

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра заводської технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ОБГРУНТУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ
СТВОРЕННІ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ З ЕКСТРАКТОМ
ІМБИРУ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм21 (2,63)-1а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Ольга РАЗУМЄЄВА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри заводської
технології ліків, д.фарм.н., професор
Галина СЛІПЧЕНКО

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної
технології ліків, к.фарм.н., доцент
Тетяна КОВАЛЬОВА

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота традиційно складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури та доповнень до роботи. Зміст роботи викладено на 40 сторінках основного тексту і містить 9 таблиць і 9 рисунків.

Наведена робота присвячена дослідженню діючої речовини – імбиру екстракту сухого з метою створення желатинових капсул.

Магістрантка провела вивчення допоміжних речовин з метою розробки гранул та утворення на їх основі капсул з екстрактом сухим. Визначено речовини, які необхідно додати до складу (наповнювачі, зв'язуючі, вологоадсорбуючі та антифрикційні).

Ключові слова: імбиру екстракт сухий, допоміжні речовини, грануляція, фармакотехнологічні властивості, капсули

ANOTATION

A qualification paper traditionally consists of an introduction, three chapters, general conclusions, a list of references and appendices. The content of the work is set out on 40 pages of the main text and contains 9 tables and 9 figures. The present work is devoted to the study of the active substance - ginger extract dry for the purpose of creating gelatin capsules.

The master's student conducted a study of excipients to develop granules and form capsules with dry extract on their basis. The substances that need to be added to the composition (fillers, binders, moisture-absorbing, and antifriction) were identified.

Keywords: dry ginger extract, excipients, granulation, pharmacotechnological properties, capsules

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ФІТОТЕРАПІЯ. ДОЦІЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ІМБИРУ	8
1.1. Сучасний погляд на фітотерапію.	8
1.2. Імбир - перспективна рослина для виробництва препаратів.	9
1.3. Асортимент препаратів на основі імбиру	12
1.4. Історія виникнення капсул та перспектива створення капсул з екстрактом імбиру.	15
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	18
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	19
2.1. Характеристика допоміжних речовин з метою виробництва капсул.	19
2.2. Методи оцінки досліджуваних порошків і гранулятів (фармакотехнологічні характеристики)	20
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	20
РОЗДІЛ 3. ОБГРУНТУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ СТВОРЕННІ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ З ЕКСТРАКТОМ ІМБИРУ	21
3.1 Дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей сухого екстракту імбиру	21
3.2. Розробка складу та технології одержання гранул з імбиру екстракту сухим	26
3.3. Вивчення параметрів сушки грануляту при виробництві капсул	32
3.4. Вивчення готових гранул на гігроскопічність	34
3.5. Технологічний процес одержання капсул	36

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	38
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	40
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	41
ДОДАТКИ	45

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно-активні речовини

ДФУ – Державна Фармакопея України.

ЛЗ – лікарський засіб

ЛРС – лікарська рослинна сировина

ЛФ – лікарські форми

МКЦ – целюлоза мікрокристалічна

ПВП - полівінілпіролідон

ВСТУП

Актуальність теми. Вітчизняний ринок лікарської рослинної сировини, незважаючи на економічну кризу, продовжує розвиватися. Це підтверджується обсягами щорічних заготівель лікарської рослинної сировини (ЛРС), реалізацією лікарських препаратів на її основі, а також кількістю підприємств і компаній, які займаються вирощуванням, заготівлею, первинним переробленням і виробництвом готової продукції на основі ЛРС.

Саме рослинні екстракти є чи не найбільш перспективними для створення препаратів зі збалансованим вмістом біологічно-активних речовин (БАР). Рослинні екстракти – це інгредієнти, які максимально поєднують у собі натуральність та функціональність.

При пошуку об'єктів нових рослин для створення препаратів, увагу було зупинено на імбиру екстракті сухому.

