

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра технологій фармацевтичних препаратів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**На тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ КАПСУЛ ІЗ ВМІСТОМ РОСЛИННИХ
ЕКСТРАКТІВ СЕНИ ТА КРУШИНИ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТФПм19(4,10)-01,
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних препаратів
Марина МЕНЯЙЛО

Керівник: завідувач кафедри технологій фармацевтичних
препаратів, д.фарм.н., проф.
Олександр КУХТЕНКО

Рецензент: завідувачка кафедри біотехнології,
д.фарм.н., професор
Наталя ХОХЛЕНКОВА

Харків–2024 рік

АНОТАЦІЯ

В представленій роботі наведено комплекс фармакотехнологічних, фізико-хімічних досліджень щодо підбору складу та технології капсул послаблюючої дії із вмістом сухих екстрактів листя сени та кори крушини. Проаналізовано проблематику захворювання, визначено основні лікарські засоби, що використовуються в Україні для лікування закрепів.

Робота складається із вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел. Кожен розділ супроводжується окремими висновками. В роботі 10 таблиць, 10 рисунків і представлена на 48 сторінках. Список використаних джерел містить 31 посилання на літературу.

Ключові слова: капсула, сухий екстракт, сена, крушина, лікарська рослинна сировина, допоміжні речовини, технологія.

ANNOTATION

The thesis presents a set of pharmacotechnological, physico-chemical studies on the selection of the composition and technology of capsules with a relaxing effect containing dry extracts of senna leaves and buckthorn bark. The problems of the disease were analyzed, the main medicinal products used in Ukraine for the treatment of constipation were determined.

The work consists of an introduction, three chapters, conclusions, and a list of used sources. Each chapter is accompanied by separate conclusions. The work contains 10 tables, 10 figures and is presented on 48 pages. The list of used sources contains 31 references to the literature.

Key words: capsule, dry extract, hay, buckthorn, medicinal plant raw materials, auxiliary substances, technology..

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. Лікарські засоби послаблюючої дії	7
1.1. Актуальність застосування засобів послаблюючої дії	7
1.2. Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів послаблюючої дії	11
1.3. Опис найбільш часто застосованих рослин, витяги з яких використовуються як діючі речовини препаратів на рослинній основі	19
ВИСНОВКИ ДО 1 РОЗДІЛУ	22
РОЗДІЛ 2. ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.	23
2.1. Характеристика АФІ та допоміжних речовин	23
2.3. Методи дослідження.	26
ВИСНОВКИ ДО 2 РОЗДІЛУ.	28
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.	29
3.1. Визначення фізико-хімічних та фармакотехнологічних показників екстрактів	29
3.2 Дослідження з розробки складу	32
3.3 Технологія капсул послаблюючої дії маси	48
ВИСНОВКИ ДО 3 РОЗДІЛУ	43
ВИСНОВКИ	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.	45

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я.

ДФУ – Державна фармакопея України.

ЄФ – Європейська фармакопея.

ЛЗ – лікарський засіб.

ЛП – лікарський препарат.

ЛРС – лікарська рослинна сировина.

МКЯ – методика контролю якості.

МОЗУ – Міністерство охорони здоров'я України.

НФаУ – Національний фармацевтичний університет.

ПАТ – Публічне акціонерне товариство.

ТОВ – Товариство з обмеженою відповідальністю.

ФП – фармацевтичне підприємство.

ХФЗ – хіміко-фармацевтичний завод.

GMP – Good Manufacturing Practice (Належна виробнича практика).

ВСТУП

Актуальність. У всьому світі однією з актуальних медичних проблем є констипація, або хронічний запор. Цей стан поширений у різних вікових категоріях, особливо серед жінок та людей похилого віку. Головними причинами констипації є захворювання товстого кишківника, проблеми з малою тазовою ділянкою, вагітність, захворювання сполучної тканини, психічні розлади, захворювання периферичної та центральної нервової систем, ідіопатичний запор, а також захворювання прямої кишки. Констипація супроводжується різними симптомами, серед яких зміна консистенції калу та відчуття неповного спорожнення кишківника після випорожнення, а також необхідність застосування додаткових зусиль під час дефекації.

Використання синтетичних лікарських засобів викликає супутні захворювання, особливо у людей похилого віку. Тому одним із ефективніших методів лікування, з урахуванням мінімальної побічної дії є використання препаратів на основі природньої сировини – в першу чергу рослинних лікарських засобів.

Нами запропоновано розробити тверду лікарську форму у вигляді капсул із вмістом сухого екстракта листя сени та сухого екстракта кори крушини. Впровадження у виробництво даного лікарського засобу, на наш погляд, є актуальним завданням сучасної медицини та фармації.

Мета дослідження. Проаналізувати фармацевтичний ринок лікарських засобів щодо препаратів послаблюючої дії. Провести комплекс фармако-технологічних та фізико-хімічних досліджень щодо визначення властивостей екстрактів. На підставі фармацевтичної розробки (технологічної частини) розробити склад та технологію капсул із вмістом екстракта листя сени та сухого екстракта кори крушини.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі проведених досліджень визначено властивості сухих екстрактів, запропоновано склад та технологію виготовлення капсул в умовах промислового виробництва.

Завдання дослідження:

1. Дослідити проблематику захворювання на констипацію;
2. Проаналізувати фармацевтичний ринок України на предмет наявності лікарських засобів послаблюючої дії, виробників, лікарських форм тощо..
3. Провести фармако-технологічний аналіз сухих екстрактів, модульних зразків капсульної маси, на підставі чого визначити склад допоміжних речовин і оптимальну технологію виробництва капсул із сухими екстрактами листя сени та кори крушини.

Об'єкт дослідження. Сухий екстракт листя сени, сухий екстракт кори крушини, капсули із вмістом сухих екстрактів, технологія, допоміжні речовини.

Предмет дослідження. Показники екстрактів та модульних зразків капсульної маси, капсули.

Методи дослідження. Методики ДФУ: мікроскопія, фармако-технологічні методики показників екстрактів, модельних сумішей зі екстрактами.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 48 сторінках машинопису, складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Робота ілюстрована 10 таблицями та 10 рисунками.

Список використаної літератури містить 31 джерело, у тому числі 7 іноземних авторів.

РОЗДІЛ 1

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ПОСЛАБЛЮЮЧОЇ ДІЇ

1.1 Актуальність застосування засобів послаблюючої дії

В усьому світі одна з сучасних проблем в медицині є констіпація (хронічний закреп). Ця патологія зустрічається в різних вікових групах, більше поширена серед жінок та людей похилого віку [1, 7]. Найбільш поширені причини виникненню закрепів: хвороби товстого кишківника, захворювання малого тазу, вагітність, захворювання сполучної тканини, психічні захворювання, хвороби периферичної нервової системи, захворювання ЦНС, ідіопатичний закреп, хвороби прямої кишки. Констіпація має великий комплекс симптомів, та є певні ознаки закрепу: зміна густини калових мас, при випорожненні залишаються відчуття незавершеного спорожнення кишківника та потреба в надмірних зусиллях під час дефекації (рисуюнок 1.1) [15].

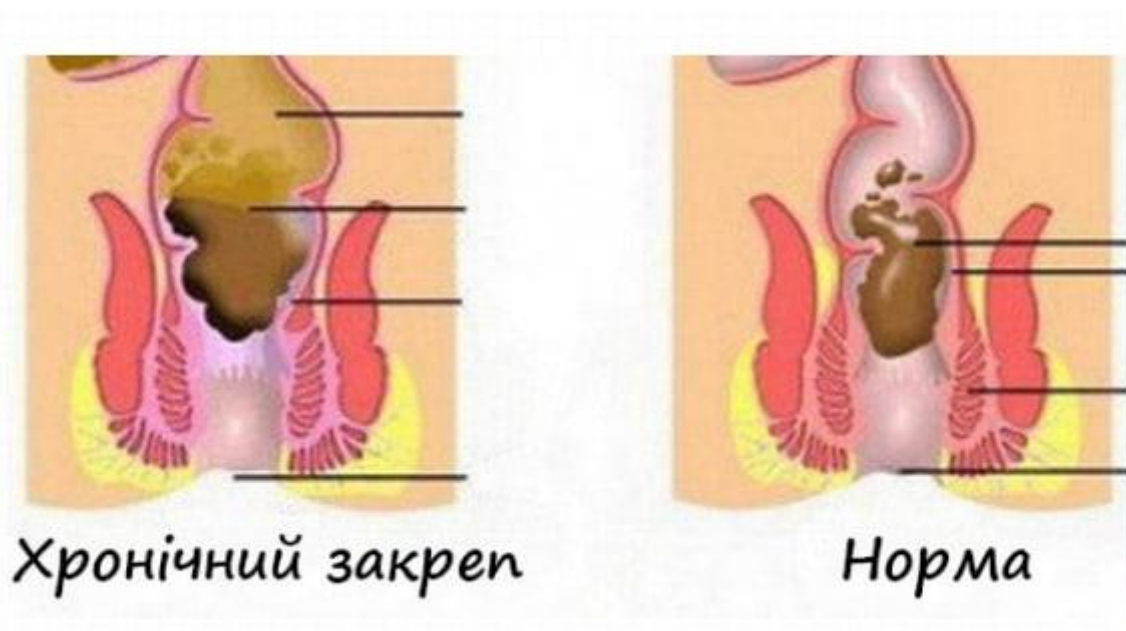


Рисунок 1.1 – хронічний закреп та нормальний стан.[3]

Для лікування хронічних закрепів, які спостерігаються при хворобах кишечника, широко використовується послаблююча дія рослин. Також ця дія сприяє в боротьбі з закрепом у осіб, які тривалий час знаходяться на ліжковому режимі або ведуть малорухливий спосіб життя.

