МІС тетрацикліну= 5 мкг). /мл), тоді як вони були неактивними (МІС > 1000 мкг/мл) на грам- бактерії.

Ця низька ефективність *in vitro* та вузький спектр дії схиляють до спростування гіпотези про антисептичний механізм, що пояснює традиційне використання при шкірних захворюваннях.

Вже відомо, що алое-емодін є найактивнішим похідним антрахінону з сени проти деяких дерматофітних грибів: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* і *Epidermophyton floccosum* [24]. Дослідження, проведене на людях, показало переваги соку листя сени проти *pityriasis versicolor* (*Malassezia furfur*), що є цікавим, хоча результати не повністю деталізовані, а методологія не відповідає правилам строгих клінічних досліджень [28]. Іншим цікавим аналізом було вимірювання епітелізації в ранах, інфікованих *S. aureus* або *Pseudomonas aeruginosa* у кроликів, після обробки кількома мазями, виготовленими з 85% етанольного екстракту листя. Це, як правило, демонструвало реальний ефект (з 58,8, 79,0 і 88,9% зменшенням площі поверхні рани за 7, 14, 21 день, відповідно, для мазі сени PEG у тварин, інокульованих *S. aureus*, тоді як лише мазь PEG давала 57,1% зменшення площі рани за 21 день), хоча ці мазі все ще були набагато менш активними, ніж 0,2% нітрофуразонова мазь (98,8% зменшення площі поверхні рани за 14 днів) [27].

Аналіз на противірусну активність не дав кращих результатів: метанольний екстракт листя не був активним щодо *Herpes simplex* типу 1 або

поліовірусу типу 2 [35]; водний і 80% етанольний екстракти надземних частин забезпечували низьке інгібування зворотної транскриптази ВІЛ 1 типу [58].

Було виявлено, що екстракт листя має слабку дію на *Entamoeba histolytica*, з $IC_{50}=434$ мкг/мл після 48-годинної експозиції порівняно з $IC_{50}=46$ мкг/мл для метронідазолу [36]. 90% екстракт кореня мав IC_{50} 23 мкг/мл (сурамін: 10 нг/мл) на *Trypanosoma brucei rhodesiense* [29]. Скринінг рослинних екстрактів на *Plasmodium falciparum* дав невтішні результати для сени, що стосується традиційного використання проти малярії: IC_{50} N5 мкг/мл (екстракт кореня, хлорохін 0,064 мкг/мл; екстракт листя був менш активним) [34].] і N50 мкг/мл (екстракт листя, хлорохін 0,1 мкг/мл) [32]. Подібним чином водний екстракт листя під час скринінгу не був виявлений як ефективний засіб проти міазу, викликаного *Chrysomya megacephala* [25].

Проносна дія Відомо, що антрахінони мають стимулюючі проносні властивості та присутні в різних препаратах, що використовуються в Європі проти запорів (сена, ревіль, алое, вільха, крушина). Тим не менш, було зазначено, що загальна кількість похідних антрахінону не обов'язково корелювала з проносною активністю [52].

Фармакологічна оцінка на щурах показала, що сена має проносну дію до 200 мг/кг (настій листя в обох випадках). У плацебо-контрольованому багатоцентровому дослідженні сена була протестована проти солей магнію. 80 пацієнтів були рандомізовані на три групи, і кожна отримала сліпу одноразову дозу лікування, 120 мл гарячої води (плацебо), 8 г $MgSO_4$ + 1,2 г $MgCO_3$ у гарячій воді (препарат порівняння) або 3–6 г настойки листя сени, що відповідає 40 мг похідних гідроксиантрацену, в окропі. Лікування було визнано успішним (пацієнт випорожнюється протягом 24 годин) у 83% групи із прийомом сени (n=24), 86% у контрольній групі (n=28) і 18% у групі плацебо (n=28). Рівень задоволеності пацієнтів склав 66,7%, 67,8% і 35,7% відповідно. Незважаючи на те, що деякі моменти щодо методології цього випробування можуть бути піддані сумніву та в основному порушені самими авторами (кількість пацієнтів, їхній фізичний стан, відсутність подвійної сліпої

системи), це дослідження призводить до висновку, що сена має послаблюючу дію, що відповідає її хімічному складу [54].

Оральна ЛД₅₀ на мишах для настоянки свіжого листа (рослинний матеріал/розчинник = 1/10, м/об; 57,3% вміст етанолу) становила 1459,3 мг/кг, а його ЛК₅₀ на личинках соляної креветки (*Artemia salina*) становила 7,7 мкг/мл. Кілька інших поширених видів були протестовані в тих самих аналізах, але порівняння було складним через різні концентрації алкоголю та способи приготування, які не відповідають звичайним методам, передбаченим Європейською фармакопеєю. Проте можна відзначити, що обидва значення були вищими, ніж, наприклад, для *Алое віра* (L.) *Burm.*, *Citrus aurantium* L. і *Plantago major* L. [36]. У разі одноразового введення людям не було згадано жодних особливих побічних ефектів [38].

Взаємодія з лікарськими засобами. Водний екстракт листа продемонстрував помітну інгібіторну дію на важливі цитохроми P450s [39], що вказує на те, що він може перешкоджати метаболізму інших ліків, посилюючи їх корисні або побічні ефекти.

Порівняння наявних даних про традиційне використання виду рослин і опублікованих результатів, що підтверджують (або ні) це використання, є важливим для встановлення точно перевірених даних і визначення ще не досліджених сфер інтересу. З двох основних способів використання сени одне здається беззаперечно доведеним: його використання проти запорів. Це підтверджують як дійсні результати, так і хімічні докази: похідні антрахінону є класом натуральних продуктів, стимулююча проносна дія яких була чітко охарактеризована. Для іншого найбільш цитованого застосування, лікування шкірних захворювань, здається, що існує більше розбіжностей між загальноприйнятими знаннями та науковими висновками. Слід зазначити, що небагато документів підтверджують антимікробну активність, яка приписується цьому виду, і лише невелика кількість видів бактерій або грибів чутливі до його впливу, факти, які не свідчать про те, що мазь широкого спектру дії проти дерматологічних інфекцій.

Токсикологічний профіль рослини не дуже дивний і не сильно відрізняється від близькоспоріднених видів [42,43]. Звичайне пероральне застосування як проносного, тобто як нормалізованого екстракту, протягом короткого періоду часу та лише у випадку резистентності до більш м'яких проносних засобів (таких як подорожник) або до дієти, збагаченої клітковиною, не повинно призводити до серйозних побічних ефектів. Однак не слід заохочувати тривале споживання, наприклад, проти діабету, якщо доступна звичайна терапія, через можливі побічні ефекти та взаємодію з ліками.

1.2 Капсули – лікарська форма сучасності

Капсули є альтернативою таблеткам для пероральної доставки терапевтичних сполук. Однією з переваг капсул перед таблетками є їх здатність доставляти не лише тверді речовини, але також неводні рідини та напівтверді речовини у вигляді стандартної дози твердої лікарської форми. Оболонковий компонент є обов'язковою частиною капсульних лікарських форм. Оболонки капсул, доступні у вигляді твердих або м'яких оболонок, складаються з желатину або нежелатинового полімерного матеріалу, такого як гіпромелоза та крохмаль, води та з нелетким пластифікатором або без нього. Оболонки капсул також можуть бути складені так, щоб модифікувати вивільнення їх вмісту, що наповнюється, у шлунково-кишковому тракті залежно від місця.

Капсульні лікарські форми широко використовуються для капсулювання порошків, гранул, гранул, рідин і напівтвердих речовин. Капсули можуть бути капсулами з м'якою оболонкою (м'які гелі), які зазвичай використовуються для інкапсуляції неводних рідких і напівтвердих композицій, або капсулами з твердою оболонкою, які використовуються для інкапсуляції як твердих, так і неводних композицій. М'які оболонки капсул зазвичай є виготовлені з желатину або нежелатинового полімерного матеріалу, води, нелеткого пластифікатора(ів) та інших незначних добавок, таких як

речовини, що зменшують освітлення та барвники. Оболонки твердих капсул, на відміну від м'яких, не містять нелеткого пластифікатора. Оболонки м'яких і твердих капсул також можуть бути розроблені таким чином, щоб затримати вивільнення їхнього вмісту, поки капсули не пройдуть через шлунково-кишковий тракт (шлунково-кишковий тракт) (кишкове вивільнення), або націлити вивільнення на певну ділянку капсул. GIT (спеціальний випуск для сайту). Альтернативно, оболонки капсули також можна використовувати для наповнення матеріалів для забезпечення характеристик негайного або модифікованого вивільнення. Желатин використовувався переважно як плівкоутворювач як для твердих, так і для м'яких капсул. Останніми роками було розроблено кілька нежелатинових полімерів для часткової або всієї заміни желатину у виробництві оболонок капсул або для зміни властивостей оболонок капсул.

Виробничий процес для виробництва м'яких желатинових капсул — це процес з ротаційним штампом, у якому розплавлена маса складу желатинової оболонки при 57-60°C подається з резервуара на два окремих обертових охолоджувальних барабана для формування двох розташованих на відстані плоских стрічок желатину в напіврозплавленому стані. Ці плоскі стрічки витягуються з охолоджуючих барабанів і подаються навколо роликів, які їх змащують, як правило, фракціонованою кокосовою олією, а потім з'єднують під збіжним кутом у зоні затиску пари роликів матриць, які містять протилежні порожнини матриці.

Наповнювальна композиція, яка підлягає капсулюванню, тече з власного резервуара через трубку під дією сили тяжіння, подається в об'ємний насос. Точно відміряні об'єми наповнювальної рецептури вводять із розігрітого клину (~ 35°C – 40°C) у простір між желатиновими стрічками під час їх проходження між порожнинами на прес-формах. Коли стрічки зустрічаються на краю протилежних порожнин матриці, нижні губи порожнин спочатку з'єднуються, утворюючи так званий «нижній шов». Потім наповнювальна композиція точно вводиться в напівформовані м'які желатинові капсули.

Потім половинки м'якої желатинової капсули з'єднуються разом (утворюючи «верхній шов») шляхом застосування тепла (за допомогою нагрітого клина) і тиску (за допомогою штампів).

М'які желатинові капсули, розрізані навколо кожної порожнини матриці, викидаються під час безперервного обертання матриці та переносяться конвеєром у барабанну сушильну машину. Після того, як м'які желатинові капсули виходять із барабанної сушарки, їх розкладають на неглибокі лотки та сушать далі в сушильному тунелі, який підтримується при 21-24°C і 20-30% відносної вологості.