Мета дослідження. Метою даної кваліфікаційної роботи є дослідження її фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей екстракту імбиру, обґрунтування вибору допоміжних речовин з метою створення твердих желатинових капсул.

Завдання дослідження. Необхідно було:

- здійснити вивчення літературних джерел щодо застосування імбиру та його використання;
- провести аналіз асортименту допоміжних речовин, для виробництва твердих желатинових капсул;
- вивчити фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості екстракту імбиру сухого та створити капсули на їх основі.

Об'єкти дослідження. Імбиру екстракт сухий, допоміжні речовини, суміш обраних компонентів, отримані напівпродукти та готові капсули.

Предмет дослідження. Підбір допоміжних речових та дослідження їх впливу на фармакотехнологічні властивості капсульної маси та готових капсул.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань в роботі використовували загальноприйняті фізичні, хімічні та фармакотехнологічні дослідження.

РОЗДІЛ 1

ФІТОТЕРАПІЯ. ДОЦІЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ІМБИРУ

1.1. Сучасний погляд на фітотерапію

Фітотерапія – це лікування лікарськими засобами рослинного походження. Це один із важливих напрямів терапії, який широко застосовується при лікуванні різних захворювань [10].

Фітотерапію можна використовувати як самостійний вид лікування, так і як допоміжний у комплексі з іншими методами лікування та синтетичними лікарськими препаратами [12].

Як сучасна наука, фітотерапія підрозділяється на два підрозділи:

Загальна фітотерапія – це розділ фітотерапії, який вивчає лікарські рослини: їх хімічний склад, лікарські засоби, способи їх отримання, правила складання рецептури зборів і чаїв, їх аналіз, відомості про стандартизацію лікарської рослинної сировини, деякі лікувальні процедури, що вживаються при проведенні фітотерапії.

Спеціальна фітотерапія – це розділ фітотерапії, який вивчає лікування окремих захворювань із застосуванням лікарських засобів рослинного походження.

Сьогодні достатньо великий асортимент лікарських засобів рослинного походження. Це свідчить про інтерес до них як зі сторони лікарів, так і пацієнтів [15, 17, 21].

Діючі речовини лікарських рослин утворюються в живій клітині, а не в лабораторії. Це означає, що вони мають природну структуру і біологічну активність, яка відповідає потребам людського організму. Синтетичні лікарські препарати, з іншого боку, можуть бути не такими ефективними або

мати побічні ефекти, оскільки вони не є повністю ідентичними природним речовинам.

Лікарські рослини містять не лише діючі речовини, а й інші біологічно активні речовини, які можуть посилювати або пом'якшувати їхню дію. Багато уваги науковців до себе привертає імбир [23, 25, 26].

На фармацевтичному ринку України представлена велика кількість різноманітних лікарських засобів та біологічно активних добавок вітчизняного та іноземного виробництва для лікування порушень органів травлення [4]. Серед них значна кількість лікарських засобів на основі рослинних екстрактів. Адже, рослинні екстракти містять у своєму складі велику кількість різних біологічно активних речовин, а також характеризуються меншою токсичністю порівняно з хімічно синтезованими сполуками.

Українців, які мають проблеми з травленням, стає все більше з року в рік. На їх здоров'я негативно позначаються сидячий спосіб життя, стреси, погана екологія. Неправильне харчування, надмірне вживання солодкого і смаженого сприяють виникненню диспепсії та інших порушень травлення, які супроводжуються болем, печією, важкістю у шлунку, небажанням їсти, відчуттям переповнення шлунку після їжі.

Тому, актуальним є розробка лікарського засобу на основі кореня імбиру для лікування хвороб органів травлення.

1.2. Імбир - перспективна рослина для виробництва препаратів.

Тропічну траву під назвою імбир вирощують заради харчової та медичної користі в багатьох країнах світу, включаючи Китай, Японію, Індію, Нігерію, Тайвань, Шрі-Ланку, Фіджі, Гаваї, Австралію та Корею. Індія входить до числа провідних виробників імбиру в цих країнах: рослина займає найбільше місця і дає найбільший урожай.