Діючим складником багатьох харчових рослин є пектинові речовини, які активують перистальтику. Найпоширеніші рослини з такою дією є сена, крушина, подорожник болотний, ревінь, рицинова олія.

Основною перевагою лікарських засобів з послаблюючою дією на рослинній основі є їх природність, вони мають м'яку дію на організм та менший ризик побічних ефектів в порівнянні з деякими синтетичними препаратами.

Поспілкувавшись зі своїми колегами фармацевтами, ми визначили що є значний інтерес до природних методів лікування та попередження розладів кишечника, який підсилює актуальність лікарських засобів з послаблюючою дією. Багато з цих лікарських засобів доступні без рецепту. Тому велика кількість населення надає перевагу натуральним і безпечним методам лікування, що включає вживання лікарських рослинних препаратів, котрі відомі своєю ефективністю у регулюванні кишкової активності.

Також інтерес до відновлення та підтримки мікрофлори кишечника робить актуальним лікарські засоби з послаблюючою дією. Тому, що деякі з них можуть мати пребіотичні властивості, які сприяють росту корисних бактерій та зменшують запори [15, 18].

Значна увага приділяється розвитку пребіотиків та пробіотиків, які сприяють збереженню та відновленню здорової мікробіоти кишечника. Такі засоби використовують як альтернатива або додаток до традиційних лікарських препаратів. Пробіотики, містять корисні бактерії, такі як *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, які підтримують баланс мікрофлори кишечника та покращити перистальтику, що робить їх іншим варіантом для управління кишковою функцією. Зростає інтерес до персоналізованих методів лікування, які

враховують індивідуальні особливості пацієнта, як генетичні так і мікробіомні характеристики. Це відкриває нові можливості для діагностування та індивідуального підбору лікувальних схем.

Лікарські засоби з послаблюючою дією, такі як сена, крушина, рицинова олія, залишаються актуальними для лікування запорів чи інших кишкових проблем, особливо у випадках, коли необхідно швидко полегшити стан пацієнта. Вони бувають у формі таблеток, капсул, чаю або відвару.

Згодом медична спільнота звертає увагу на застосування натуральних методів та дієтотерапії для лікування кишкових проблем, замість лікарських препаратів, які можуть мати побічні ефекти.

Деякі лікарі рекомендують вживати багато овочів, фруктів, олій та розчинних волокон для підтримки нормальної кишкової функції. Важливо пити достатню кількість води та займатися фізичною активністю, що сприяє здоров'ю кишечника.

Послаблююча дія полягає в тому, що деякі речовини, які ми приймаємо з їжею або ліками, впливають на роботу нашого кишечника, забезпечуючи більш м'який і легший стул [1, 7].

Ось кілька ключових аспектів цієї дії:

- Збільшення об'єму стула: Наприклад пектини або розчинні волокна поглинають воду, збільшують об'єм вмісту кишечника і роблять стул м'якшим.
- Стимуляція перистальтики: Деякі речовини стимулюють м'язи кишечника, які сприяють рухливості кишечника і полегшують транзит стула.
- Зм'якшення текстури стула: Деякі речовини впливають на консистенцію стула, роблять його менш жорстким та більш м'яким, що полегшує проходження через кишечник.
- Полегшення дефекації: В результаті процесу стул стає легше виходити, що допомагає уникнути запорів.

Засоби та методи, що мають послаблюючу дію:

1. Проносні засоби (лаксативи):

- Осмотичні проносні засоби (Магнієві солі, лактуоза).
- Обволікаючі (гідрофільні) засоби (Псиліум, метилцелюлоза).
- Очищувальні (контактні) засоби (Бісакоділ).

2. Фізичні методи:

- Масаж живота.
- Фізична активність (біг, ходьба).

3. Дієта та харчування:

- Достатнє споживання води.
- Вживання клітковини.

4. Трав'яні засоби:

- Алое вера, корінь кульбаби та інші лікарські рослини з послаблюючою дією.

5. Медичні процедури:

- Клізма.

Проблема запорів є серйозною у сфері охорони здоров'я як у нашій країні, так і у всьому світі. Розв'язання цієї проблеми потребує комплексного підходу, це зміну способу життя, дієти, медикаментозну терапію та лікування супутніх захворювань. Своєчасне звернення за медичною допомогою може значно зменшити поширеність і наслідки закрепів [7, 15].

1.2 Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів послаблюючої дії

Аналіз препаратів з властивостями послаблюючої дії включає огляд складу, групи, механізму дії, ефективності, безпеки та побічних ефектів. Такий аналіз допоможе визначити найбільш підходящі засоби для певного випадку і допоможе пацієнтам отримати належну допомогу у лікуванні закрепів та інших розладів кишечника.

Група АТС – лікарські засоби, які застосовуються для лікування запорів [4, 6, 9, 11, 21].

На основі наведених нижче препаратів ми провели аналіз складу лікарських засобів, виробника лікарських засобів та лікарських форм.

1 Бісакодил (Дульколакс) – впливає на рецептори кишечника, що посилює його перистальтику. Фармакологічна група - контактні проносні засоби. Буває в лікарській формі таблетки та супозиторії. Цей препарат має фармакологічний ефект, такий як послаблюючий, який проявляється розм'якшенням та розрідженням калових мас. Побічні реакції: біль у животі, діарея, нудота, запаморочення, слабкість, втрата координації рухів. Виробник вітчизняний.

2 Натрію пікосульфат (Гутталакс) - впливає на рецептори кишечника, що посилює його перистальтику. Призначення Гутталаксу з антибіотиками може викликати зменшення послаблюючої дії. Препарат має фармакологічний ефект, такий як послаблюючий, який проявляється розм'якшенням та розрідженням калових мас. Лікарська форма краплі. Виробник зарубіжний. Регулює випорожнення при геморої та анальних тріщинах.

3 Сенозиди А, В (Регулакс, Сенаде, Сенадексин) прискорює перистальтику, у товстій кишці стимулює її слизову оболонку, зменшення часу транзиту і пом'якшення калу, стимуляція дефекації. При передозуванні: діарея,

спазми кишечника, великі втрати рідини. Лікарська форма таблетки. Виробник вітчизняний.

4 Кора крушини впливає на рецептори кишечника, що посилює його перистальтику. Форма випуску кора.(великий порошок: шматочки різної форми сірувато-коричневого, темно-коричневого кольорів.) Регулює випорожнення при геморої та анальних тріщинах.

5 Рицинова олія - препарат має подразнювальну дію на рецептори кишечника по всій довжині, у результаті чого виникає рефлекторне посилення перистальтики. Маслянисті компоненти сприяють просуванню калових мас. При передозуванні: Нудота, блювання, діарея, біль у животі, порушення водно-електролітного балансу. Лікарська форма олія . Виробник вітчизняний.

6 Лактулоза (Порталак, Дуфалак, Нормазе) - як послаблюючий засіб, для лікування запорі, притягає воду до кишечника, що збільшує об'єм та м'якість калових мас. При передозуванні: сильні гази, здуття живота та діарея. Форма випуску сироп. Виробник вітчизняний.

7 Макрогол (фортранс) для лікування запорів оскільки володіє послаблюючою дією. Покращує прохідність та полегшує дефекацію. При передозуванні: здуття живота, гази та діарея. Лікування запорів у дітей віком від 6 місяців до 8 років. При передозуванні: нудота, біль у животі, діарея. Форма відпуску порошок. Виробник зарубіжний.

8 Гліцеринові супозиторії полегшує виведенню калових мас. При передозуванні: часте випорожнення, мимовільне спорожнення кишківника. Форма відпуску супозиторії. Виробник зарубіжний.

9 ФОРЛАКС® створює водневі зв'язки з водою Форлакс утримує її в кишечнику. Отже, таким чином збільшується вміст рідини у порожнині кишечника, та це поліпшує процес випорожнення. При передозуванні: блювання, діарея, біль у животі. Виробник зарубіжний. Форма відпуску порошок.

10 ЛІНЕКС® знижує рН у кишковому тракті, продукує метаболіти, продукує речовини з антибактеріальною дією, запобігає колонізації патогенних мікроорганізмів. При передозуванні: інформація про випадки передозування відсутня. Виробник зарубіжний. Форма відпуску капсули.

Перше що ми порівняли це лікарська форма препаратів.

Лікарська форма, чи форма випуску, - стан лікарського засобу, в якій випускаються ліки. Надається лікарській рослинній сировині чи лікарському засобу зручний для застосування стан, це сприяє необхідному лікувальному ефекту [4, 12].