Порожні оболонки твердих капсул різного об'єму виробляються окремо та постачаються готовими для капсулювання складів наповнення. Процес виготовлення оболонок твердих капсул — це процес формування зануренням, під час якого набір формувальних штифтів занурюють у водний розчин плівкоутворюючого полімеру (желатину або гіпромелози [НРМС]) з іншими добавками, такими як гелеутворювач і промотор желеутворення (у випадку капсул НРМС), замутнювач і барвники, підтримувані при 48-55°C. Формувальні штифти з прилиплем розчином виймають і сушать при 25-35°C для формування оболонок капсули (корпуса або кришки). Висушені частини корпусу та кришки оболонок капсули розрізають до відповідного розміру та об'єднують у пари для формування порожніх твердих оболонок капсули.

Тіла твердих оболонок капсули послідовно заповнюються, закриваються кришками та запечатуються. На відміну від м'яких капсул, які є цільними, повністю заповненими та герметично закритими, заповнені тверді капсули з двох частин мають значний простір усередині. Наявність вільного простору всередині твердої капсули може поставити під загрозу елегантність продукту з прозорою оболонкою та окислювальну стабільність інкапсульованої сполуки. Втрата заповнюваного об'єму в твердій капсулі через вільний простір може також призвести до відносно більшого розміру капсули порівняно з розміром м'якої капсули, яка містить подібний об'єм заповнення. Важливою частиною виробництва твердих капсул, наповнених рідиною, є здатність

ефективно закривати капсули після інкапсуляції. Два найпоширеніші методи – це пов’язування полімерним розчином (наприклад, желатиновий розчин для зв’язування твердих желатинових капсул) і запечатування за допомогою водно-спиртового розчину.

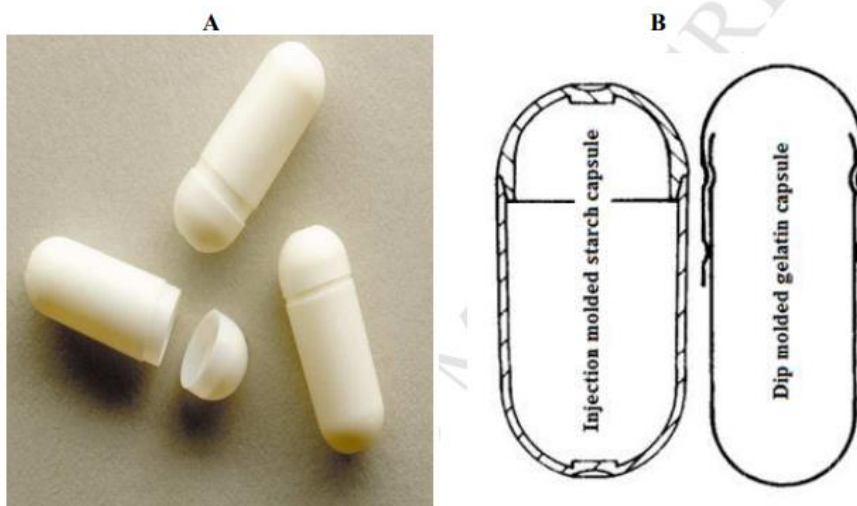


Рис. 1.2 – Тверда желатинова капсула

Обв’язування твердих капсул – це процес, у якому капсули спочатку випрямляються, а потім пропускаються один раз або двічі над верхньою частиною обертового колеса з нижньою частиною, зануреною у ванну з полімерним розчином, що підтримується при оптимальній в’язкості та температурі. Кількість полімерного розчину набирається обертовим колесом з ванни і наноситься на місце з’єднання кришки і корпусу капсул. Потім капсули проходять процес сушіння.

У процесі запечатування капсул кожна капсула окремо розбризкується мікрокількістю водно-спиртової рідини для запечатування на місці з’єднання кришки та корпусу капсули з подальшим висушуванням шляхом обережного перекидання капсул у барабані, що обертається. Для ефективного процесу запечатування важливо, щоб наповнювач не проникав у зону між корпусом і кришкою перед операцією запечатування. Проблеми, що виникають через витік твердих капсул, можна подолати, підтримуючи наповнюваний склад у рідкій формі під час етапу наповнення, який згодом застигає. Цього можна

досягти за допомогою тиксотропної композиції, яка залишається рідкою під час зсуву (розрідження при зсуві), або напівтвердої композиції, яка залишається рідкою при нагріванні (гарячий розплав або терморозм'якшення) під час процесу наповнення капсули. У випадку наповнювачів гарячим розплавом необхідно дослідити вплив температури плавлення та часу витримки при цій температурі на можливість утворення альдегідних домішок і термічну стабільність сполук. Швидкість охолодження також може впливати на структуру певних допоміжних речовин, що, у свою чергу, може змінювати характеристики вивільнення ліків із самої матриці.

До початку 1980-х років м'які желатинові капсули традиційно використовували для інкапсуляції неводних рідких і напівтвердих композицій, тоді як тверді желатинові капсули використовували для інкапсуляції порошків і гранул. Пізніше тверді капсули були розроблені як альтернатива м'яким желатиновим капсулам для інкапсуляції неводних рідин і напівтвердих речовин.

Оболонки твердих капсул для наповнення рідинами та напівтвердими речовинами ідентичні за складом тим, які використовуються для наповнення порошків і пелети. Ліпофільні носії, такі як довголанцюгові вільні жирні кислоти та їх ефіри, сумісні як з м'якими, так і з твердими капсулами. Гідрофільні носії для композицій для наповнення м'яких желатинових капсул включають поліетиленгліколі з молекулярною масою 400-600 і меншу кількість пропіленгліколю, гліцерину та води. Використання пропіленгліколю, гліцерину, води та поліетиленгліколів з низькою молекулярною масою (молекулярна маса ≤ 300) у наповнювачах обмежено через їхню здатність дифундувати всередину оболонки і таким чином діяти як пластифікатори желатину. Гідрофільні наповнювачі. мають спорідненість з водою та гліцерином, які використовуються у складі оболонки як пластифікатори, що призводить до міграції цих компонентів оболонки в наповнювач. Міграція пластифікатора з оболонки в наповнювач м'якої желатинової капсули може призвести до зниження еластичності та збільшення крихкості оболонки

незабаром після виробництва або зберігання, особливо під впливом низьких температур. Міграція води може призвести до фізична та хімічна нестабільність м'яких желатинових капсул, що містять розчинені сполуки, які схильні до осадження та гідролітичного розкладання під дією води.

Поліетиленгліколь та ліпідні наповнювачі за своєю суттю схильні до автоокислення в присутності повітря, вологи, тепла та світла та утворюють реакційноздатні перокси, альдегіди (тобто формальдегід і ацетальдегід) і карбонові кислоти (тобто мурашину кислоту та оцтову кислоту). Відомо, що ці реактивні домішки викликають фізичну та хімічну нестабільність у капсульних продуктах.

Оболонки твердих желатинових капсул сумісні з поліетиленгліколями з молекулярною масою вище 4000.

Поліетиленгліколі з молекулярною масою ≤ 4000 завдяки своїй гідрофільності можуть витягувати воду з матеріалу оболонки, що призводить до підвищеної крихкості оболонки незабаром після виробництва або на зберігання. Відомо, що використання води, гліцерину, сорбіту та пропіленгліколю в наповнювальних композиціях несумісне з твердими желатиновими оболонками капсул у низьких концентраціях 5%. Важливо підтримувати видимий рН наповнювальної композиції між 2,5 і 7,5 для збереження структурної цілісності оболонки желатинової капсули протягом терміну придатності. При значеннях рН поза цим діапазоном желатин гідролізується, що спричиняє витік вмісту наповнення капсули та злипання капсул. Желатинові оболонки, що містять інкапсульовані кислі солі, мінеральні кислоти та органічні кислоти, також можуть піддаватися потенційному ризику гідролізу желатину через міграція цих сполук в оболонку. Використання етилового спирту, зазвичай використововуваного співрозчинника в самоемульгуючих наповнювачах, обмежене через його здатність швидко дифундувати крізь оболонку капсули. Втрата етилового спирту з самоемульгуючих наповнювачів може мати значний негативний

вплив на розчинність розчиненої сполуки та продуктивність композиції *in vitro* та *in vivo*.

1.3 Препарати на фармацевтичному ринку України із листям сени

Нами було проаналізовано фармацевтичний ринок лікарських препаратів із вмістом БАР сени. Для цього використовували дані Державного реєстру лікарських засобів та Компендіуму за 2023 рік [10, 12]. Результати наведено в таблиці 1.1. Визначено частку фірм-виробників на українському ринку.

Таблиця 1.1

Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів із БАР сени

№ п/п	Назва/форма випуску (лікарська форма, сила дії (дозування), упаковка	Склад діючих речовин	Виробник	Заявник
1	РЕГУЛАКС® кубики фруктові по 1 кубику в алюмінієвій фользі, по 6 кубиків у картонній коробці	1 кубик містить 0,71 г листя сени (<i>sennae folium</i>) та 0,3 г плодів сени (<i>sennae fructus</i>) (відповідає 30 мг похідних гідроксіантрацену, у перерахуванні на сенозид В)	Кревель Мойзельбах ГмбХ, Німеччина	Кревель Мойзельбах ГмбХ, Німеччина
2	СЕНАДЕКСИН таблетки по 70 мг; по 10 таблеток у блістерах; по 10 таблеток у блістері; по 10 блістерів у пачці	1 таблетка містить суми екстракту листа сени (сенозидів кальцію А і В) у перерахуванні на 20 % вміст сенозидів кальцію А і В – 70 мг	АТ "Лубнифарм", Україна	АТ "Лубнифарм", Україна
3	СЕНАДЕКСИН-ЗДОРОВ'Я таблетки по 70 мг, по 10 таблеток у блістері; по 10 таблеток у блістері, по 1 або по 2 або по 10 блістерів у картонній коробці	1 таблетка містить кальцію сенозидів А і В 20 % (Сени олександрійської листя (<i>Sennae alexandria folium</i>) екстракту сухого (5:1) (екстрагент: метанол)) 70 мг	Товариство з обмеженою відповідальністю "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна	Товариство з обмеженою відповідальністю "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна

4	СЕНАДЕКСИН-ФОРТЕ таблетки по 140 мг, по 10 таблеток у блістері; по 2 або 10 блістерів у пачці; по 10 таблеток у блістері	1 таблетка містить суми екстракту листя сени (сенозидів кальцію А і В) у перерахуванні на 20 % вміст сенозидів кальцію А і В 140 мг	АТ "Лубнифарм", Україна	АТ "Лубнифарм", Україна
5	СЕНИ ЛИСТЯ ТА ПЛОДИ листя та плоди (субстанція) у мішках, тюках, кіпах для виробництва нестерильних лікарських форм	сени листя та плоди (Sennae folia cum fructus) - не менше 2,2 % гідроксиантраценових глікозидів, в перерахуванні на сенозид В та суху сировину	ПрАТ "Ліктрави", Україна	ПрАТ "Ліктрави", Україна
6	СЕНИ ЛИСТЯ ТА ПЛОДИ листя та плоди по 50 г у пачках з внутрішнім пакетом; по 2,0 г у фільтр-пакеті; по 20 фільтр-пакетів у пачці або у пачці з внутрішнім пакетом; по 2,0 г у фільтр-пакеті в індивідуальному пакетику; по 20 фільтр-пакетів у пачці	1 пачка містить: сени листя та плодів – 50 г; 1 фільтр-пакет містить: сени листя та плодів – 2 г	ПрАТ "Ліктрави", Україна	ПрАТ "Ліктрави", Україна
7	СЕНИ ЛИСТЯ ТА ПЛОДИ листя та плоди різано-пресовані по 100 г, 200 г у пачках з внутрішнім пакетом	1 пачка містить: сени листя та плодів (Sennae folia cum fructus) 100 г; 1 пачка містить: сени листя та плодів (Sennae folia cum fructus) 200 г.	ПрАТ "Ліктрави", Україна	ПрАТ "Ліктрави", Україна
8	СЕНИ ЛИСТЯ листя (субстанція) у мішках, тюках, кіпах для виробництва нестерильних лікарських форм	сени листя (Sennae folia) з вмістом суми англіконів антраценового ряду в перерахунку на хризофанову кислоту та суху сировину не менше 1,35 %	Компанія "Орчид Інтернейшнл", Індія	ПрАТ "Ліктрави", Україна

9	СЕНИ ЛИСТЯ листя (субстанція) у пакетах поліпропіленових для фармацевтичного застосування	сени листя (Senna folium) містить не менше 2,5 % гідроксіантраценових глікозидів, у перерахунку на сенозид В і суху сировину	Юнікорн Натурал Продактс Лімітед, Індія	ТОВ "Сумифітофармація", Україна
10	СЕНИ ЛИСТЯ листя по 100 г у пачці з внутрішнім пакетом	1 пакет містить сени листя (Sennae folium) 100,0 г	ТОВ "Тернофарм", Україна	ТОВ "Тернофарм", Україна
11	СЕНИ ЛИСТЯ листя по 50 г або по 100 г у пачці з внутрішнім пакетом; по 2 г у фільтр- пакеті; по 10 або по 20 фільтр-пакетів у пачці	1 пачка містить листя сени 50 г або 100 г; 1 фільтр-пакет містить листя сени 2 г	ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола", Україна	ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола", Україна
12	СЕНИ ЛИСТЯ листя по 50 г, 100 г у пачках із внутрішнім пакетом, по 2 г у фільтр-пакеті; по 20 фільтр-пакетів у пачці з картону	1 пачка містить сени листя (sennae folium) 50 г або 100 г; 1 фільтр-пакет містить сени листя (sennae folium) 2 г	АТ "Лубнифарм", Україна	АТ "Лубнифарм", Україна

Згідно отриманим даним в таблиці 1.1 значна кількість лікарських засобів, що реалізуються на фармацевтичному ринку України є вітчизняними. Винятком є препарат «Регулакс» (Німеччина).

На фармацевтичному ринку серед лікарських засобів не зареєстровано жодних капсул. В той же час, дієтичні добавки, які в значному обсязі представлені на ринку мають в своєму асортименті капсули із сеною. Розробка саме лікарського засобу у вигляді капсул дозволить виробнику більш впевнено почуватися на фармацевтичному ринку.

Слід відмітити значну кількість зареєстрованих субстанції сени, що вказує на затребуваність цієї сировини для виробництва як дієтичних добавок так і лікарських засобів.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Проаналізовано світовий досвід застосування сени в якості лікарського засобу.
2. Визначено основні аспекти виробництва капсул.
3. Досліджено фармацевтичний ринок лікарських засобів України щодо виробництва препаратів із вмістом БАР сени.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Характеристика об'єктів дослідження

ЕКСТРАКТ ЛИСТЯ СЕНИ (*Sénna alexandrina*)

Екстракт придбано в компанії «Віларус», м. Ладижин.

Препарати із листя сени містять антраглікозиди, органічні кислоти (пальмітинову, лінолеву, стеаринову та ін)., Глікозиди, алкалоїди, стерини, смолисті речовини.

Сена надає послаблюючу, жовчогінну, гепатопротекторну дію. Допускається короточасний прийом екстракту сени при захворюваннях печінки, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів для покращення жовчовиділення (До одного місяця прийому).

Екстракт стимулює роботу кишечника, внаслідок чого його м'язи проштовхують калові маси. Стінки кишечника скорочуються під впливом цього засобу, внаслідок чого настає дефекація. Стілець пом'якшується, дозволяючи товстій кишці поглинути воду. Цей засіб допомагає навіть при важких випадках запору. На відміну від інших проносних сена зазвичай не викликає больових відчуттів в животі. Діє м'яко, підвищує моторну функцію переважно товстого кишечника. Препарати сени не порушують всмоктування в тонких кишках і не перешкоджають їх нормальній функції.

Сена дуже ефективна для загоєння анальних ран і лікування геморою. Вона знімає набряки і сприяє швидкому загоєнню. При анальній тріщині застосування засобів на основі цієї рослини теж дуже корисно, так як вони пом'якшують стілець, і полегшують процес дефекації. Таке дію пов'язано з тим, що після перорального прийому речовини потрапляють у кишечник і розщеплюють цукру.

Екстракт сени визнаний ефективним засобом при печії, нудоті, газоутворення, а також здутті живота і отрижках, пов'язаних з диспепсією.

Сена в поєднанні з такими екстрактами як фенхель, імбир, м'ята може зменшити накопичення газів у шлунку завдяки своєму проносного ефекту.

Екстракт сени допомагає і тим, хто дотримується дієти і правильного харчування. М'яко очищає організм і кишечник від шлаків. Це пояснюється тим, що листя сени діють не тільки як проносне, але і проводять очищення організму від застарілих калових мас і токсинів.

В Додатку Б наведено сертифікат якості на субстанцію «Екстракт сени».

2.2. Методи дослідження

При виконанні роботи були використані сучасні фармакотехнологічні методи досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати зразки як вихідних речовин, так і лікарських форм .

Зважування здійснювали на лабораторних електронних вагах «Certus - 300» фірми KODA (Україна), діапазон зважування 0,1 – 300 г, дискретність зважування 0,005 г. Ваги LGCN-3075, фірми JADEVER Scale Co., Ltd (Тайвань) діапазон зважування 0,05 – 750 г, дискретність зважування 0,1 г.

Визначення розчинності екстрактів виконували відповідно до рекомендацій ДФУ 2 вид., п. 1.4. Розчинність оцінювали візуально.

При виконанні досліджень із розробки складу капсул були використані методики ДФУ 2.1, а саме:

2.9.12. Ситовий аналіз, ст. 422.

2.9.16. Плинність, ст. 425.

2.9.34. Насипна густина та густина після усадки порошків, ст. 473.

2.9.35. Подрібненість порошків, ст. 476.

2.9.36. Плинність порошків, ст.477.

2.9.37. Оптична мікроскопія, ст. 481.

2.9.38. Визначення гранулометричного складу аналітичним просіюванням, ст. 483.

Методика мікроскопічних досліджень. Для дослідження мікроскопії

сухих екстрактів використовували мікроскоп Люмам Р1, оснащений цифровою окулярною камерою DMC 300 та програмним забезпеченням ScopePhoto. Для перегляду досліджуваних зразків використовували об'єктив із 20-кратним збільшенням та проміжним збільшенням в 1,6 разу. Зразки переглядали в світлі від галогенової лампи. Мікрофотографії отримували за допомогою програмного забезпечення ScopePhoto. Використовували автоматичні настройки балансу кольору та яскравості. На мікрофотографії наносили шкалу порівняння (10 і 50 мкм) за допомогою калібрувальної системи.

Вплив допоміжних речовин при розробці складу капсул оцінювали за показниками розпадання, розчинення та механічної стійкості. Методики наведені в ДФУ 2.1:

2.9.1. Розпадання таблеток і капсул, ст. 395.

2.9.3. Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм, ст. 399.

Статистична обробка результатів експериментальних досліджень. Статистичну обробку результатів досліджень проводили за методикою, наведеною в розділі «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту» ДФУ 2.1, п. 5.3 N1, ст. 881) [7, 8, 9].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Наведено характеристику екстракту сени, який буде використаний при роботі із визначення складу капсул.
2. Визначено методи досліджень, необхідні розробки складу капсул.

РОЗДІЛ III

ДОСЛІДНА ЧАСТИНА

Капсули відносяться до твердих лікарських форм, яким притаманна технологія, що супроводжується додаванням допоміжних речовин. Допоміжні речовини додаються для покращення як фармако-технологічних, так і біофармацевтичних властивостей. Якісний та кількісний склад допоміжних речовин визначається за допомогою проведення ряду експериментальних досліджень [21].

3.1 Дослідження показників сухого екстракта сени

В своїй більшості фармако-технологічні властивості порошків характеризуються їх фізико-хімічними показниками (структура, вологовміст, форма тощо). [21].

З метою визначення структури та форми екстракта сени було досліджено кристалографічні характеристики діючої субстанції. Застосовували метод світлооптичної мікроскопії, використовуючи систему візуального аналізу препаратів. Зображення виводили на монітор комп'ютера з мікроскопу за допомогою камери Sony CCD-IRIS. Для дослідження брали сухий екстракт, просіяний крізь сито з розміром отворів 1 мм. Також було сфотографовано зовнішній вигляд екстракту сени. Результати спостережень наведено на рисунках 3.1- 3.2.