Мегхалая, Орисса, Аруначал-Прадеш, Гуджарат, Карнатака, Керала та Ассам є ключовими штатами Індії, що виробляють імбир, і в сукупності на них припадає приблизно 65% загального виробництва імбиру в країні [8].

Щорічна світова торгівля імбирем оцінюється приблизно в 190 мільйонів доларів США. Приблизно 60–70% імбиру виробляється у всьому світі. З нього приблизно 30% перетворюється на сухий імбир, 50% використовується для виготовлення зеленого імбиру, а решта 20% перетворюється на насіння.

Оскільки імбир є одним з найважливіших видів родини *Zingiberaceae* і має такі важливі медичні, поживні та місцеві лікувальні властивості, він отримав широке використання в якості прянощі, кулінарного інгредієнта та традиційного ліки по всьому світу.

Що стосується терапевтичних переваг, імбир має антибактеріальні, протизапальні, жарознижувальні, антиоксидантні, антидіабетичні, гепатопротекторні, ниркові та антиканцерогенні властивості [18-22]. На рис.1.1 зображено напрямлення застосування імбиру.

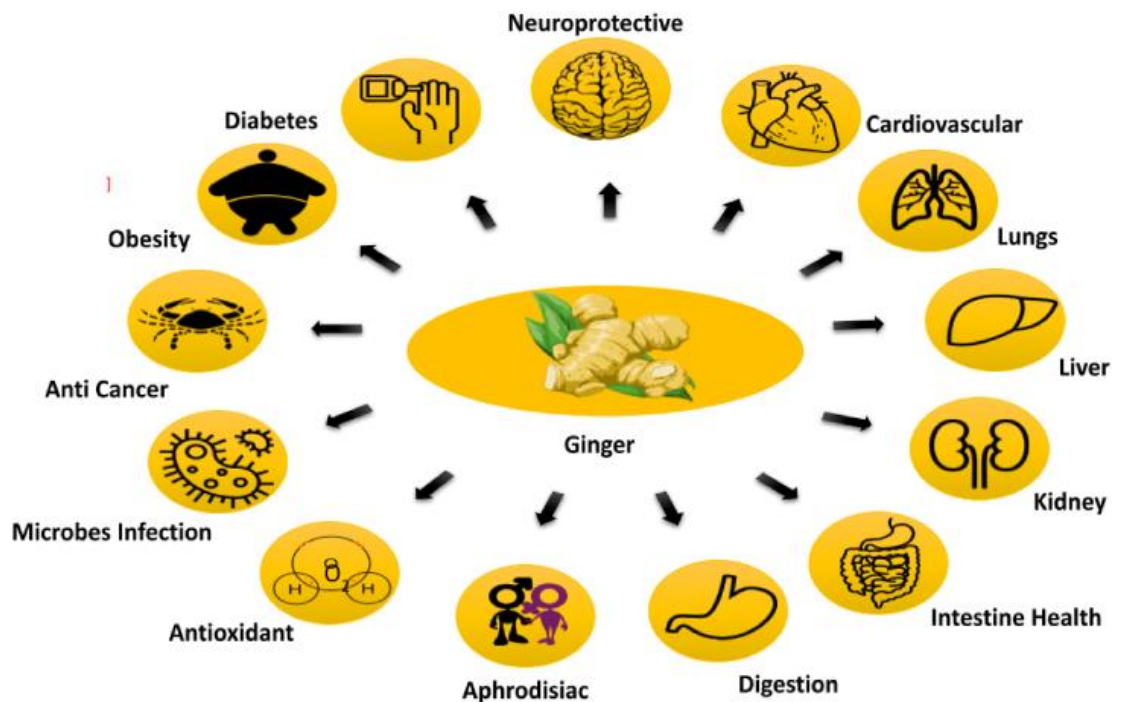


Рис.1.1 Сфери застосування імбиру

Кореневище імбиру зазвичай містить воду, ароматичні олії, вуглеводи, білки, ліпіди і волокна. Імбир має перспективне застосування в традиційній терапії завдяки численним терапевтичним перевагам на додаток до своїх поживних і смакових властивостей [30].