Лікарська форма за агрегатним станом буває різна буває різна – це тверді (порошок, таблетки, капсули), м'які (мазі, пасти), рідкі (розчини, настої, відвари, краплі) та газоподібні (аерозолі) [2, 3].

Кожна форма випуску має свої недоліки та переваги. Наприклад таблетки можуть бути не придатними для пацієнтів у яких проблеми з ковтанням, але вони зручні у транспортуванні та використанні. Сиропи мають високий вміст цукру, це може бути проблемою для діабетиків, але в них приємний смак та вони чудово підходять дітям.

Отже, кожен пацієнт вимагає індивідуального підходу до вибору лікарської форми.

На рисунку 1.2 наведено діаграму лікарські форми препаратів. Ми провели аналіз на основі десяти найпопулярніших препаратів з послаблюючою дією.



Рисунок 1.2 - Лікарські форми препаратів.

Отже, за нашими дослідженням більше препаратів таблетки. Каплі, сиропи та олія як лікарська форма використовуються найменше.

Далі ми порівняли за місцем виробника (рис.1.3).

Взагалі вибір за місцем виробництва, це рішення яке враховує вартість препарату, доступність, якість, медичні рекомендації та індивідуальні вказівки. Наприклад генерики з Китаю чи Індії бувають більше доступні за ціною, але потрібно перевіряти їх сертифікацію. Традиційні препарати є найкращим варіантом для певних медичних потреб. Нові препарати є лише у розвинених країнах, вони пропонують унікальний ефект, але мають високу вартість.

Спільна робота лікаря та пацієнта дозволяє знайти кращий варіант лікування.

Ми провели аналіз країни виробника лікарських засобів з послаблюючою дією.

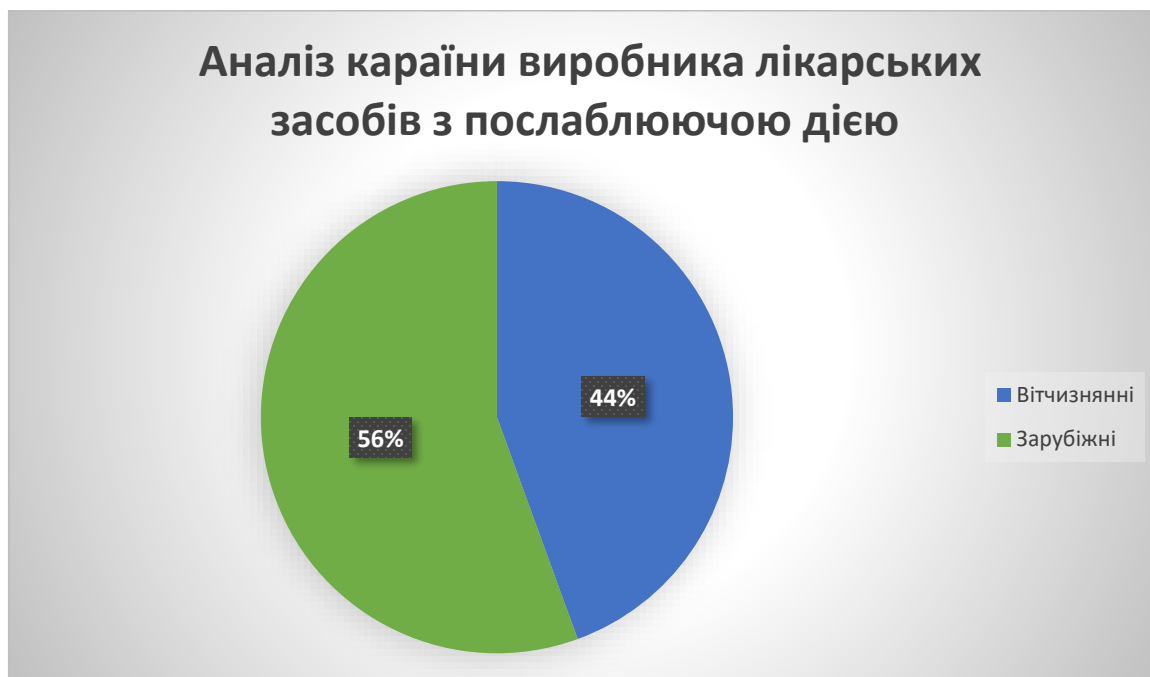


Рисунок 1.3 – аналіз країни виробника лікарських засобів з послаблюючою дією.

За діаграмою зрозуміло, що попит на зарубіжного виробника більший, але не на великий відсоток. Вибір зарубіжних препаратів українцями обумовлений такими факторами активна реклама, психологічні установки («закордоне» краще), доступність. Щоб підвищити рівень продажу вітчизняних ліків, потрібно покращувати контроль якості, активно працювати над рекламою продукції, забезпечувати лікарів достовірною інформацією про вітчизняні ліки.

Лікарські засоби з послаблюючою дією ми зрівняли за походженням їх діючих речовин природні, синтетичні та комбіновані. Кожен тип лікарських засобів має свої переваги та недоліки. Отже, у природних лікарських засобах перевагами є натуральність та біодоступність, недоліками є те що варіабельність та складність виробництва. З нашого списку препаратів такими лікарськими засобами за послаблюючою дією Сенозиди А, В (Регулакс, Сенаде, Сенадексин), Кора крушини, Рицинова олія.

В синтетичних препаратів є такі переваги як стабільність, точність та контроль, масове виробництво. Недоліками є вплив на довкілля та побічні ефекти. З нашого списку препаратів такими лікарськими засобами за послаблюючою дією є Бісакодил (Дульколак), Натрію пікосульфат (Гутталакс), Макрогол (Фортранс), ФОРЛАКС®.

В комбінованих препаратах основними перевагами є посилений ефект та зручність, а основними недоліками є те що ризик взаємодії та складність розробки. З нашого списку препаратів такими лікарськими засобами за послаблюючою дією Лактулоза (Порталак, Дуфалак, Нормазе), Гліцеринові супозиторії, ЛІНЕКС®.

Нижче наведена діаграма складу лікарських засобів послаблюючої дії за нашим списком.



Рисунок 1.5 – Склад лікарських препаратів.

Робимо висновок, що найбільше препаратів з синтетичним составом. Отже, люди надають більше перевагу контролю, точності, стабільності.

Далі ми розглянули дієтичні добавки. За результатами анкетування та результатами соціологічного опитування населення щодо вживання дієтичних добавок встановлено, що 72% населення України вживають дієтичні добавки. В деяких препаратах для лікування запорів, особливо в дієтичних добавках, містяться різні додаткові інгредієнти, які можуть сприяти покращенню травлення та полегшенню дефекації. Деякі з цих додаткових компонентів можуть включати: харчові волокна, пребіотики, пробіотики, рослинні екстракти. Дієтичні добавки бувають різних форм таблетки, порошки, капсули та інше.

Відмінність між лікарськими препаратами та дієтичними добавками розглянемо таблицю (1.1).

Таблиця 1.1 – Відмінність між лікарськими препаратами та дієтичними добавками [5, 6]

Критерій порівняння	Лікарський препарат	Дієтична добавка
Мета застосування	Профілактика, терапія.	Дієтотерапія, зниження ризику захворювань.
Показання до застосування	Нозологічна форма захворювання.	Оптимізація метаболізму речовин.
Склад	Моно- та багатокомпонентні суміші лікарських допоміжних речовин.	Подрібнена рослина сировина та багатокомпонентні суміші.
Шлях введення	Пероральний парентеральний та інші.	Тільки пероральний.

Державний орган реєстрації	ДФЦ МОЗ України.	Санітарна служба України.
Виробництво	Згідно з вимог GMP.	Згідно з гігієнічними вимогами до харчових продуктів.
Побічна дія	Перелічено конкретно	Має загальний характер.

Дієтичні добавки додають до окремих харчових продуктів. Харчові продукти для дієтичного споживання (ХПСДС), до 2005 р. «спеціальні харчові продукти» продукти, які перероблені або розроблені для дієтичних потреб. Склад продуктів відрізняється від складу звичайних харчових продуктів, вони виробляються на підприємствах харчової промисловості і не можуть бути замінниками лікарських препаратів, реалізуються в торговельній мережі як продукти харчування для спортсменів, дітей та осіб похилого віку [9].

До складу дієтичних добавок входять: вітаміни, мінеральні речовини, мікроелементи, амінокислоти, ферменти, протеїни, їстівні олії, екстракти морепродуктів, харчові волокна (фітосорбент), пектині, вуглеводи, детоксикаційну, імуномодулюючу, адаптогенну та інші дії.

Дієтичних добавок є об'єктивною тенденцією розвитку сучасного фармацевтичного ринку, але потрібно пам'ятати, що дієтичні добавки в Україні слід купувати лише у спеціалізованих магазинах [5].