Рис. 3.1 – Зовнішній вигляд екстракта сени

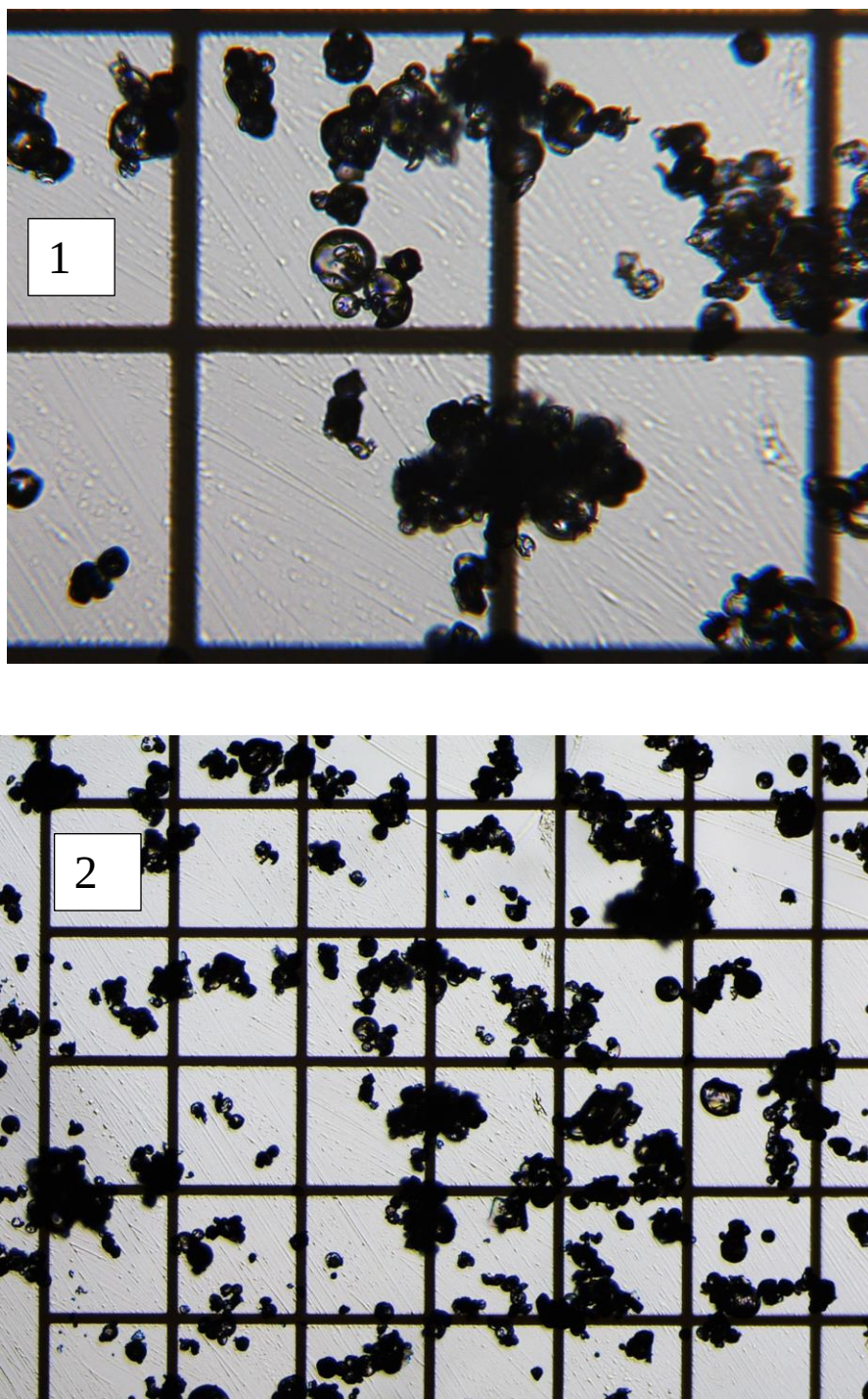


Рис. 3.2. Сухий екстракт сени. 1. Збільшення у 300 разів, 2 – Збільшення у 100 разів (наведена сітка має розміри 200*200 мкм)

Згідно проведеним дослідженням можна стверджувати, що екстракт сени є полідисперсний порошок. Поверхня частинок ребриста. Ця форма порошку через свою структуру матиме незадовільну текучість.

Зовнішній вигляд – екстракт має тенденції до комкування, що може бути

пов'язано із значним вологопоглинанням та структурою часток порошку.

З огляду на дані можна стверджувати про необхідність додавання допоміжних речовин, що будуть направлені на покращення текучості та зменшення вологопоглинання.

Згідно фармако-технологічних методик ДФУ було досліджено наступні показники екстракта: текучість, кут природного укосу, насипна густина, насипний об'єм, вологовміст та водопоглинання. Результати дослідження наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Фармако-технологічні показники сухого екстракту сени

Показник	Параметри
Вологовміст, %	$6,08 \pm 0,15$
Вологопоглинання при 90 % відн. вол., %	$10,68 \pm 0,19$
Текучість, с/100 г	25,35
Кут природного відкосу, град.	47
Насипний об'єм до усадки, мл	$18,96 \pm 0,18$
Насипний об'єм після усадки, V_{10} , мл	$16,45 \pm 0,17$
Насипний об'єм після усадки, V_{500} , мл	$15,38 \pm 0,15$
Насипний об'єм після усадки, V_{1250} , мл	$14,88 \pm 0,21$
Насипна густина до усадки, m/V_0 , г/мл	$0,949 \pm 0,017$
Насипна густина після усадки, m/V_{500} , г/мл	$1,170 \pm 0,015$
Насипна густина після усадки, m/V_{1250} , г/мл	$1,209 \pm 0,021$

Згідно даних таблиці 3.1 екстракт має погану текучість, високе значення кута природного укосу, а також низькі вологосорбційні властивості.

Значна різниця в параметрах насипного об'єму та насипної густини після усадки залежно від зіскоків циліндра вказує на здатність порошку до грудкування з утворенням досить стійких до руйнування систем, що небажано в технологічному процесі капсулюваних лікарських форм, бо може призвести

до нерівномірності дозування.

Вивчення адсорбції води повітря зразками сухого екстракту показало, що при експозиції в ексикаторі з 90 % відносною вологістю протягом 6 год спостерігалось збільшення маси речовини (рис. 3.3), тобто екстракт належить до гігроскопічних речовин.

Проведені дослідження з вивчення кристалографічних і технологічних властивостей свідчать про необхідність застосування допоміжних речовин, які б зменшували грудкування препарату та підвищували його плинність у виробництві капсульованих лікарських форм.

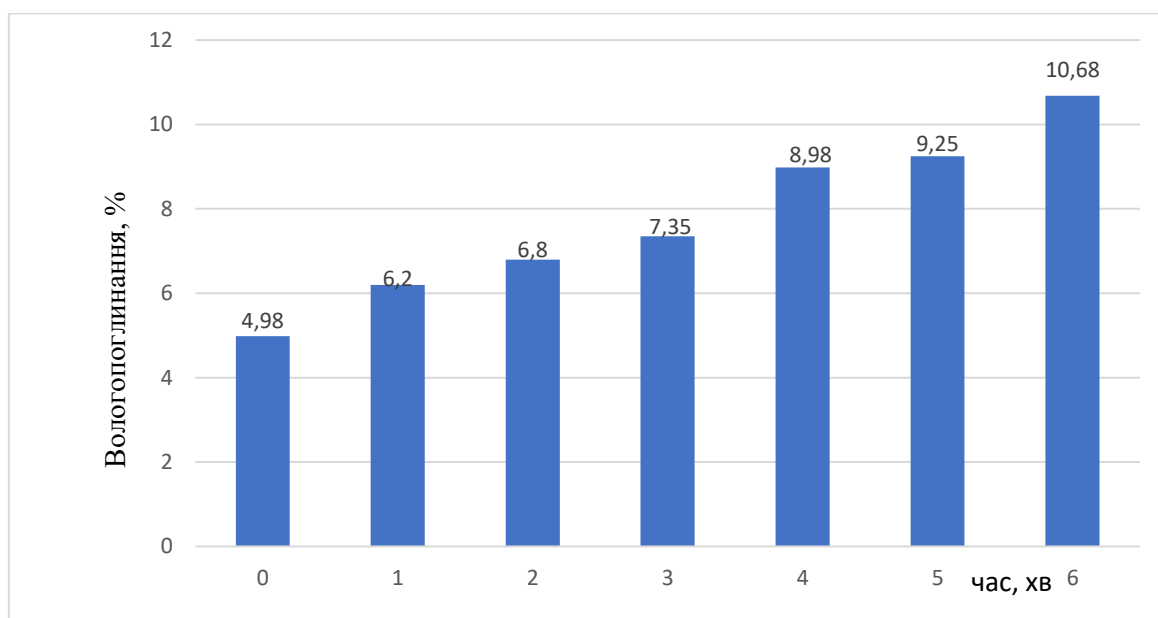


Рис. 3.3. Вологопоглинання екстракту сени при 90 % вологості повітря

Наявні дані вказують на необхідність корегування вологосорбційних показників екстракту та покращення текучості маси. Відсутність речовин, які зменшать вологосорбційну складову екстракта призведуть до «спекання» субстанції в складі препарату.

В свою чергу незадовільна текучість на високий кут природнього укосу призведуть до унеможливлення вільного та якісного формування маси діючої речовини в капсулі.

3.2 Підходи до формування складу капсул з екстрактом сени

Дослідження проводились із розрахунку, що одна капсула буде містити сухого екстракту 0,3 г. Було вивчено вплив допоміжних речовин на технологічні властивості капсульної маси із сухим екстрактом сени.

Першим етапом робіт було досліджено вплив ексципієнтів з групи наповнювачів на текучість екстракту. Уводили МКЦ 101, цукор-пісок подрібнений, МКЦ 102 та лактози моногідрат у концентрації від 2 до 5 %. Допоміжні речовини мали різний вплив на текучість сумішей. Результати досліджень наведено на рис. 3.4.

Як видно з отриманих даних, найкращі значення текучості спостерігаються при введенні наповнювача МКЦ 101. Цукор-пісок, МКЦ 102 та лактози моногідрат показали подібні значення. В той же час показники текучості не попадали до регламентованих ДФУ показників. Підвищення кількості наповнювачів була недоречна завдяки значної кількості екстракта в масі капсули (0,3 г) і при збільшенні наповнювача значно підвищується розмір капсули, що є недоречним з точки зору споживчих характеристик.

Фармако-технологічні характеристики модельних зразків із використаними допоміжними речовинами наведено у табл. 3.2.