Екстракт імбиру захищає від ожиріння, спричиненого дієтою з високим вмістом жирів. Запобігаючи гідролізу, водний екстракт *Z. officinale*, може знизити всмоктування жирів, що надходять до організму, у шлунково-кишковому тракті. У результаті імбир покращує баланс тіла, змінюючи ферменти печінки, зменшуючи поглинання жиру, посилюючи бета-окиснення ліпідів і збільшуючи витрату калорій [27, 28]. Імбир має сильний знеболювальний ефект, який часто є результатом антагонізму ЦОГ-1. Аспірин менш ефективний в інгібуванні ЦОГ-1, ніж гінгерол і його похідні [24, 29]. Імбир входить до числа рослин, які найчастіше використовують для полегшення ранкової нудоти і блювоти під час вагітності [16]. Припускається, що шогооли, гінгероли та галанолактон імбиру є компонентами імбиру, відповідальними за протиблювотний ефект, тоді як точний механізм дії імбиру на блювоту й нудоту поки що невідомий.

Імбир чинить потенційну захисну дію на шлунково-кишкову мембрану і знижує ймовірність пошкодження слизової оболонки. Імбир також збільшує всмоктування цинку, заліза, β -каротину і кальцію в кишечнику. В іншому дослідженні у тварин, яких годували імбиром, було відзначено більш високе всмоктування мікроелементів у кишечнику. Імовірно, це може бути пов'язано зі зміною характеристик проникнення, включно зі збільшенням поверхні поглинання та антиоксидантного статусу в кишківнику. Імбир стимулює секрецію жовчних кислот у печінці, що призводить до всмоктування та перетравлення харчових жирів. Дієтичний імбир значно підвищував активність деяких травних ферментів, наприклад, амілази, протеаз (хімотрипсину, трипсину та карбоксипептидази) і ліпази підшлункової залози. Імбир також стимулює роботу ферментів, таких як дисахариди, і час

проходження їжі скорочується завдяки полегшенню травлення та збільшенню перистальтики кишечника. Серед спецій імбир посідає перше місце на підставі його фармакологічних даних і використовується для полегшення розладів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у традиційних ліках.

Повідомлялося, що в низьких дозах гінгероли та шогаоли індукують депресивну активність, тоді як у вищих дозах мають кардіотонічними властивостями Liu et al. дослідили, що [6]-гінгерол блокує активацію рецепторів ангіотензину-II типу 1 активацію рецепторів ангіотензину-II типу 1, вказуючи тим самим, що імбир регулює кров'яний тиск і зміцнює серцево-судинну систему (Liu et al. 2013). Фенольні складові 6-, 8- та 10-гінгерол також повідомлялося про атропінорезистентні та l-NAME-чутливі судинорозширювальні властивості [6, 14].

Повідомлялося, що 6-гінгерол має певний позитивний вплив на серцево-судинні захворювання через зниження внутрішньоклітинного Ca^{2+} .

1.3. Асортимент препаратів на основі імбиру

Згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів України, зареєстровано 18 готових лікарських засобів, до складу яких входить імбир (1 – вітчизняного та 17 – іноземного виробництва). Серед них 2 лікарські засоби, АВІОПЛАНТ капсули тверді по 250 мг №10 у блістерах (Фітофарм Кленка С. А., Польща) та ВІВАБОН сироп по 120 мл у флаконах №1 (Хербіон Пакистан Прайвет Лімітед, Пакистан), які застосовуються для лікування захворювань органів травлення [4].