Найпоширенішими інгредієнтами у фальсифікованих дієтичних добавках, що продаються для схуднення, були сибутрамін, його аналоги та проносний засіб фенолфталеїн. Сибутрамін був виявлений у 269 з 317 фальсифікованих добавок для схуднення, аналоги сибутраміну були виявлені у 20 з 317, а фенолфталеїн - у 75 з 317, хоча і сибутрамін, і фенолфталеїн були вилучені з ринку. Визначили що 16 із 317 фальсифікованих добавок для схуднення містять інші лікарські засоби,

включаючи цетилістат, диклофенак, фенфлурамін, лоркасерин, орлістат, фенітоїн, пропранолол, диметиламіламін, фенпропорекс, фуросемід, флуоксетин, буметанід [5, 6].

1.3 Опис найбільш часто застосованих рослин, витяги з яких використовуються як діючі речовини препаратів на рослинній основі

1. Сена (ЛИСТЯ СЕНИ — *Folia Sennae*, ПЛОДИ СЕНИ — *Fructus Sennae*) використовується у вигляді лікарських препаратів або трав'яних чаїв для лікування запорів та полегшення травлення. Основними діючими речовинами в сені є сенносиди А і В, сприяють виведенню води з кишечника, сполуки мають послаблюючу дію на кишечник. Використовується у формі сухого листа або відвару для приготування трав'яних чаїв або у вигляді таблеток і порошків. Тривале або неправильне використання сени може призвести до побічних ефектів. Препарати: Екстракт листа сени в таблетках, сенаде, сеналде, глаксена, сенадексин, сенозиди А + В, настій листків сени, комплексні препарати кафіол і регулакс діють як послаблююче. Призначають дітям зі збільшеною печінкою, ацетонурією, фосфат- і оксалатурією, при болючих кольках і проносі з зеленуватим слизом [1, 8].

2. Кора крушини (*Cortex Frangulae*) використовуються в фітотерапії як послаблюючий засіб. Діючими речовинами у крушині є антрахіноглікозиди, в тому числі фраксін і емодин. Має послаблюючий ефект на кишечник, стимулюючи перистальтику та полегшуючи випорожнення. Має властивості, які сприяють виведенню токсинів. Зазвичай це трав'яні чаї, екстракти та таблетки. Має побічні ефекти діарея та біль у животі.

Препарати: Відвари, настої, екстракти таблетки, Вікаїр та Вікалін [20, 21].

3. Ревінь (*Rumex crispus*) рослина використовується у фітотерапії, для лікування проблем з кишечником. Діючими речовинами в ревені є

антрахіноглікозиди, в тому числі емодин. Ревінь здебільшого вживається у вигляді відварів, настоїв або трав'яних чаїв. Ці препарати можна приготувати з коренів або листя рослини. Ревінь має токсичні властивості.

Препарати: Настої, відвари, екстракт, таблетки або капсули. Ревенакс, сироп Ревенакс, Ревенол-Біль, Ревенол-ФітоЕкстракт, Ревенол-БАД.[21, 23, 24]

4. Насіння рицини (*Semina Ricini*)

Рицина звичайна (*Ricinus communis*)

Рицинова олія (*Oleum Ricini*) діє на кишечник як послаблювальний засіб, використовується якщо інші методи при боротьбі с запорами не допомагають. Основний активний компонент рицинолева кислота. Має побічні ефекти діарея та біль у животі.

Препарати: рициновий сироп, капсули з рициновою олією [21].

5. Жостір проносний (Крушина проносна) (*Rhamnus cathartica*)

Застосовується в фітотерапії та традиційній медицині. Плоди входять до складу проносних зборів та чаїв. Має антисептичну, послаблюючу дію. Має протиглисні властивості. Вживають у різних формах чаї, відвар, настій, екстракт [21, 26].

6. Щавель кінський (*Rumex confertu*) використовуються в фітотерапії.

Полегшує травлення, має послаблюючу дію підходить для лікування запорів та проблем з кишечником. Кореневища та корінь щавлю кінського містять похідні антрацену. Препарати у формі екстрактів, трав'яних чаїв, екстрактів [21, 27].

7. Подорожник болотний (*Plantago major*) має фенольні сполуки,

флавоноїди, каротиноїди, вітаміни, мінерали та слизи. Ці компоненти надають антисептичну, протизапальну та послаблюючу дії. Має послаблюючу дію на кишечник та сприяє полегшенню випорожнення. Використовується у формі чаїв, настоїв, відварів, екстрактів [8, 20].

8. Корінь алое вера (*Aloe vera*) Має такі сполуки вітаміни, мінерали,

амінокислоти та фітостероли. Полегшує травлення та має послаблюючу дію на кишечник. Покращення травлення та покращує роботу шлунково-кишкового

тракту. Сприяє полегшенню випорожнення. Зменшує запалення шлунково-кишкового тракту. Використовують як екстракт, трав'яні збори, таблетки та капсули. Препарати: Aloe Vera Capsules, Aloe Vera Tablets, Aloe Vera Extract Capsules, Aloe Vera Root Extract Tablets, Aloe Vera Gel Capsules [8, 27].

9. Корінь сланцевої калини (*Viburnum opulus*) різні біологічно активні речовини, такі як флавоноїди, органічні кислоти та інші сполуки, які впливають на здоров'я. Полегшує травлення та має послаблюючу дію на кишечник. Сприяє полегшенню випорожнення. Використовують як екстракт, трав'яні збори, та трав'яні чаї [8, 20].

10. Листя сосни (*Pine*) має корисні властивості, які полегшують травлення. Має помірну послаблюючу дію. Сприяє полегшенню випорожнення. Корисна для лікування запорів. Використовується у формі настоїв, відварів, екстрактів [8, 20].

Перед вживанням різних трав'яних лікарських засобів бажано проконсультуватися з лікарем.

ВИСНОВКИ ДО 1 РОЗДІЛУ

1. Лікарські засоби з послаблюючою дією, відіграють важливу роль у лікуванні запорів. Особливо коли інші методи не надають бажаних результатів. Правильний підхід до вибору лікарських засобів з послаблюючою дією покращує якість життя пацієнтів.

2. Найбільш поширеними лікарськими формами в препаратах з послаблюючою дією є таблетки, більшість препаратів випускаються закордонними виробниками із діючими речовинами синтетичного походження. Цей факт підвищує актуальність розробки капсул вітчизняного виробництва із вмістом рослинних компонентів – екстрактів сени та крушини. Також відомо що 72% людей в Україні вживають дієтичні добавки.

3. Велика кількість рослин має корисні властивості, які використовуються для виготовлення лікарських засобів з послаблюючою дією.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Характеристика АФІ та допоміжних речовин

При проведенні фармацевтичної розробки лікарського засобу із вмістом рослинних компонентів сени та крушини, використовували сухі екстракти, придбані на підприємстві, яке займається випуском екстрактів.

Приклад характеристики екстрактів наведена у відповідних сертифікатах якості (рисунок 2.1).

Сертифікат якості № 30

Назва препарату по ТУ: Екстракт сухий: Касії (сени) листя 15:1 «Екстракти сухі харчові»

Номер партії: 3002 Дата виготовлення екстракту:

Кількість: 0,1 кг Дата проведення аналізу: 03.02. – 07.02.

Термін придатності: 02.25

Найменування показників, які контролюються	Вимоги ТУ	Результати випробувань
Зовнішній вигляд	Однорідний порошок	відповідає
Колір	Властивий кольору використаної рослинної, фруктовий або ягідної сировини	коричневий
Запах	Властивий запаху використаної рослинної, фруктовий або ягідної сировини	відповідає
Одержаний в співвідношенні: сировина/екстракт	15:1	відповідає
Екстрагент	Етанол 70 %	відповідає
Вміст наповнювача(мальтодекстрин), %	-	35,0
Вміст наповнювача (діоксиду кремнію), %	-	5,0
Масова частка вологості: - під час випуску з виробництва, не більше, %; - протягом терміну придатності до споживання, не більше, %	7,0 9,0	3,27 -
Крупність помелу: - масова частка продукту, що сходить 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, %	- 0,01 % (100ppm)	2,38 Відповідає
Допустимі відхилення за масою	Від більше ніж 1000 до 10000 -1,5 %	0,1
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; плісневі 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 «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 °С і вологості не більше 75 %		

Рисунок 2.1 – Сертифікат якості на екстракт сени

Екстракт сухий листя сени

Діючі речовини: Сеннозид А та Сеннозид Б

Зовнішній вигляд: Блідо-зелений або жовто-зелений порошок

Технічні характеристики: 8%

Метод випробування: УФ

CAS#: 81-27-6 (Sennosides A), 128-57-4 (Sennosides B).

Застосовується при запорах, порушеннях черевної порожнини, проказі, шкірних захворюваннях, лейкодермії, спленомегалії, гепатопатії, жовтяниці, гельмінтозах, диспепсії, кашлі, бронхіті, черевному тифі, анемії та пухлинах. Крім широкого застосування в звичайній західній медицині, лист сени залишається важливим препаратом, що використовується в традиційній китайській медицині і традиційній індійській аюрведичній медицині.

Екстракт листя сени містить похідні антрахінону.