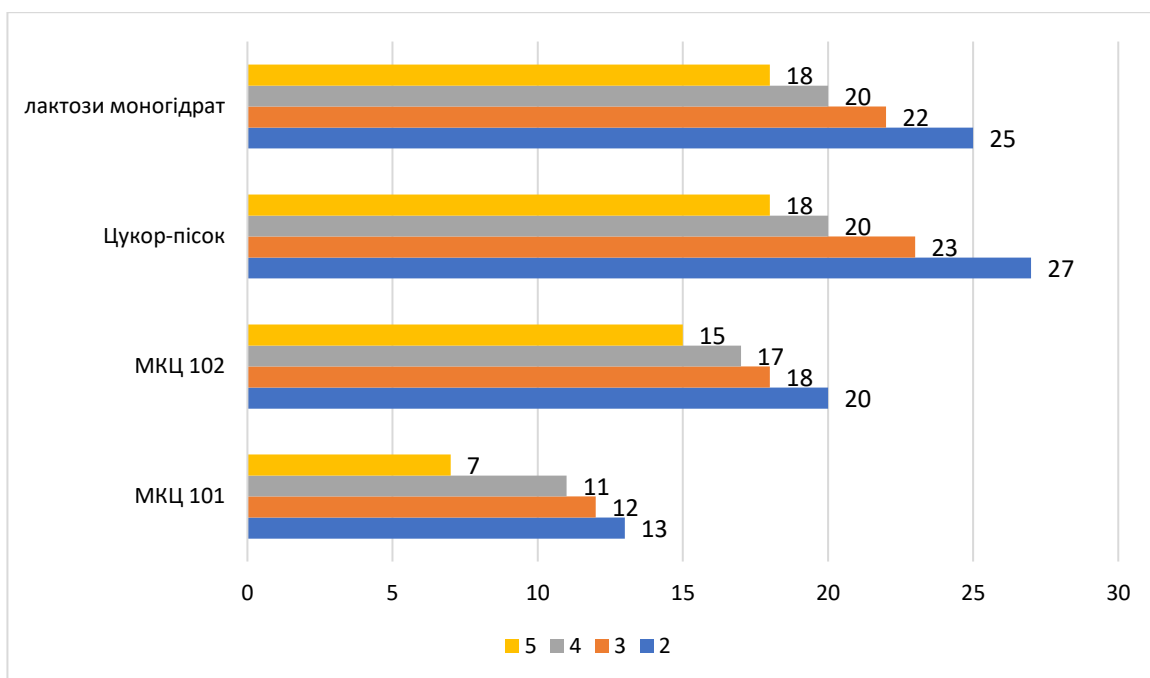


Рис. 3.3. Залежність плинності екстракту від вмісту допоміжних речовин

Як видно з даних табл. 3.2, композиції екстракту з лактози моногідратом, цукром-піском та МКЦ 102 мають незадовільну текучість, що підтверджується високим значенням їх кута природного укосу. Крім того, застосування допоміжних речовин не поліпшило об'ємні характеристики екстракту – насипний об'єм та насипну густину сумішей, що унеможливило одержання капсул із визначеною дозою екстракту.

Таким чином, найкращі значення технологічних показників суміші екстракту відтворював лише МКЦ 102, який і був обраний для подальших досліджень в якості наповнювача.

Отже, до складу капсул доцільно включати МКЦ 102, який поліпшує фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості сухого екстракту краще, ніж інші наповнювачі. Допоміжні речовини, що були використані, дещо покращили насипний об'єм та насипну густину сухого екстракту і зменшили вологопоглинання, що може позитивно вплинути на показники якості готових капсул у процесі зберігання.

Таблиця 3.2

Технологічні характеристики композицій екстракту з допоміжними речовинами (n = 5)

Допоміжні речовини в кількості 5 %	Текучість, с/100г	Кут природного укосу, град.	Вологопоглинання при 90 % відн. вол., %
МКЦ 102	15,1 ± 0,4	45,2 ± 1,1	10,23 ± 0,15
МКЦ 101	7,2 ± 0,1	34,1 ± 1,2	6,58 ± 0,05
Лактози моногідрат	18,2 ± 0,3	49,02 ± 1,6	7,42 ± 0,10
Цукор-пісок	18,4 ± 0,4	52,6 ± 1,8	9,25 ± 0,15

Отже, використання як наповнювача МКЦ 101 дозволило значно поліпшити показник сипкості сухого екстракту, але його значення не дозволяє капсулювати на автоматах промислового виробництва. Тому для подальших досліджень був застосований метод вологої грануляції капсульної маси.

3.3 Обґрунтування технології отримання капсульної маси

На сьогодні більшість твердих капсул отримують із застосуванням методу попередньої грануляції, хоча спостерігається тенденція до виключення з технологічної схеми різноманітних зволожувачів [21].

Для капсулювання порошкоподібних мас необхідно, щоб вони мали високу текучість. Дані попередніх досліджень свідчать, що проведений вибір допоміжних речовин прогнозує поліпшення технологічних характеристик мас для капсулювання порівняно з порошком сухого екстракту. Значно поліпшені такі параметри, як об'ємні характеристики маси, текучості, вологовміст [21].

Капсульну масу одержували просіюванням і змішуванням інгредієнтів, зволоженням відповідним розчином ДР, протиранням вологої маси через сітку з розмірами отворів ($2,0 \pm 0,5$) мм. Вологі гранули сушили до постійної вологи (5 ± 1) % і після сушіння опудрювали магнію стеаратом. Кількість зволожувача

встановлена експериментально і є індивідуальною для кожного випадку (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

Склади модельних сумішей капсул

№ зразка	Зволожувач	Кількість зволожувача на 100 г сухої суміші, %
1	Вода очищена	5,0
2	Крохмальний клейстер 2,5 %	7,0
3	Крохмальний клейстер 5 %	10,0
4	Крохмальний клейстер 7,5 %	11,5
5	Розчин желатину 5 %	10,0
6	Розчин ПВП 6 %	8,0
7	Розчин ГПМЦ 3 %	5,0
8	Розчин метилцелюлози 3 %	6,0

Визначали параметри якості гранул згідно з вимогами ДФУ. Дані наведені в табл. 3.4.

Як свідчать дані табл. 3.4, лише вода очищена, крохмальний клейстер, розчин ПВП та розчин ГПМЦ 3,0 % дозволяють отримати капсули, що відповідають вимогам ДФУ за показником розпадання (не більше 30 хв). Текучість маси покращилась майже в усіх складах. Слід зазначити, що використання крохмального клейстеру в концентрації 7,5 % недоцільно, адже показник розпадання знаходиться на верхній межі допустимих значень (32,52 хв), що може негативно вплинути на якість розробленого препарату в процесі зберігання.

Таблиця 3.4

Якісні характеристики одержаних гранул залежно від використаного зволожувача

№ зразка	Зволожувач	Текучість, 100 г/сек	Розпадання, хв
1	Вода очищена	$12,4 \pm 0,15$	$21,12 \pm 0,12$
2	Крохмальний клейстер 2,5 %	$7,12 \pm 0,12$	$12,35 \pm 0,25$
3	Крохмальний клейстер 5,0 %	$13,13 \pm 0,13$	$16,25 \pm 0,28$
4	Крохмальний клейстер 7,5 %	$14,18 \pm 0,12$	$32,52 \pm 0,52$
5	Розчин желатину 5,0 %	$12,6 \pm 0,18$	$32,14 \pm 0,22$
6	Розчин ПВП 6,0 %	$15,35 \pm 0,11$	$45,27 \pm 0,52$
7	Розчин ГПМЦ 3,0 %	$10,55 \pm 0,11$	$18,15 \pm 0,58$
8	Розчин метилцелюлози 3,0 %	$17,25 \pm 0,12$	$41,25 \pm 0,25$

Для подальших досліджень як зволожувач був обраний 2,5 % крохмальний клейстер, який дозволяє одержати більш стабільні гранули з механічної точки зору.

Для підвищення процесу розчинення нами було запропоновано ввести до складу капсул допоміжну речовину гідрофільного характеру. На сьогодні фармацевтичною технологією використовується натрію карбоксиметилкрохмаль, крохмаль картопляний, поліплаздон XL10 та натрію КМЦ у концентраціях до 5 % з метою підвищення розчинення рослинних екстрактів.

З метою підвищення розчинності екстракту пропонується ввести 1 % натрію КМЦ.

Для поліпшення текучості капсульної маси необхідно використовувати допоміжні речовини з групи антифрикційних [5,14]. Це в першу чергу дозволить ритмічно працювати капсульній машині та гарантувати однорідність вмісту маси в капсулі. Найчастіше для цього використовують похідні стеаринової кислоти (кальцію або магнію стеарат, стеаринова

кислота). Ми пропонуємо використовувати суміш магнію стеарат та тальку по 1 %.

При розробці оптимального складу капсул велику увагу слід приділяти підбору розміру капсул, бо, як відомо, капсульні машини працюють за принципом повного засипання об'єму капсули лікарськими речовинами. На підставі попередніх фармакологічних досліджень, які були проведені на кафедрі технологій фармацевтичних препаратів НФаУ було встановлено терапевтичну дозу сухого екстракту (0,3 г), на основі яких було проведено вибір оптимального розміру капсул. Одержана капсульна маса має насипну густину 0,814 г/мл, що відповідає капсулі № 0 – середній вміст капсули – 0,68 мл.

Отже, за результатами експериментальних даних з вибору допоміжних речовин було визначено оптимальний склад капсул із вмістом сухого екстракта сени:

<i>Сухого екстракту сени</i>	– 0,3000 г	91,5 %
<i>МКЦ 101</i>	– 0,016 г	5 %
<i>Крохмалю картопляного</i>	– 0,0016 г	0,5 %
<i>Натрію карбоксиметилцелюлози (NaКМЦ)</i>	– 0,0032 г	1,0 %
<i>Тальку</i>	– 0,0032 г	1,0 %
<i>Магнія стеарату</i>	– 0,0032 г	1,0 %
Середня маса	0,327 г	100%

3.4 Технологія отримання капсул з сухим екстрактом сени

Схема технологічного процесу наведена на рис. 3.4.

Стадія 1. Підготовка сировини. Уся сировина та матеріали проходять вхідний контроль якості субстанції, вихідної сировини, допоміжних матеріалів та матеріалів первинного пакування. Вхідний контроль якості проводиться у Відділі контролю якості ВКЯ.

На терезах відважують екстракт сени, крохмаль картопляний, МКЦ 101, натрію карбоксиметилцелюлозу (NaКМЦ), магнію стеарат і тальк.

Відважену сировину поміщають в збірники і передають для просіювання на вібросито. На збірники наклеюють етикетку з вказівкою найменування сировини, серії, дати, прізвища і підпису апаратника.

Для видалення забруднень або сторонніх включень, що випадково потрапили в сировину, її просіюють на вібраційному ситі.

Просіяну сировину вміщують у збірники і передають на стадію «Одержання маси для капсулювання».

Стадія 2. Приготування зволожувача. Для приготування зволожувача готують суспензію крохмального клейстеру, для чого мірником у збірник відміряють воду очищену, туди ж поміщають заздалегідь відважений крохмаль картопляний. Кількість води очищеної, що залишилася, відміряють мірником у реактор і нагрівають до температури 100°C. Після чого суспензію крохмального клейстеру зі збірника переливають в реактор при постійному перемішуванні. Охолоджують до кімнатної температури.

Стадія 3. Одержання маси для капсулювання. Змішування і грануляцію інгредієнтів проводять у змішувачі-грануляторі.