Перелік існуючих препаратів у вигляді дієтичних добавок та препаратів з імбиром наведено в табл.1.1

Таблиця 1.1

Лікарські засоби на основі імбиру

Назва препарату та фірма-виробник	Субстанція	Лікарська форма	Дія
1	2	3	4
Корінь імбиру екстракт, NOW Foods	сухий екстракт	капсули	Для зміцнення імунної системи, при хворобах нирок і сечовивідних шляхів, для травлення
Хелпекс Антиколд НЕО імбир, Alrex Pharma (Швейцарія)	сухий екстракт	саше №10	ОРВІ
Мамарин, Лайф Фарма Системз (Польща)	сухий екстракт	таблетки	зменшення нудоти і блювання
Бронхо Веда льодяники зі смаком	солодка гола, базилік	льодяники	Протизапальна, відхаркувальна,
Вівабон, Хербіон Пакистан Прайвет Лімітед, Пакистан	вітання снодійна, ембліка лікарська, волошки коріння, кардамон чорний (амомум шиловидний), пальми фінікової плоди, центела азіатська (Hydrocotyle	сироп	лікування захворювань органів травлення

Продовж.табл.1.1

1	2	3	4
	asiatica), пажитника грецького насіння (Trigonella foenum graceum), перець довгий, імбир лікарський		
Екстракт імбиру, Сідлер Ремедіз ПБТ ЛТД (Індія)	священний імбир лікарський м'ята перцева коричник цейлонський		антибактеріальна, спазмолітична дія
Босвелія Імбир, ДаникаФарм, Україна	сухий екстракт	таблетки	Протизапальна, хондропротектори
Імбир, Аптека Природи, Україна	сухий екстракт	капсули	вітрогінна, спазмолітична та протизапальна дія
ВЕРТА [®] , Україна	сухий екстракт	таблетки	дієтична добавка до раціону як додаткове джерело біологічно активних речовин, вітамінів та мінералів з метою поліпшення функціонального стану опорно- рухової системи

Продовж.табл.1.1

1	2	3	4
Ферментований імбир, Dr. Mercola, США	імбир, перила	капсули	лікування ШКТ
Авіоплант, Фітофарм Кленка С. А., Польща	порошок кореневищ імбиру	капсули	лікування захворювань органів травлення

Аналіз асортименту препаратів імбиру показав, що це переважно дієтичні добавки, що обґрунтовує створення нових препаратів для лікування ШКТ.

1.4. Історія виникнення капсул та перспектива створення капсул з екстрактом імбиру.

Попередниками сучасних желатинових капсул можна вважати крохмальні облатки. Перша згадка про них, як вважають науковці, відноситься до 1500 р. до н. е. і виявлена Георгом Ебертом у давньоєгипетському папірусі. Однак згодом про них, на жаль, забули.

Із середини 30-х років XX століття ліки в желатинових капсулах (або, як їх іноді називають, капсульовані ліки) почали дедалі ширше застосовувати у фармацевтичній практиці, а в 1971 р. загальна кількість желатинових капсул, вироблених в усьому світі, перевищила 20 млрд. шт. Тепер навряд чи знайдеться аптека, де б не було ліків, що відпускаються в желатинових капсулах.

Перші згадки про желатинові капсули як про оболонку для лікарських речовин відносяться до 1730 р., проте лише в 1833 р. паризькими аптекарями Моте і Дублан було заявлено, а в 1934 р. отримано патент на їх виробництво

(французький патент № 9690). Запропонований спосіб приготування желатинових капсул полягав у зануренні маленьких шкіряних мішечків, наповнених ртуттю, у нагрітий концентрований розчин желатину. Після затвердіння і висушування желатинової оболонки ртуть із мішечків виливали, капсули знімали, заповнювали рідкою лікарською речовиною, а отвір заклеювали краплею желатинового розчину. У 1946 р. француз Льобі, а в 1947 р. англієць Мурдок запропонували капсули, що складаються з двох частин - денця і кришечки. Оскільки Льобі запропонував спочатку капсули з крохмального клейстеру з цукром, а вже потім із желатину, патент на желатинові капсули з кришечками був виданий Мурдоку (1865). У 1872 р. паризький аптекар Лімузьє, якому довгий час приписували першість у застосуванні ампул для зберігання ін'єкційних розчинів, запропонував використовувати у фармацевтичній практиці крохмальні облатки і назвав їх і назвав їх *sachet* (франц. - капсула, облатка). Безпосередньо слідом за цим масовий випуск желатинових капсул (здебільшого з кришечками) налагодили у США, і лише на початку XX століття до їхнього виробництва приступили в Європі.