Має антимікробну дію на різноманітні мікроорганізми та бактерії, такі як стафілокок, дифтерія бацила, черевнотифова паличка, паратифоподібна паличка, кишкова паличка, водний екстракт корисний тільки для сальмонели тифі;

Екстракт сени може збільшувати тромбоцити і фібриноген, скорочувати час згортання крові, час перерахунку та час скорочення тромбу, сприяти зупинці кровотечі;

Порошок екстракту листя сени здатний блокувати ацетилхолін на рухових нервових клемах і скелетних суглобах, завдяки чому відбувається розслаблення м'язів.

Екстракт сухий кори крушини

Екстракт сухий, стандартизований, одержаний із сировини, описаної в монографії «Крушини кора» ДФУ 2.2 [2, 3].

Вміст: не менше 15.0 % і не більше 30.0 % глюкофрангулінів, у перерахунку на глюкофрангулін А ($C_{27}H_{30}O_{14}$; М.м. 578.5) і сухий екстракт;

визначений вміст не має відрізнятись від номінального вмісту більше ніж на + 10 %.

Екстракт виготовляють із лікарської рослинної сировини підходящим методом, використовуючи етанол від 50 % до 90 % (об/об). В нашому випадку використовували 70 % етанол.

Являє собою дрібний порошок, жовтувато-коричневого кольору.

Крушина має проносні властивості, підтримує травний тракт і сприяє випорожненню. Використовується як легке проносне, сприяє випорожненню, підтримує травний тракт.

Допоміжні речовини

В якості допоміжних речовин для розробки капсул використовувалися речовини, що дозволені до використання в фармацевтичній промисловості [19, 22].

Серед допоміжних речовин, що були використані під час роботи слід зазначити крохмаль картопляний, лактози моногідрат, МКЦ 101, МКЦ 102, тальк, аеросил, кальція стеарат.

Розроблені суміші рослинних компонентів (екстрактів кори крушини та листя сени) інкапсулювали в тверді желатинові капсули (виробництво Китай). Характеристика капсул наведена в сертифікаті якості (переклад з англ.) на рисунку 2.2.

Переклад з англійської мови

Сертифікат капсула порожня желатинова

Назва	Порожня желатинова капсула	
Партія	G20210820	
Кількість	10 000 000 шт.	
Дата виготовлення	20.08.2021	
Кінцева дата споживання	20.08.2026	
Розмір	№0	
Колір	Біло-біла	
Інспекція	CP2010(11)	
Країна виробник	Індія	
Випробування	Стандартні вимоги	Результат
Ступінь всихання	відповідає вимогам	відповідає
Крихкість	відповідає вимогам	відповідає
Період повного розпаду	10 хв макс	8 хв
Вязкість	60 mm ² /s/ хв. мін	72,50 mm ² /s
Втрати при висушуванні	12,5%-17,5%	14,80%
Вміст золи	5,0%	1,9%
Важкі метали	50ppm	відповідає
Діоксид сірки	50ppm	відповідає
Хлорідрин	Відповідає вимогам	відповідає
Мікробіологічні випробування		
Загальна кількість бактерій	1000cfu/g	відповідає
Загальна кількість дріжджів та грибів	1000cfu/g	відповідає
Кишкова паличка	не виявлено	не виявлено
Сальмонела	не виявлено	не виявлено
Зберігання і термін придатності: 5 років при умові зберігання капсули в оригінальній упаковці в сухому, прохолодному захищеному від сонячних променів місці. Ми підтверджуємо що порожня тверда желатинова капсула була виготовлена з желатину який не містить вірусу коров'ячого сказу, на далі підтверджуємо що вищевказаний продукт не буде містити вірус коров'ячого сказу. Барвники для капсул відповідають нормам для виготовлення лікарських препаратів.		

Рисунок 2.2 – Сертифікат якості на тверді желатинові капсули

2.2 Методи дослідження

Проведені дослідження в рамках фармацевтичної розробки лікарських засобів із вмістом рослинних компонентів, були здійсненні згідно вимогам ДФУ [2, 3].

Були проведені фізико-хімічні, фармако-технологічні та біофармацевтичні дослідження.

Зважування

На електронних лабораторних 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.

2.9.16. Текучість, ст. 425.

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

2.9.37. Оптична мікроскопія, ст. 481.

2.9.36. Плинність порошків, ст.477.

Методика мікроскопічних досліджень.

Визначення оптичних показників субстанцій проводилось за методикою Державної фармакопеї України (оптична мікроскопія ДФУ 2.0 т.1, стор. 481) [2, 3]. Дослідження проводили за допомогою мікроскопа Bresser 40x-1600x 5MP 8,9 см (3.5 дюймів) цифровий 52 – 01000 із градуйованою шкалою на предметному склі. Шкала поділки 0,01 мм (10 мкм). Для перегляду досліджуваних зразків використовували об'єктив із 10, 40 та 100-кратним збільшенням.

Проведення статистичного розрахунку отриманих матеріалів дослідження проводили згідно ДФУ «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту» ДФУ 2.1, п. 5.3 N1, ст. 881) [2, 3].

ВИСНОВКИ ДО 2 РОЗДІЛУ

1. Представлено стислу характеристику лікарської рослинної сировини, що буде використана в процесі розробки.
2. Наведено методики експериментальних досліджень.

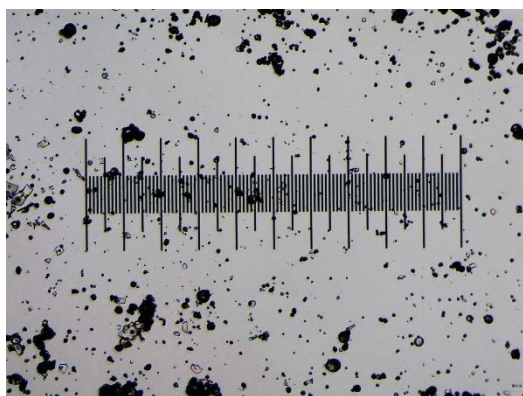
РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

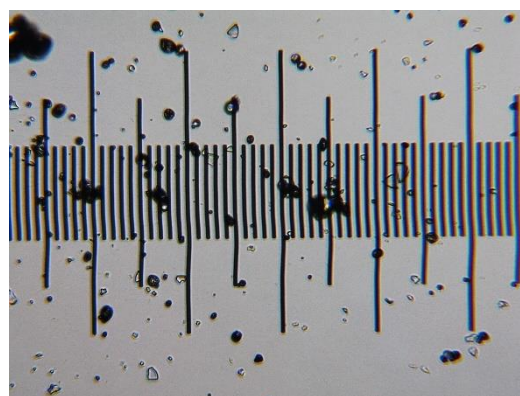
3.1 Визначення фізико-хімічних та фармакотехнологічних показників екстрактів

Першочерговим завданням визначення властивостей рослинних субстанцій при розробці будь якої лікарської форми є визначення мікроскопічних показників даної субстанції [10, 11, 16].

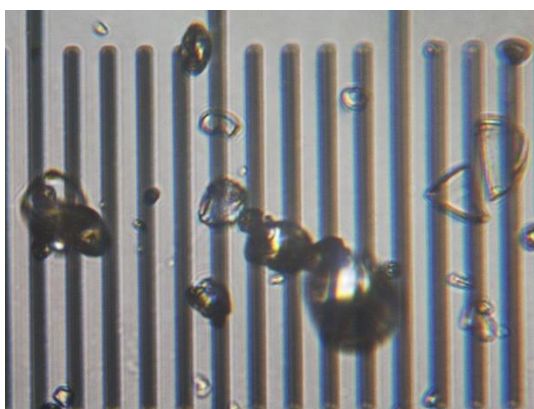
Нами було проведено мікрофотографування екстрактів сухих листя сени та кори крушини (рис. 3.1, 3.2). Шкала поділки 0,01 мм (10 мкм).