Просіяний екстракт сени, МКЦ 101 та натрію карбоксиметилцелюлозу завантажують у змішувач-гранулятор. Перемішування проводять протягом (15 ± 1) хв. Після чого додають одержаний розчин зволожувача при постійному перемішуванні. Перемішування проводять до рівномірного розподілу вологи і отримання однорідної маси – 30 хв.

Після закінчення перемішування відбирають пробу для контролю якості змішування.

Вивантажують вологу масу крізь сито з розміром отворів $(2,5 \pm 0,5)$ мм у збірник.

Сушіння вологої маси. Перед початком роботи перевіряють чистоту робочого резервуару на візку і внутрішніх стінок обладнання, повітряного фільтра, справність вентилів, арматури і стан усіх підведених трубопроводів,

справність пневмоприводного пристрою, цілісність заземлення, справність струшувального пристрою і механізму управління шиберами, рухливість запобіжних клапанів і працездатність приладів пульта управління сушаркою, справність роботи вентиляційної установки. Після закінчення роботи сушарку вимикають і очищують відповідно до стандартної процедури.

Завантажують вологу масу зі збірника у місткість сушарки. Температуру сушіння виставляють $45\text{ }^{\circ}\text{C}$, час сушіння 25 хв, проводять до залишкової вологості $(2,5 \pm 0,5)\%$. Після закінчення сушіння масу вручну совком вивантажували в збірник.

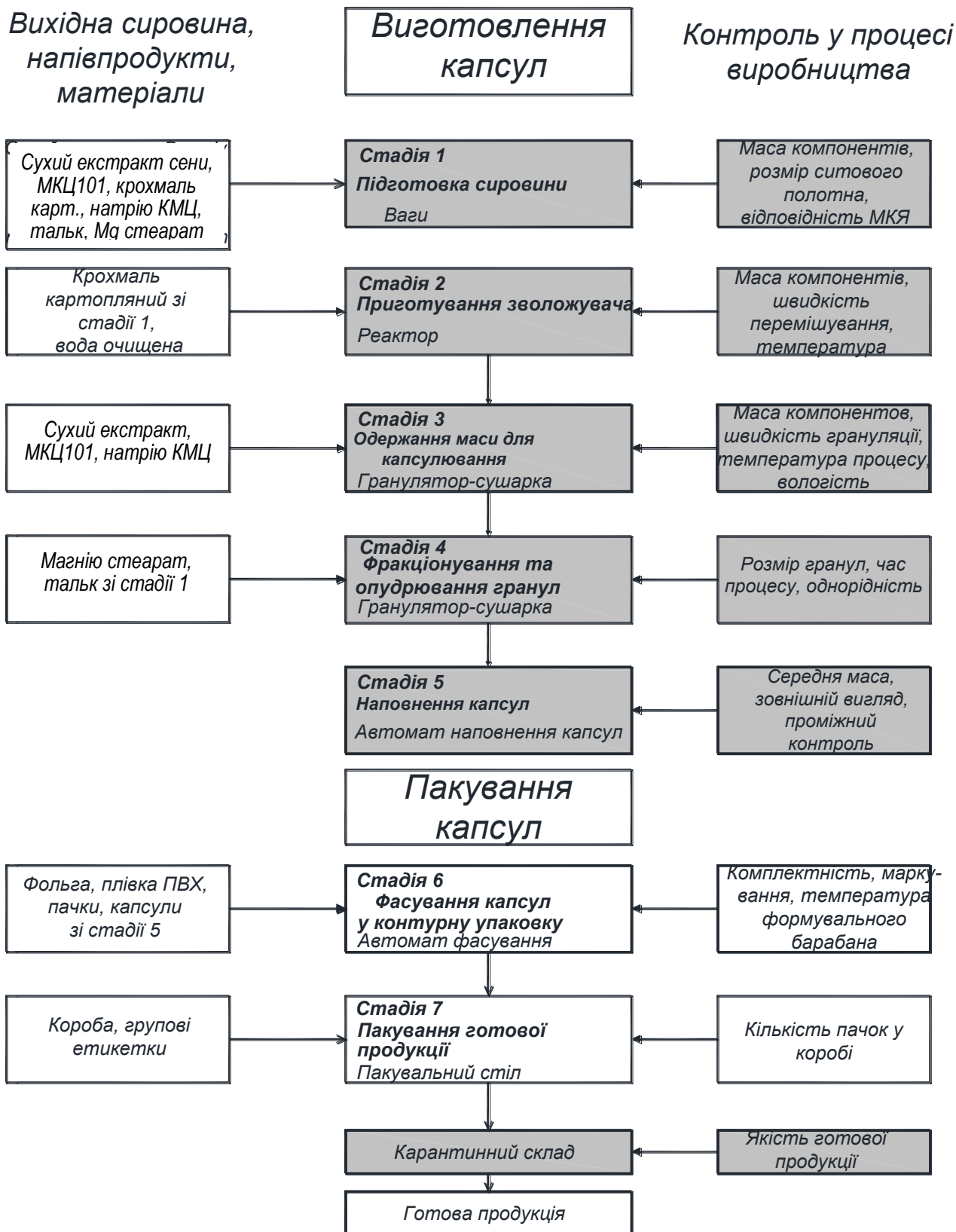


Рис. 3.4. Технологічна схема виробництва капсул з екстрактом сени

Стадія 4. Фракціонування та опудрювання гранул. Перед початком роботи перевіряють справність місцевої вентиляції,

Місткість із масою подають до гранулятора, завантажують у бункер, засипають опудрювальні речовини: тальк та магнію стеарат; вмикають гранулятор. Після закінчення роботи гранулятор вимикають і очищують відповідно до стандартної процедури.

Діаметр отворів сітки гранулятора має становити $(2,5 \pm 0,5)$ мм.

Стадія 5. Наповнення капсул. Тверді желатинові капсули з кришкою наповнюють гранульованою сумішшю по 0,32 г. На автоматі заздалегідь закріплюють етикетку із вказівкою найменування препарату, серії, кількості, дати, прізвища і підпису апаратника.

Процес наповнення капсул на машині складається з 8 операцій:

- подача капсул у матричні гнізда;
- розкриття порожніх капсул;
- установлення капсул за заданим рівнем;
- об'ємне дозування капсул;
- відбракування;
- закриття капсул кришками;
- виштовхування наповнених капсул;
- знепилювання капсул.

За допомогою електронних терезів контролюють середню масу вмісту капсули. Наповнені капсули збирають у збірник і передають на стадію упаковки. Після отримання результатів аналізу на готову продукцію виписується паспорт, в якому вказуються результати аналізу, кількість упаковок у серії, дата випуску.

Упаковану продукцію передають до аналітичної служби для повного аналізу і контролю на мікробіологічну чистоту згідно з ДФУ.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Досліджено фармако-технологічні характеристики сухого екстракту сени (плинність, кут природного відкосу, насипна густина до та після усадки). Встановлена необхідність додавання ковзних допоміжних речовин для заповнення досліджуваною порошковою сумішшю твердих желатинових капсул № 0.

2. З'ясовано, що на технологічні показники сухого екстракту та його суміші з допоміжними речовинами значно впливає вологовміст. Визначено оптимальний вміст води – не більше 5 %.

3. Науково й експериментально обґрунтовано вибір допоміжних речовин із метою отримання капсул із сухим екстрактом сени. Дослідження проводились із розрахунку, що одна капсула містить 0,3 г екстракту. Визначено вплив допоміжних речовин (розпушувачів) на біофармацевтичні властивості капсул.

4. Розроблено оптимальний склад капсул та запропоновано технологію виробництва.

ВИСНОВКИ

В кваліфікаційній роботі вирішено питання розробки складу капсул із вмістом сухого екстракта сени.

1. Проаналізовано дані літератури щодо застосування в світовій практиці лікарських засобів із вмістом БАР сени.
2. Досліджено фармацевтичний ринок України на наявність препаратів із БАР сени.
3. Враховуючи результати наукових та експериментальних досліджень обґрунтовано склад та запропоновано технологію капсули з вмістом сухого екстракта сени. Проаналізовано фармако-технологічні показники екстракта. Експериментальними дослідженнями обґрунтовано вид та кількість допоміжних речовин, встановлено необхідність додавання ковзних допоміжних речовин для заповнення досліджуваною порошковою сумішшю твердих желатинових капсул за номером «0».

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 4. С. 143-147.
2. Васенда М. М., Белей Н. М., Демчук М. Б. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 1. *Фармацевтичний часопис*. 2009. № 4. С. 77-80.
3. Гарна С. В., Ветров П. П., Георгіянц В. А. Взаємозв'язок основних технологічних параметрів рослинної сировини. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 1. С.54-57.
4. Гриценко О. М. Технологічні аспекти ефективності фітозасобів. *Фітотерапія. Часопис*. 2008. № 1. С. 53-63.
5. Гудзенко А. В., Цуркан О. О., Ковальчук Т. В. Вітчизняний ринок багатокомпонентних лікарських засобів рослинного походження: аналіз стану, структура та перспективи розвитку. *Фармац. журн.* 2012. № 1. С. 8–12.
6. Демченко М.В., Вилегжаніна А.В., Кухтенко О.С. Фармакотехнологічні дослідження сухого екстракту листя сени. *Актуальні проблеми якості, менеджменту і економіки у фармації і охороні здоров'я: матер. II міжнарод. наук.-практ. internet-конференції з міжнар. участю, Харків, 19 січня 2024 / ред. кол.: Т.В. Крутських, О.В. Посилкіна, О.В. Літвінова, Харків : НФаУ, 2024. – С. 399-400.*
7. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
8. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
9. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне

підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.

10. Державний реєстр лікарських засобів України: Інформаційний фон. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/>. (дата звернення: 20.12.2023)

11. Зеліско Д. С., Кравчук Ж. Н. Современные требования к качеству и стандартизации лекарственного растительного сырья. *Агроекологічний журнал*. 2016. № 2. С. 49-59.

12. Компендиум. Лекарственные препараты. URL: <https://compendium.com.ua/atc/> (дата обращения: 02.12.2023).

13. Кухтенко О.С., Бевз Н.Ю., Гладух Є.В., Кухтенко Г.П. Дослідження з розробки рідкого екстракту бронхолітичної дії // *Соціальна фармація в охороні здоров'я* – 2018. – Т. 4, № 4 – С. 12-18.

14. Мінарченко В. М., Бутко А. Ю. Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів рослинного походження. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 1. С. 30-36.

15. Належні практики у фармації : практикум для студентів вищих мед. і фарм. навч. закладів 3-4 рівнів акредитації спец. «Фармація» / Н. І. Гудзь та ін. Вінниця : Нова Книга, 2013. 367 с.