У німецькій "Енциклопедії загальної фармації", що вийшла 1904 року, з'являється система нумерації двостулкових желатинових капсул, запропонована фармацевтом із Детройта Хубелем: 00 - для найбільших і 5 - для найменших. Водночас у Європі спочатку 0 використовували для позначення найменших капсул, а 5 - найбільших.

Інтерес до желатинових капсул можна пояснити через їх високу біодоступність та цілий пласт переваг: вони комерційно виглядають зовні, їх досить легко проковтнути, також вони легко розчиняються під дією шлункового соку, лікувальна дія вмісту виявляється через 5-10 хв після введення а желатинова оболонка абсолютно непроникна для летких рідин, кисню повітря (що дуже важливо для зберігання засобів, які легко окислюються) та різних газів. Використання капсул зручне для речовин, що мають фарбувальний ефект або неприємний смак і запах, оскільки її

руйнування і вивільнення діючих речовин відбувається в певному відділі травного тракту, і людина не відчуває смаку насамперед у ротовій порожнині, при використанні таблетованих форм неприємний саме важко уникнути. Тому саме капсули є перспективною лікарською формою для застосування.

Найрізноманітніший асортимент капсульованих препаратів виготовляють за кордоном. Капсулюють лікарські речовини абсолютно різної хімічної природи та спрямованості дії. До складу капсул входять різноманітні АФІ рослинного походження, антибіотики, вітаміни, протисудомні, снодійні, транквілізатори, антигельмінтні, проносні, діуретики, анальгетики, складні комбінації вітамінів з різними мікроелементами [1].

Оболонку капсул виготовляють із желатину чи інших речовин, які можуть утворювати плівку з певними властивостями. До складу капсул також додають допоміжні речовини, що виконують різні функції: пластифікатори, антимікробні консерванти, стабілізатори, барвники, ароматизатори тощо. Капсули призначені для перорального, рідше для ректального, вагінального та інших шляхів введення. Залежно від місця дії капсули поділяються на сублінгвальні, шлунковорозчинні, кишковорозчинні, ректальні, вагінальні. Окрему групу становлять капсули з регульованою швидкістю і повнотою вивільнення активної субстанції.

Капсули з модифікованим вивільненням мають у складі вмісту чи оболонки (або в обох одночасно) спеціальні допоміжні речовини, призначені для зміни швидкості або місця вивільнення діючих речовин. Вони можуть бути виготовлені покриттям твердих або м'яких капсул кислотостійкою оболонкою або наповнені гранулами чи частками, покритими оболонками.

Для наповнення твердих желатинових капсул використовують автомати різних фірм, що відрізняються продуктивністю, точністю дозування (2-5%) і будовою дозатора. Залежно від текучості і ступеня дисперсності (зернистості) фасованої лікарської речовини, автомати бувають з шнековими, вібраційними або вакуумними дозаторами.

Для покращення сипучості капсульної маси, додають ковзні допоміжні речовини. Наприклад, введення 0,1–0,3% аеросилу або магнію стеарату разом з 0,5-1,0% тальку може значно покращити наповнення та не вплинути на дію самого препарату, однак використання навіть у таких малих дозах допоміжних речовин потребує ретельного вивчення в складі препарату.

Тому, враховуючи низку переваг капсул нами було саме обрано цю лікарську форму для розробки.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Вивчено історичні аспекти щодо використання імбиру, вивчено його властивості.
2. Розглянуто асортимент існуючих препаратів з імбирем та розглянуто актуальність вибору капсул з метою створення нової лікарської форми.