А



Б



В

Рисунок 3.1 – Мікрофотографії екстракта сухого листя сени (А – збільшення в 10 разів, Б- збільшення в 40 разів, В – збільшення в 100 разів)

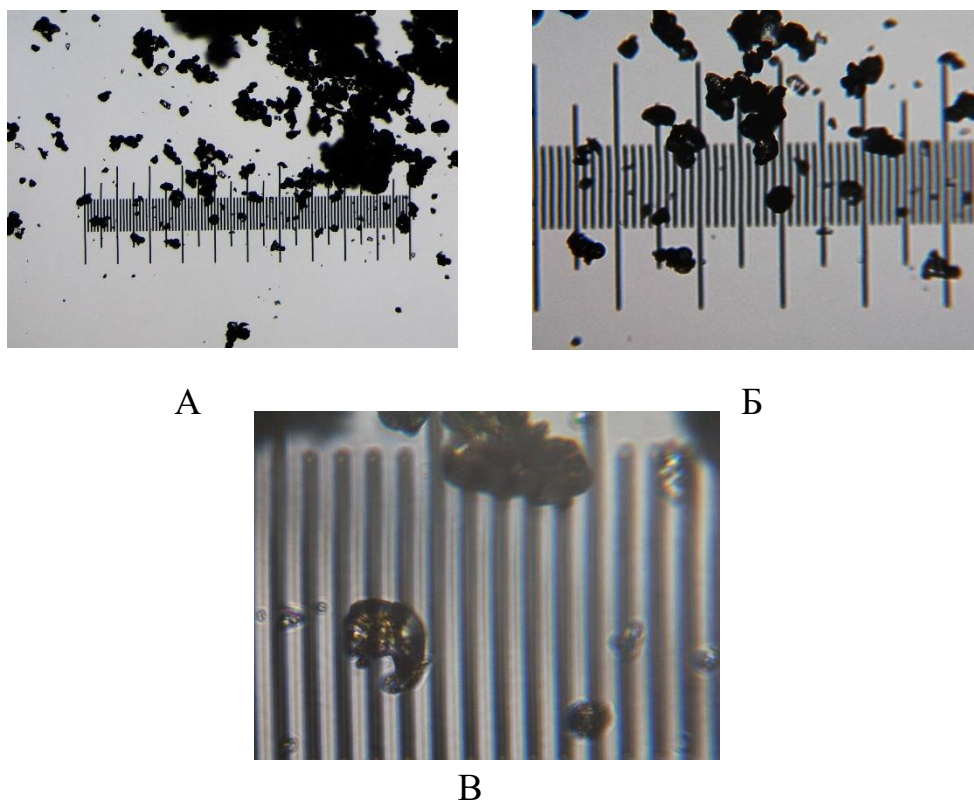


Рисунок 3.2 - Мікрофотографії екстракта сухого кори крушини (А – збільшення в 10 разів, Б- збільшення в 40 разів, В – збільшення в 100 разів).

Згідно отриманих даних рисунків 3.1 та 3.2, можна зробити висновок про різницю в розмірах кристалів екстрактів сени та крушини. Порошок сухого екстракта сени більш дисперсний, має розміри 10-30 мкм. Натомість порошок сухого екстракта кори крушини має розміри 20-60 мкм.

При проведенні процесу інкапсулювання при різниці в розмірах кристалів порошку можливе розшарування маси. Тим самим отримані капсули послаблюючої дії протягом часу інкапсулювання матимуть нерівномірний склад діючих речовин [17, 19].

Наступним етапом робіт стало визначення основних фармакотехнологічних показників екстрактів. Проведення досліджень проводили за методиками ДФУ.

Дані наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Фармакотехнологічні показники екстрактів сени та крушини

Параметри	Значення	
	Сухий екстракт листя сени	Сухий екстракт кори крушини
Текучість, с/100 г	42	48
Кут природного відкосу, град.	47	45
Насипний об'єм до усадки, мл	$21,14 \pm 0,16$	$18,54 \pm 0,25$
Насипний об'єм після усадки, V_{500} , мл	$15,24 \pm 0,41$	$14,25 \pm 0,14$
Насипний об'єм після усадки, V_{1250} , мл	$14,25 \pm 0,25$	$12,25 \pm 0,10$
До усадки густина, m/V_0 , г/мл	$0,709 \pm 0,024$	$0,809 \pm 0,016$
Після усадки густина, m/V_{500} , г/мл	$0,984 \pm 0,033$	$1,053 \pm 0,042$
Після усадки густина, m/V_{1250} , г/мл	$1,052 \pm 0,042$	$1,224 \pm 0,049$
Вологовміст, %	$2,55 \pm 0,14$	$3,12 \pm 0,22$
Вологопоглинання при 90 % відн. вол., %	$8,25 \pm 0,42$	$9,56 \pm 0,47$

Згідно отриманих даних (таблиці 3.1 та 3.2) можна побачити негативні показники досліджених субстанцій по таким параметрам як текучість, кут природнього укосу та вологопоглинання. Представлені екстракти володіють незадовільною текучістю, що може бути обумовлено значним вологопоглинанням та малими розмірами часточок порошків.

Проведені дослідження щодо вологопоглинання показали, що екстракти володіють значною гігроскопічністю (рис. 3.3):

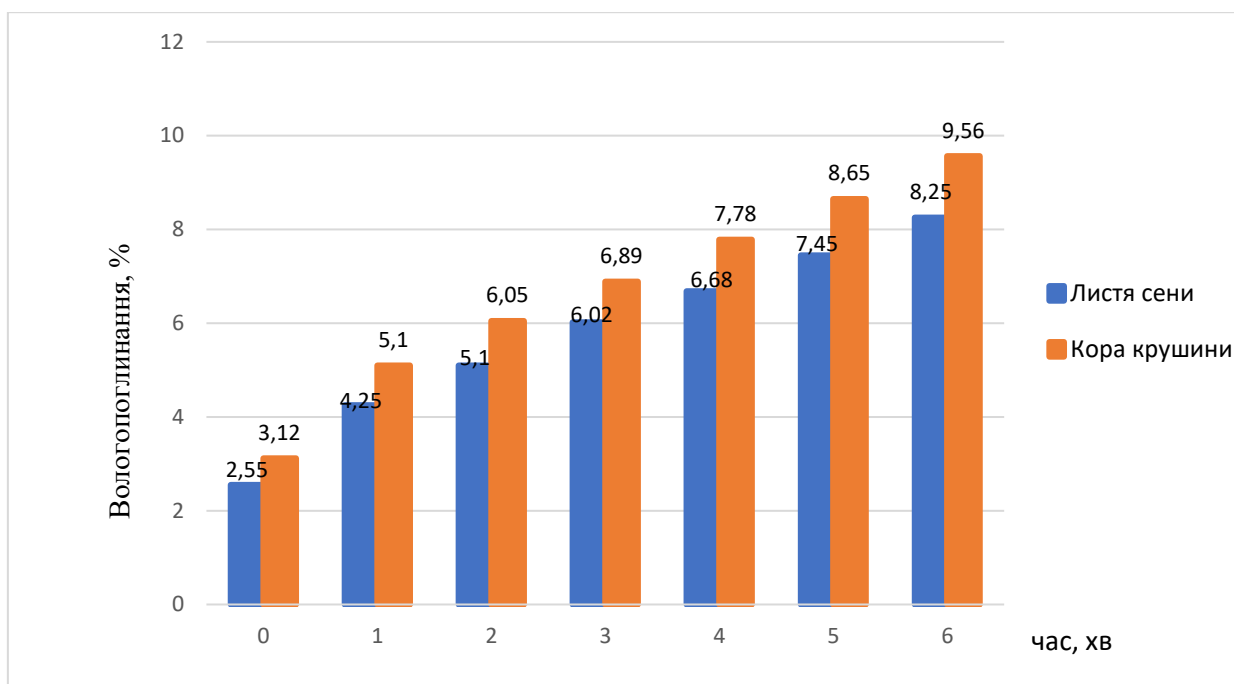


Рисунок 3.3 – Гістограма вологопоглинання порошками сухих екстрактів листя сени та кори крушини

Як ми бачимо (рис. 3.3) екстракти володіють значним вологопоглинанням.

На підставі вищенаведених досліджень можна зробити висновок, що для покращення текучості, кута укосу, зменшення вологопоглинання суміші екстрактів перед проведенням процесу інкапсулювання необхідно провести процес грануляції маси.

3.2 Дослідження з розробки складу

При проведенні досліджень з підбору допоміжних речовин та технології виготовлення капсул послаблюючої дії нами було запропоновано використовувати в якості активних компонентів наступну кількість сухих екстрактів [4, 9, 15]:

Сухий екстракт листя сени 100 мг

Сухий екстракт кори крушини 50 мг

В подальших дослідженнях рекомендовано провести комплекс фармакологічних досліджень щодо підтвердження ефективної концентрації екстрактів.

З метою покращення текучості та зменшення ефекту вологопоглинання нами було виготовлено ряд модельних зразків капсул із вмістом наповнювачів та аеросилу. При розрахунку кількості допоміжних речовин виходили із розміру капсули. Нами було запропоновано використовувати капсулу «0», яка має об'єм 0,68 мл та вміщує до 800 мг речовини (в залежності від густини порошків). В якості антифрикційних речовин до складу зразків було введено кальцію стеарат та тальк (~1 %).

Склади модельних зразків наведені в таблиці 3.2

Таблиця 3.2 – склад модельних зразків капсул

№ п/п	Компоненти модельних зразків	Кількість, мг		
		Модельний зразок №1	Модельний зразок №2	Модельний зразок №3
1	Екстракт сухий листя сени	100		
2	Екстракт сухий кори крушини	50		
3	МКЦ 101			100
4	МКЦ 102		100	
5	Лактози моногідрат	100		
6	Аеросил	20	20	20

7	Тальк	3	3	3
8	Кальція стеарат	3	3	3
Всього		276		

Капсули отримували наступним чином: в змішувач завантажували екстракти сухі листя сени та кори крушини, до екстрактів додавали аеросил та 80% наповнювача (МКЦ 101/МКЦ102/лактози моногідрат) та вмикали змішувач на перемішування. Через 15-20 хвилин додавали інші компоненти капсульної маси і продовжували перемішування до отримання однорідної маси. Капсули наповнювали на полуавтоматичному пристрої в капсулу «0».

Отриману капсульну масу перед процесом інкапсулювання перевіряли за такими показниками як текучість, кут укосу та вологопоглинання.