16. Настанова. Лікарські засоби Фармацевтична розробка (ICH Q8) СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. / М. Ляпунов та ін. ; Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції». 42 с. URL: <http://www.koleso-to.narod.ru/quolity/farmrazrab.pdf> (дата звернення: 02.04.2019).

17. Омельченко П. С., Гладух Є. В. Визначення технологічних параметрів собачої кропиви трави, яка є основою густого та сухого екстрактів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2014. Вип. 23, кн. 4. С. 345–349.

18. Перцев І. М., Пімінов О. Х., Слободянюк М. М. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків. Вінниця : Нова книга, 2007. 725 с.

19. Разработка состава таблеток Кардиостен с использованием метода

математического планирования эксперимента / А. С. Кухтенко, Е. В. Гладух // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. - 2019. - Т. 12, № 2. - С. 166-171.

20. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна, І. М. Владимірова, Н. Б. Бурд та ін. – Харків : «Друкарня Мадрид», 2016. – 580 с.

21. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., переробл. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 2. 638 с.

22. Фармакогнозія : базовий підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-ів) IV рівня акредитації / В. С. Кисличенко та ін. ; за ред. В. С. Кисличенко. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. 736 с.

23. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. ради В.П. Черних. 2-ге вид. Київ : МОПІОН, 2010. С. 415, 416.

24. Abo KA, Fred-Jaiyesimi AA, Jaiyesimi AEA. J Ethnopharmacol 2008;115:67.

25. Adonizio AL, Downum K, Bennett BC, Mathee K. J Ethnopharmacol 2006;105:427. [53] Cheeptham N, Towers GHN. Fitoterapia 2002;73:651.

26. Agnani H, Bikanga R, Bessière JM, Menut C. J Essent Oil Res 2005;17:410.

27. Borges-Argáez R, Canche-Chay CI, Peña-Rodríguez LM, Said-Fernández S, Molina-Salinas GM. Fitoterapia 2007;78:370.

28. Fortin H, Vigor C, Lohézic-Le Dévéhat F, Robin V, Le Bossé B, Boustie J, et al. Fitoterapia 2002;73:346.

29. Fournet J. Flore illustrée des phanérogames de Guadeloupe et de Martinique (tome 1). Tartane, CIRAD–Gondwana editions; 2002. p. 637.

30. Franco EAP, Barros RFM. Rev Bras Plantas Med Botucatu 2006;8:78.

31. Guerra Ordoñez M, Sánchez Govin E, Gálvez Blanco MdIA. Rev Cuba Plantas Med 2004;9:0. Voravuthikunchai S, Lortheeranuwat A, Jeeju W, Sririrak T, Phongpaichit S, Supawita T. J Ethnopharmacol 2004;94:49. [

32. Hemlata, Kalidhar SB. Indian J Chem 1994;33B:92.

33. Hofileña JG, Ragasa CY, Rideout JA. ACGC Chem Res Commun 2000;10:15.
34. Kamanzi Atindehou K, Schmid C, Brun R, Koné MW, Traore D. J Ethnopharmacol 2004;90:221.
35. Martin TS, Ohtani K, Kasai R, Yamasaki K. Nat Med 1998;52:373.
36. McClatchey W. J Ethnopharmacol 1996;50:147.
37. Moriyama H, Iizuka T, Nagai M, Hoshi K. Biol Pharm Bull 2003;26:1361.
- [38] Nair MSR, McMorris TC, Anchel M. Phytochemistry 1970;9:1153.
38. Moundipa PF, Melanie Flore KG, Bilong Bilong CF, Bruchhaus I. Afr J Trad Complement Alt Med 2005;2:113.
39. Palanichamy S, Nagarajan S, Devasagayam M. J Ethnopharmacol 1988;22:81.
40. Palanichamy S, Nagarajan S. Fitoterapia 1990;61:44. [69] Palanichamy S, Nagarajan S. J Ethnopharmacol 1990;29:73.
41. Pesewu GA, Cutler RR, Humber DP. J Ethnopharmacol 2008;116:102.
42. Rao JVLNS, Sastry PSR, Rao RVK, Vimaladevi M. Curr Sci 1971;44:736.
43. Robard I. Phytothérapie—De la Recherche à la Pratique, vol. 1; 2003. p. 16.
44. Roosita K, Kusharto CM, Sekiyama M, Fachrurozi Y, Ohtsuka R. J Ethnopharmacol 2008;115:72. [13] Ong HC, Norzalina J. Fitoterapia 1999;70:10.
45. Singh YN. J Ethnopharmacol 1986;15:57.
46. Woradulayapinij W, Soonthornchareonnon N, Wiwat C. J Ethnopharmacol 2005;101:84.
47. Zirihi GN, Mambu L, Guédé-Guina F, Bodo B, Grellier P. J Ethnopharmacol 2005;98:281.

ДОДАТКИ



*Міністерство охорони здоров'я України
Міністерство освіти і науки України
Національний фармацевтичний університет
Кафедра управління та забезпечення якості у
фармації*



МАТЕРІАЛИ

**II науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю
«АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ЯКОСТІ, МЕНЕДЖМЕНТУ І
ЕКОНОМІКИ У ФАРМАЦІЇ І ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я»
(19 січня 2024 р.)**



MATERIALS

**of II scientific and practical internet-conference
with international participation
«ACTUAL PROBLEMS OF QUALITY, MANAGEMENT,
AND ECONOMY IN PHARMACY AND HEALTH CARE»
(19 January 2024)**

Харків

2024

Додаток А2

Гала Л.О., Семененко А.А. <i>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ</i> Дослідження сучасного стану інфраструктури аптечного ритейлу в Україні	391
Гала Л.О., Соловей К.О. <i>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ</i> Фармацевтична опіка при симптоматичному лікуванні безсоння безрецептурними лікарськими засобами	393
Герасименко І. С., Меженська В. О., Малий В. В., Крутських Т. В. <i>Національний фармацевтичний університет, м. Харків</i> Управління ризиками в процесі проведення контролю якості лікарських засобів	395
Гончаров С.В., Зборовська Т. В. <i>Національний фармацевтичний університет, м. Харків</i> Актуальність побудови інформаційної безпеки в діяльності організацій	397
Демченко М.В., Вилегжаніна А.В., Кухтенко О.С. <i>Національний фармацевтичний університет, м. Харків</i> Фармакотехнологічні дослідження сухого екстракту листя сени	399
Дуженко С. Р., Деренська Я. М. <i>Національний фармацевтичний університет, м. Харків</i> Управління інвестиційною діяльністю підприємства	401
Заліська О.М., Заболотня З.О. <i>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів</i> Аналіз асортименту лікарських засобів для лікування акне та їх доступності	403
Зарічкова М.В., Мішина І.Ю. <i>Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків</i> Дослідження сучасного стану системи післядипломної підготовки фахівців фармації в Україні, згідно до нових вимог вдосконалення їх професійного рівня	405
Зінов'єва Р., Таран А.В., Щокіна К.Г., Белік Г.В., Мала О. <i>Національний фармацевтичний університет, м. Харків</i> Розрахунок вартості курсу фармакотерапії Целекоксибом у хворих на ревматоїдний артрит за допомогою методу мінімізації витрат	408
Кабасєва М.С., Кузяк І.С., Макарова Є.В. <i>Одеський національний медичний університет, м. Одеса</i> Аналіз системи управління ефективністю діяльності аптечного закладу	410

Демченко М.В., Вилегжаніна А.В., Кухтенко О.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Фармакотехнологічні дослідження сухого екстракту листя сени

tfp@nuph.edu.ua

Вступ. Листя сени (*Cassia senna*) — лікарська рослинна сировина, яка міститься в значній кількості лікарських засобів проносної дії. Відомо понад 400 видів сени. Як листя, так і плоди (стручки) сени є стимулюючими проносними засобами, які діють завдяки антрахіноновій очищувальній дії і, як правило, добре переносяться дорослим населенням.

При прийомі в дозах, значно вищих за рекомендовані, або при тривалому застосуванні (зловживання проносними) можуть виникнути побічні ефекти (наприклад, гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, пошкодження ниркових каналців або *Pseudomelanosis coli*).

На сьогодні на фармацевтичному ринку України відсутні лікарські засоби із вмістом в якості діючої речовини екстрактів сени. Натомість, серед дієтичних добавок можна зустріти значний перелік засобів із сеною. При розробці саме лікарського засобу слід особливу увагу приділити аналізу основної діючої речовини з точки зору фармакотехнологічних, фізико-хімічних та біологічних властивостей.

Метою роботи стало провести аналіз фармакотехнологічних показників (оптична мікроскопія, насипна густина, вміст вологи, плинність, кут природного укосу, розчинність у воді при різній температурі) отриманого сухого екстракту листя сени.

Матеріали та методи. Методи проведення досліджень використовувалися згідно з Державною фармакопеею України (ДФУ). Визначення розчинності екстракту (ДФУ 2 видавництво п. 1.4). Згідно з ДФУ 2.1 визначали плинність (ГФУ 2.9.16), насипну щільність і щільність після ущільнення порошків (ГФУ 2.9.34), плинність порошків (ГФУ 2.9.36), оптичну мікроскопію (ГФУ 2.9.37).

Додаток А4

Як об'єкт дослідження використовувався сухий екстракт листя сени, отриманий на кафедрі технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету методом фільтраційної екстракції спиртом етиловим 70% з подальшою стадією випарювання на ротаційному випарнику RE-205, (виробництва «Shanghai. , Китай) при температурі 55 ± 1 °C та глибині вакууму 700 ± 10 мм.рт.ст. Отриманий густий екстракт сушили у вакуум-сушильній шафі СВ-30 (виробництва ТОВ «РІВА-СТАЛЬ», м. Київ) при температурі 50 ± 1 °C.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за методикою, наведеною в розділі Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту (ДФУ 2.1 п.5.3).

Отримані результати. Отримані результати досліджень представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Фармакотехнологічні показники сухого екстракту листів сени

Насипна густина до ущільнення, ρ_1 , кг/м ³	Насипна густина до ущільнення, кг/м ³	Сипкість	Кут природнього укосу, град	Вологовміст %	Розчинність у воді		
					25 °C	50 °C	75 °C
620±13	735±14	допустима	43±1	4,89±0,11	–	+	+

Згідно аналізу екстракту за оптичною мікроскопією, форма і розміри частинок є полідисперсним порошком з ребристою поверхнею.

Висновки. Результати фармакотехнологічних досліджень показали, що екстракт є дрібнодисперсним порошком, який не має достатньої плинності. Майже всі показники знаходяться на критично допустимому рівні. Рекомендований вміст води (не більше 5%) також не повністю витримується з урахуванням статистичної обробки результатів.

У зв'язку з чим рекомендується при отриманні твердих лікарських форм використовувати допоміжні речовини, які сприятимуть підвищенню фармакотехнологічних показників сухого екстракту листя сени.