РОЗДІЛ 2

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В якості діючої речовини було обрано сухий екстракт імбиру. Його отримують за допомогою методів екстракції, таких як мацерація, перколяція. Являє собою порошок світло-жовтого кольору з характерним запахом, який легко розчиняється у воді.

Сухий екстракт імбиру містить широкий спектр біологічно активних речовин, включаючи: гінгероли та шогаоли - основні активні компоненти імбиру, які мають протизапальні, знеболювальні та антиоксидантні властивості. Фенольні сполуки - мають антиоксидантні та протиракові властивості. Ефірна олія імбиру - має антисептичні та протимікробні властивості.

2.1. Характеристика допоміжних речовин з метою виробництва капсул.

Таблиця 2.1

Допоміжні речовини, що використовувались при розробці складу капсул

Назва допоміжної речовини	Функціональне призначення
1	2
Таблетоза 80	наповнювач
Лактози моногідрат	наповнювач, формоутворювач
Мікрокристалічна целюлоза (МКЦ 102)	формоутворювач
Мікрокристалічна целюлоза (МКЦ 200)	формоутворювач
Полівінілпіролідон (ПВП) К-25	зв'язуючий компонент
Натрію кроскармелоза	розпушувач
Кальцію стеарат	змащуюча речовина
Вода очищена	розчинник

2.2. Методи оцінки досліджуємих порошків і гранулятів (фармакотехнологічні характеристики)

Для найбільш якісного виконання технологічного процесу нам було необхідно вивчити основні технологічні властивості вихідної сировини, яка входить до складу, а саме: порошку імбиру екстракту сухого.

Серед технологічних властивостей порошків ми особливу увагу приділили таким показникам: фракційному складу, текучості, куту природного укосу, насипній густині та вологопоглинанню [3].

Фракційний склад визначали, використовуючи вібросито зі стандартними розмірами отворів сит: 2,0; 1,0; 0,5; 0,25 мм. Вивчення проводили за методами, наведеними в ДФУ [3].

Кут природного укосу. Це непряма величина, яка характеризує швидкість витікання порошку з лійки. Визначали за допомогою приладу ВП-12А. За результатами розраховували середнє значення. Для добре текучих порошків - (20-30)°, для менш текучих - (50-70)°.

Гігроскопічність гранул визначали наступним чином: отриману наважку гранул (10,0 г) розташовували в три ексикатори, де створювали вологу 45%, 75% та 100% (відповідно використовуючи: калію карбонату, натрію хлориду і воду дистильовану) []. Відбір проб здійснювали послідовно через 2, 4, 6, 8, 10, 12 та 24 години. Гранули отримували методом вологої грануляції.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Наведено основну характеристику діючої речовини – порошку імбиру екстракту сухого та використаних допоміжних речовин.
2. Розглянуто методики досліджень використані при вивченні фізико-хімічних, фармакотехнологічних властивостей, які дозволили об'єктивно оцінити властивості капсульних мас.

РОЗДІЛ 3

ОБГРУНТУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ СТВОРЕННІ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ З ЕКСТРАКТОМ ІМБИРУ

Розробка екстрактів рослинної сировини є актуальним в даний час. Екстракти відносяться до продуктів отриманих з різних частин рослинної сировини, шляхом екстрагування, концентрування та висушування до заданої кількості сухих речовин. Використання екстрактів рослинної сировини дає можливість регулювати білковий, ліпідний, амінокислотний, жирно-кислотний, вуглеводний, мікроелементний, та вітамінний склад кінцевого продукту. Сучасні технології дозволяють використовувати екстракти в молочній, кондитерській, масложировій, пивобезалкогольній та інших галузях харчової промисловості, збагачуючи тим самим продукти незбалансовані за своїм хімічним складом. Особливу увагу серед рослин, які багаті біологічно активним речовинами, викликає корінь імбиру, саме він є джерелом корисних і лікувальних речовин. У корені імбиру міститься велика кількість ефірної олії, вуглеводи, жири, смоли, феноли, вітаміни А, В6, В2 і С, макро- і мікроелементи (калій, кальцій, натрій, магній, фосфор, цинк, залізо), також знаходяться всі необхідні людському організму амінокислоти (треонін, триптофан, лізин, фенілаланін, метіонін, валін).