Отримані дані наведені в таблиці 3.3

Таблиця 3.3 – Фармакотехнологічні показники модельних зразків

№ п/п	Фармако- технологічний показник	Модельний зразок 1	Модельний зразок 2	Модельний зразок 3
1	Текучість	29	35	38
2	Кут укосу	36	39	40
3	Вологопоглинання	6,25	6,48	6,54

Згідно отриманим даним (таблиця 3.3) додавання допоміжних речовин покращує фармакотехнологічні показники суміші екстрактів сени та крушини. Найкращим є додавання до складу капсульної маси лактози моногідрата в якості наповнювача.

В той же час отримані дані свідчать про необхідність подальшого удосконалення технології отримання капсульної маси.

Для доведення показників капсульної маси до вимог ДФУ нами запропоновано провести вологу грануляцію маси перед процесом інкапсулювання.

В подальших дослідженнях нами було використано модельний зразок №1 (із лактозою моногідратом).

До складу суміші екстрактів із лактозою моногідратом було введено відповідну кількість зволожувача (таблиця 3.4), після чого отримана маса гранулювалась крізь перфороване сито, висушувалась, гранули калібрували та перемішували із відповідною кількістю антифрикційних речовин.

Таблиця 3.4 – Зволожувачі, що були використані для процесу гранулювання

№ п/п	Зволожувач	Кількість зволожувача від загальної капсульної маси
1	Крохмальний клейстер 2,0 %	10
2	Крохмальний клейстер 3,0 %	10
3	Крохмальний клейстер 5,0 %	10
4	Розчин метилцелюлози 5%	5
5	Розчин желатину 3%	5
6	Розчин ГПМЦ 3 %	5

Отримана капсульна маса була досліджена за фармакотехнологічними показниками (текучість, вологопоглинання) (таблиця 3.5).

Таблиця 3.5 – Показники гранульованої капсульної маси

№ п/п	Фармако- технологічний показник	Текучість	Волого- поглинання
1	Модельний зразок №1 (крохмальний клейстер 2,0 %)	28,46	5,10
2	Модельний зразок №2 (крохмальний клейстер 3,0 %)	22,25	4,89
3	Модельний зразок №3 (Крохмальний клейстер 5,0 %)	14,25	4,25
4	Модельний зразок №4 (розчин метилцелюлози 5%)	35,75	6,25
5	Модельний зразок №5 (розчин желатину 3%)	32,15	7,25
6	Модельний зразок №6 (розчин ГПМЦ 3 %)	30,45	7,14

Згідно отриманим даним, в подальших дослідженнях найефективнішим буде використання крохмального клейстеру 5,0 %. Використання даного зволожувача значно покращує такі показники як вологопоглинання та текучість до норм, регламентованих ДФУ. Слід відмітити, що отримання гранульованої капсульної маси із усіма зволожувачами покращує фармакотехнологічні показники маси.

На підставі проведених досліджень нами запропоновано наступний склад капсул послаблюючої дії на основі рослинної сировини:

Сухий екстракт листя сени	100	мг
Сухий екстракт кори крушини	50	мг
Лактози моногідрат	100	мг
Крохмаль картопляний	2	мг
Аеросил	20	мг
Тальк	3	мг
<u>Кальція стеарат</u>	<u>3</u>	<u>мг</u>
Всього:	278	мг

Капсула «0» масою 100 мг

3.3. Технологія капсул послаблюючої дії

Технологічна схема виробництва наведена на рис. 3.4 і повністю відповідає вимогам GMP.

Стадія 1. Підготовка сировини.

На даній стадії відбувається зважування та просіювання всіх діючих та допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу. Перед проведенням розтарування проводиться вхідний контроль субстанцій.

Просіяні компоненти за допомогою збірника передають на стадію отримання маси для інкапсулювання.

Стадія 2. Приготування зволожувача.

На стадії «Приготування зволожувача» відбувається виготовлення крохмального клейстера. За класичною технологією відважений крохмаль картопляний суспендують в збірнику із водою очищеною холодною. Надалі отриману суспензію переміщують до реактора із водою гарячою. Проводять перемішування до повного розчинення крохмалю картопляного та отримання однорідної маси зволожувача. Після чого зволожувач охолоджують та передають на наступну стадію.

Стадія 3. Отримання маси для капсулювання.

На даній стадії проводиться декілька операцій. Сухі екстракти сени та крушини змішують із лактози моногідратом в змішувачі-грануляторі до отримання однорідної суміші. До даної суміші додають порційно зволожувач і ретельно перемішують. Зволожену масу гранулюють за допомогою чопера та імпелера в об'ємі змішувача-гранулятора. Після отримання гранул до оболонки змішувача-гранулятора подається теплоагент і гранули висушують. Сухі гранули калібрують крізь вбудований калібратор.

Вже до сухих прокаліброваних гранул додають аеросил, кальцію стеарат та тальк і проводять перемішування. Отриману масу передають на стадію інкапсулювання.

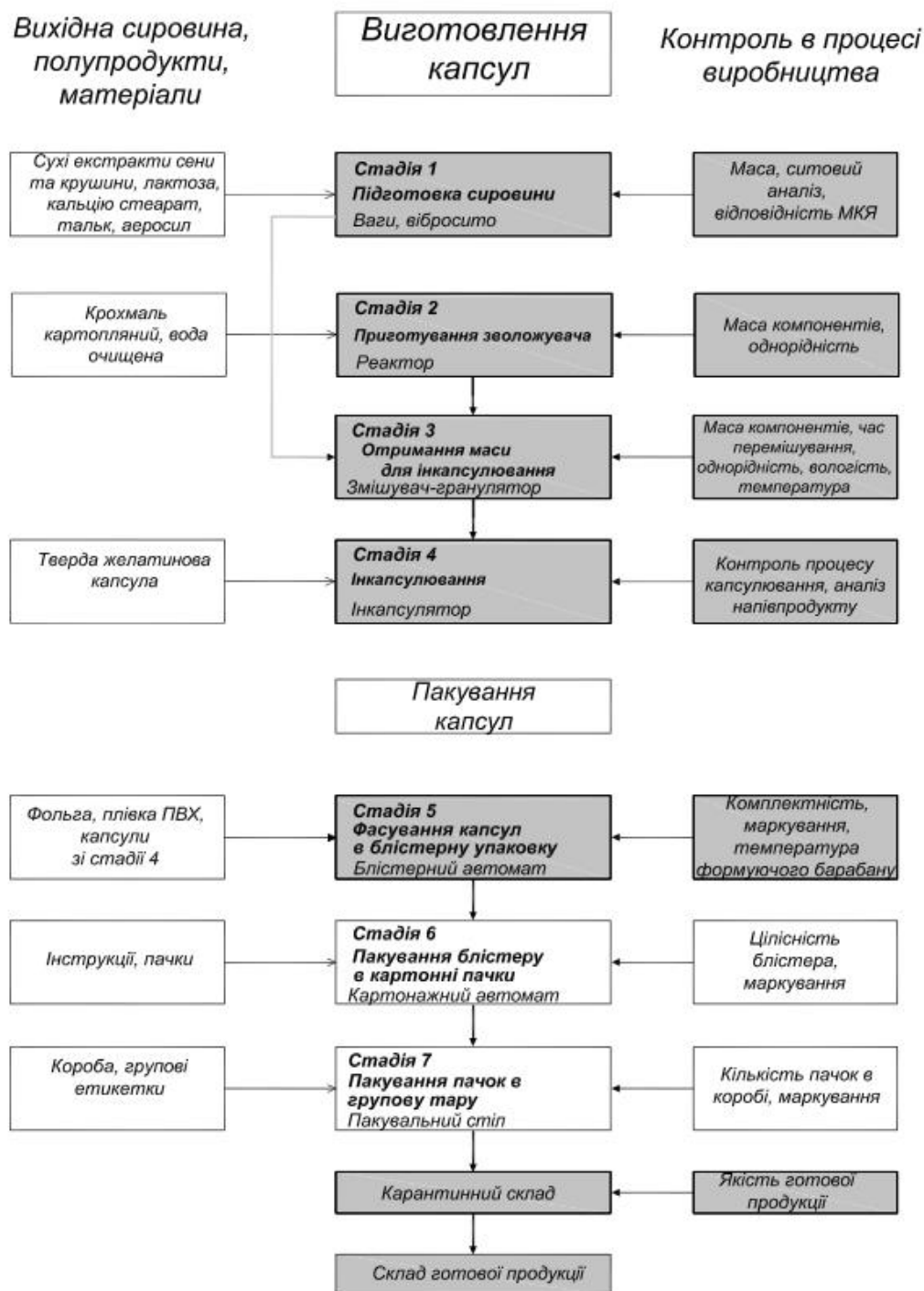


Рис. 3.4. Технологічна схема капсул з сухими екстрактами листя сени та кори крушини

Стадія 4. Інкапсулювання

На даній стадії до інкапсулятора, в приймаючий бункер завантажують суміш речовин зі стадії 3. Також до апарата завантажують пусті желатинові капсули «0». Наповнюють капсули масою 278 мг.