Додаток Б

ТОВ «Науково-виробнича компанія «Віларус»
Україна, Вінницька обл., м. Ладизжин, вул. Хлібозаводська, 27, тел. (04343) 6-17-66

Сертифікат якості № 546

Назва препарату по ТУ У 15.8-34261300-004:2010 «Екстракти сухі харчові»

Екстракт сухий: Касії (сени) листя 15:1

Номер партії: **5460321**

Кількість: **1,0 кг**

Термін придатності: **03.23**

Дата виготовлення екстракту: **05.03.21**

Дата проведення аналізу: **05.03. – 09.03.21**

Найменування показників, які контролюються	Вимоги ТУ	Результати випробувань
Зовнішній вигляд	Однорідний порошок	відповідає
Колір	Властивий кольору використаної рослинної, фруктові або ягідної сировини	коричневий
Запах	Властивий запаху використаної рослинної, фруктові або ягідної сировини	відповідає
Одержаний в співвідношенні: сировина/екстракт	15:1	відповідає
Екстрагент	Етанол 70 %	відповідає
Масова частка вологості: - під час випуску з виробництва, не більше, %; - протягом терміну придатності до споживання, не більше, %	7,0 9,0	2,43 -
Крупність помелу: - масова частка продукту, що сходиться із сита з шовкової тканини №27 або капронової тканини №29, або з поліамідної тканини №27 ПА-120 за ГОСТ 4403, не більше, %; - масова частка продукту, що пройшов через сито з шовкової тканини №38 або капронової тканини №43, або з поліамідної тканини №41/43 ПА за ГОСТ 4403, не менше, %	2 60	1,2 96,8
Масова частка металевих домішок, не більше, %	$3,0 \times 10^{-4}$	$1,0 \times 10^{-4}$
Мінеральні домішки	Не допускаються	відсутні
Додатково: - Вміст гідроксіантраценових глікозидів, в перерахунку на сенозид В, % - Вміст важких металів, не більше, %	5,5 - 8,0 0,01 % (100ppm)	5,5 Відповідає
Допустимі відхилення за масою	Від більше ніж 1000 до 10000 -1,5 %	1,0
Мікробіологічна чистота кількість МАФАМ, не більше, КУО/г; бактерії групи кишкових паличок (коліформи), в 0,01 г; E. coli в 0,1 г; Staph. aureus в 1 г; патогенні мікроорганізми, в тому числі сальмонели в 10 г; плісеньові гриби КУО/г, не більше; дріжджі, не більше, КУО/г; B. cereus, не більше, КУО/г	1×10^4 Не дозволяється Не дозволяється Не дозволяється Не дозволяється 1×10^2 1×10^2 2×10^2	2×10^2 Відсутні Відсутні Відсутні Відсутні 0 0 0
Пакування, маркування	Згідно ТУ У 15.8-34261300-004:2010 «Екстракти сухі харчові»	відповідає
Умови зберігання: зберігати в сухих прохолодних приміщеннях, які захищені від дії атмосферних осадів сонячного проміння, остеронь від джерел відкритого вогню та тепла при температурі не вище плюс 25 °C вологості не більше 75 %		

Дата видачі сертифіката: **08.03.21**

Висновок: Екстракт сухий: Касії (сени) листя 15:1, виготовлений ТОВ «НВК «Віларус» відповідно вимогам ТУ У 15.8-34261300-004:2010 «Екстракти сухі харчові»

Номер партії: **5460321**

Зав. лабораторією

Ружицька Л.В.



Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

Кафедра Технологій фармацевтичних препаратів

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Технології фармацевтичних препаратів

ЗАТВЕРДЖУЮ

**Завідувач кафедри технологій
фармацевтичних препаратів**

Олександр КУХТЕНКО

«22» вересня 2023 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

Марина ДЕМЧЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка технології отримання капсул із сухим екстрактом сени», керівник кваліфікаційної роботи: Тетяна ПЛУГІНА, к. техн. н., доцент кафедри технологій фармацевтичних препаратів
затверджений наказом НФаУ від «16» жовтня 2023 року №229
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: січень 2024 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: Дослідження фармакотехнологічних показників сухого екстракта сени. Розробка твердої лікарської форми (капсул) із вмістом екстракта. Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів із БАР сени.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти та методи дослідження, експериментальна частина.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць - 5, рисунків - 5

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
1	Тетяна ПЛУГІНА, доцент кафедри технологій фармацевтичних препаратів	23.09.2023	23.09.2023
2	Тетяна ПЛУГІНА, доцент кафедри технологій фармацевтичних препаратів	06.10.2023	06.10.2023
3	Тетяна ПЛУГІНА, доцент кафедри технологій фармацевтичних препаратів	11.10.2023	11.10.2023

7. Дата видачі завдання 23 вересня 2022

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літератури	Вересень 2023	виконано
2	Планування експерименту	Жовтень 2023	виконано
3	Проведення експерименту	Жовтень-грудень 2023	виконано
4	Оформлення результатів та подання роботи до ЕК	грудень 2023	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Марина ДЕМЧЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Тетяна ПЛУГІНА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 229
по Національному фармацевтичному університету
від 16 жовтня 2023 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 6 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація, освітня програма – Технології фармацевтичних препаратів, ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 5 р. 6 міс., заочна форма здобуття освіти.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Демченко Марина Володимирівна	Розробка технології отримання капсул із сухим екстрактом сени	Development of technology for obtaining capsules with dry senna extract	к.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів Плугіна Т.В.	д.фарм.н., професор закладу вищої освіти, завідувачка кафедри біотехнології Хохленкова Н.В.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:
Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти
№ 125422 від « 10 » січня 2024 р.**

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Демченко Марини Володимирівни, 6 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: « Розробка технології отримання капсул із сухим екстрактом сени /Development of technology for obtaining capsules with dry senna extract», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіювання).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

2%

15%

ВІДГУК
наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
Марини ДЕМЧЕНКО
на тему: «Розробка технології отримання капсул із сухим екстрактом
сени»

Актуальність теми. Насьогодні в Україні реалізується стратегія лікарського забезпечення населення за рахунок впровадження імпортозамінних рослинних препаратів. Найбільший інтерес становлять препарати з адаптогенними, тонізуючими, імуномодулюючими, протизапальними й антиоксидантними властивостями, а також препарати, що підвищують стійкість організму до дії патогенних факторів. Слід зазначити, що незважаючи на технологічні досягнення в галузі створення нових речовин, число нових ліків з рослинної сировини, які досягли ринку, залишається невеликим. Тому дослідження та розробка нових лікарських засобів із вмістом рослинної сировини, а саме екстракта сени, є дуже актуальним питанням для сучасної фармації.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час виконання експериментальних досліджень було визначено фармако-технологічні показники екстракта сени, визначено вплив допоміжних речовин на склад та технологію лікарського засобу.

Оцінка роботи. Робота виконана на високому теоретичному та експериментальному рівні із використанням сучасним методів досліджень. Кваліфікаційна робота оформлена з дотриманням норм та правил встановлених у НФаУ.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ, а її виконавець заслуговує високої позитивної оцінки.

Науковий керівник

Тетяна ПЛУГІНА

«11» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ
на кваліфікаційну роботу рівня вищої освіти магістр
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
Марини ДЕМЧЕНКО
на тему: «Розробка технології отримання капсул із сухим екстрактом
сени»

Актуальність теми. В останні десятиліття стрімко зростає популярність фітотерапії, оскільки світове медичне співтовариство все більш усвідомлює необхідність комплексного впливу на багато ланок патологічного процесу, що може бути реалізовано за рахунок застосування саме фітопрепаратів. Як відомо, рослинні екстракти містять комбінацію активних речовин, що чинять синергічну дію. Тому ретельна робота по підборі складу та технології лікарського засобу із вмістом екстракта сени у вигляді капсул є актуальним питанням для сучасної фармації України.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному та практичному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження при підборі складу та технології капсул із вмістом рослинної сировини.

Пропозиції автора по темі дослідження. Здобувачкою вищої освіти проаналізовано ринок фармацевтичних препаратів із вмістом БАР сени. Досліджено фармакотехнологічні показники сухого екстракта сени. Автором проведені дослідження з підбору складу капсул та запропонована технологія виробництва в промислових умовах.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. У роботі наведено детальні експериментальні дослідження із визначення фармакотехнологічних показників капсул. Результати експериментальних робіт можуть бути впроваджені у серійне промислове виробництво.

Недоліки роботи. У роботі зустрічаються поодинокі невдалі вислови, русизми, незначні зауваження по оформленню.

Загальний висновок і оцінка роботи. У цілому робота виконана на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням. Оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт. Роботу рекомендовано до захисту в ЕК НФаУ.

Рецензент

проф. Наталя ХОХЛЕНКОВА

«15» грудня 2023 р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Витяг з протоколу

засідання кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ
№ 5 від 20 грудня 2023 року

Голова: завідувач кафедри, доктор фарм. наук, проф. Кухтенко О. С.

Секретар: к. фарм. н., доц. Січкарь А. А.

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Кухтенко О. С., доц. Безрукавий Є. А., доц. Кутова О. В., доц. Ляпунова О. О., доц. Манський О. А., доц. Ніколайчук Н. О., доц. Сайко І. В., доц. Січкарь А. А., доц. Солдатов Д. П., доц. Трутаєв С. І., ас. Сердюк Є.В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2024 року випуску

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: Розробка технології отримання капсул із сухим екстрактом сени

здобувачки вищої освіти випускного курсу ТФПс18(5,53)-01а групи НФаУ 2024 року випуску

Марини ДЕМЧЕНКО

_____(прізвище, ім'я та по батькові)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.техн.н., доц. Пругіна Тетяна

Рецензент д.фарм.н., проф. ХОХЛЕНКОВА Наталя

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 6 курсу ТФПс18(5,53)-01а Марини ДЕМЧЕНКО

_____(прізвище, ім'я та по батькові)

на тему Розробка технології отримання капсул із сухим екстрактом сени

Голова

завідувач кафедри,
д. фарм. н., проф.

(підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доц.

(підпис)

Антоніна СІЧКАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувачка вищої освіти Марина ДЕМЧЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Технології фармацевтичних препаратів на тему: «Розробка технології отримання капсул із сухим екстрактом сени»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Марина ДЕМЧЕНКО виконала кваліфікаційну роботу на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням, оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт. Дана кваліфікаційна робота може бути рекомендована до захисту у ЕК НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

Тетяна ПЛУГІНА

«11» грудня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувач кафедри
Технологій фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«20» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« 9 » лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор фармацевтичних наук, проф.

_____ /Анна ДРОЗДОВА/