Під час роботи контролюють основні показники капсул (маса вмісту, цілісність тощо).

Отримані капсули після проходження аналізу полупродукта передаються на блок стадій пакування та маркування.

Запаковані та промаркірована продукція передається на карантинний склад, а потім на склад готової продукції.

За умов належного виконання всіх фармакотехнологічних процесів отримуємо капсули послаблюючої дії із вмістом сухого екстракта листя сени та сухого екстракта кори крушини (таблиці 3.6 – 3.9):

Таблиця 3.6 – Органолептичні показники

Назва показника	Характеристика
Зовнішній вигляд	Тверда желатинова капсула з однорідним дрібнодисперсним порошком. Допускається неоднорідність.
Колір	Характерний кольору сировини, яка використовується
Запах та смак	Специфічний, обумовлений використаною сировиною
Примітка. Не допускається: Запах цвілі, затхлість та сторонні запахи; Зараженість шкідниками, наявність слідів зараження.	

Таблиця 3.7 - Фізико-хімічні показники капсул

Назва показника	Норма	Метод контролювання
1. Втрата в масі при висушуванні, % не більше	5.0 %	ДФУ, 2.2.32
2. Однорідність маси	З 20 випробовуваних мас вмісту капсули допускається не більше 2 мас вмісту капсули, які можуть відхилятися від середньої маси більше $\pm 7,5\%$, але не може бути ні одної маси вмісту капсули, що може відхилятися від середньої маси більше $\pm 20\%$	ДФУ, 2.9.5
3. Розпадання	Не більше 30 хвилин	ДФУ, 2.9.1
4. Кількість штук в упаковці	Не менше, ніж зазначено на упаковці	Візуально

Таблиця 3.8 - Мікробіологічні показники капсул

Назва показника	Критерій прийнятності	Методи контролювання згідно з
ТАМС (загальна кількість аеробних мікроорганізмів), КУО/г, не більше	5×10^7	ДФУ, 2.6.12
ТУМС (загальна кількість дріжджових та плісневих грибів), КУО/г, не більше	5×10^5	ДФУ, 2.6.12
<i>Salmonella</i> , КУО/г	Відсутність в 25 г	ДФУ, 2.6.31
<i>Escherichia coli</i> , КУО/г, не більше	1×10^3	ДФУ, 2.6.31

Таблиця 3.9 - Допустимі рівні вмісту токсичних елементів.

Назва показника	Допустимі рівні	Метод контролювання
Токсичні елементи, мг/кг, не більше:		
свинець	6,0	ГОСТ 30178
миш'як	0,5	ГОСТ 26930
кадмій	1,0	ГОСТ 30178
ртуть	0,1	ГОСТ 26927

ВИСНОВКИ ДО 3 РОЗДІЛУ

1. Проведено фізико-хімічний та фармакотехнологічний аналіз досліджуємих екстрактів листя сени та кори крушини. Визначено необхідність введення допоміжних речовин для покращення технологічних властивостей екстрактів.

2. За результатами ряду досліджень запропоновано склад лікарського засобу у формі капсул із вмістом рослинних сухих екстрактів. Визначено концентрацію діючих та допоміжних речовин. Обґрунтовано проведення процесу отримання гранул методом вологої грануляції.

3. На підставі розробленого складу запропонована технологія отримання капсул в промислових умовах. Представлена технологічна схема виробництва.

ВИСНОВКИ

За результатами проведеної роботи розроблено склад та технологію капсул послаблюючої дії із вмістом рослинних компонентів.

1. Визначено, що лікарські засоби з послаблюючою дією, відіграють важливу роль у лікуванні запорів. Найбільш поширеними лікарськими формами в препаратах з послаблюючою дією є таблетки, більшість препаратів випускаються закордонними виробниками із діючими речовинами синтетичного походження. Цей факт підвищує актуальність розробки капсул вітчизняного виробництва із вмістом рослинних компонентів – екстрактів сени та крушини.
2. Проведено фізико-хімічний та фармакотехнологічний аналіз досліджуємих екстрактів листя сени та кори крушини. Визначено необхідність введення допоміжних речовин для покращення технологічних властивостей екстрактів.
3. За результатами ряду досліджень запропоновано склад лікарського засобу у формі капсул із вмістом рослинних сухих екстрактів. Визначено концентрацію діючих та допоміжних речовин. Обґрунтовано проведення процесу отримання гранул методом вологої грануляції.
4. На підставі розробленого складу запропонована технологія отримання капсул в промислових умовах. Представлена технологічна схема виробництва.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Буковинський державний медичний університет. URL: <https://www.bsmu.edu.ua/blog/2378-fitoterapiya-u-gastroenterologii/> (дата звернення: 08.02.2024).
2. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
3. Державна Фармакопея України. Доповнення 4 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. 600 с.
4. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 30.10.2023).
5. Дієтичні добавки – користь чи шкода? *Ingeniusua*. URL: <https://ingeniusua.org/articles/diyetychni-dobavky-koryst-chy-shkoda> (дата звернення: 08.01.2024).
6. Дієтичні добавки. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2542/diyetichni-dobavki> (дата звернення: 22.12.2023).
7. Клініка MEDIKOM. URL: <https://medikom.ua/lechenie-zapora-u-vzroslyh/> (дата звернення: 14.01.2024).
8. Ковальов В. М., Павлій О. І., Ісакова Т. І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин : підруч. для студентів вищ. фармац. навч. закл. та фармац. ф-тів вищих мед. навч. закл. III—IV рівнів акред. 2-е вид. Харків : вид-во НФаУ : МТК-книга, 2004. 104 с.
9. Компендіум : Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 10.10.2023).
10. Кухтенко О. С., Гладух Е. В. Розробка складу таблеток Кардіостен з використанням методу математичного планування експерименту. *Актуальні*

питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2019. Т. 12, № 2. С. 166-171.

11. Кухтенко О. С., Симонян Л. С., Гладух Є. В. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні кардіологічних захворювань. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 2. С. 24.

12. Лікарська форма. *Вікіпедія*. URL: https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D1%96%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%8C%D0%BA%D0%B0_%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%B0 (дата звернення: 14.01.2024).

13. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. Київ : Моріон, 2016. 335 с.

14. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004 / В. Георгієвський та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2012. 38 с.

15. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Київ : МОЗ України, 2011. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/>. (дата звернення: 08.03.2024).

16. Лічниця сестер Похмурських. URL: <https://narsimed.com.ua/ua/manulna-terapiya-vnutrishnih-organiv-vistseralnuu-masaj/masaj-jyvota-pry-zaporah/> (дата звернення: 15.01.2024).

17. Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці складу таблеток «Пастинокард» / Н. А. Симоненко та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2023. Т. 16, № 3(43). С. 236 – 243.

18. 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.

19. Портал для лікарів. *EMPENDIUM*. URL: <https://empendium.com/ua/chapter/B27.I.1.18> (дата звернення: 14.01.2024).
20. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студентів вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. ; за ред. Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова. вид. 2-ге, випр. та допов. Харків : НФаУ : Новий світ 2000, 2018. 486 с.
21. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : «Друкарня Мадрид», 2016. 580 с.
22. Таблетка.ua. URL: <https://tabletki.ua/> (дата звернення: 12.02.2024).
23. Трутаєв С. І., Кухтенко О. С., Сайко І. В. Термінологічний словник з належних фармацевтичних практик. Харків : НФаУ, 2023. 67 с.
24. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. для фармацевт. ф-тів мед. ВНЗ IV рівня акредитації / І. М. Перцев та ін. Вид. 2-ге, перероб. та доп. Вінниця : Нова Книга, 2007. 728 с.
25. American Gastroenterological Association-American College of Gastroenterology Clinical Practice Guideline : Pharmacological Management of Chronic Idiopathic Constipation / L. Chang et al. *Am J Gastroenterol*. 2023. № 118 (6). P. 936-954.
26. Are Senna based laxatives safe when used as long term treatment for constipation in children? / A. Vilanova-Sanchez et al. *J Pediatr Surg*. 2018. № 53 (4). P. 722-727.
27. Gordon M., Naidoo K., Akobeng A. K., Thomas A. G. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. № 11 (7). P. 109-118.
28. In vitro antiviral activity of thirty-six plants from La Réunion Island / H. Fortin et al. *Fitoterapia*. 2002. № 4. P. 346-350.
29. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 8th ed. / eds. P. J. Sheskey, W. G. Cook, C. G. Cable. London : American Pharmacists Association, Pharmaceutical Press, 2017. 1216 p.

30. Santos-Jasso K. A., Arredondo-García J. L., Maza-Vallejos J., Lezama-Del Valle P. Effectiveness of senna vs polyethylene glycol as laxative therapy in children with constipation related to anorectal malformation. *J Pediatr Surg*. 2017. № 52 (1). P. 84-88.
31. Traditional, complementary and alternative medicine in children constipation: a systematic review / M. S. Paknejad et al. *Daru*. 2019. № 27 (2). P. 811-826.

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 18 » червня 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, проф.

_____ /Анна ДРОЗДОВА/