3.1 Дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей сухого екстракту імбиру

Для вибору допоміжних речовин нам необхідно спочатку дослідити форму та розмір часток, оскільки вони суттєво впливають на фракційний склад [2, 5, 7, 9]. Кристалографічні дослідження порошку проводилися на лабораторному мікроскопі. Дослідження проводилися при збільшенні окуляра

в 40-60 разів, за допомогою мікроскопа, оснащеного камерою. Обробка фотографій здійснювалася в програмі Scope Photo. Характеризували форму і поверхню частинок, а також середній лінійний розмір домінантних фракцій.

Отримані дані наведено на рис. 3.1.

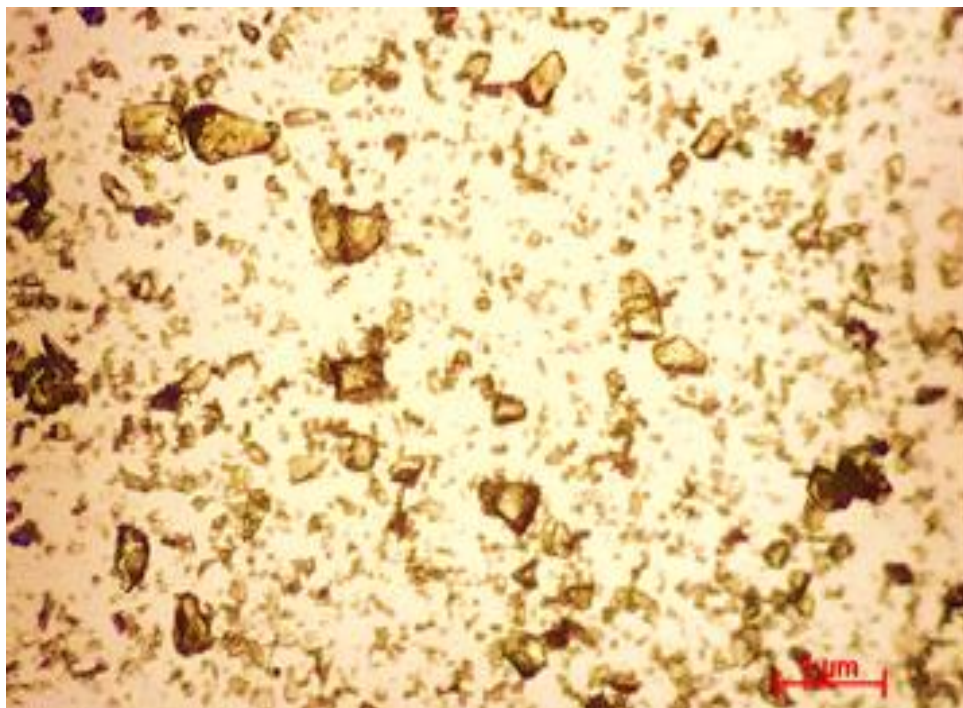


Рис. 3.1 Мікроскопічне зображення імбиру екстракту сухого

Отримані результати свідчать, що порошок неоднорідної структури з прозорими частинками світло-коричневого кольору. Частинки різноманітної форми, гладку поверхню з нерівними краями, здатні до агломерації.

Розмір частинок коливається в межах від 0,025 до 0,15 мкм, фактор форми – 0,65. Отримані дані дозволяють прогнозувати незначну плинність порошку.

Сухим екстрактам властива їх висока гігроскопічність. Наступним етапом нашої роботи стало вивчення гігроскопічності екстракту при різних показниках відносної вологості 45, 75 та 100 % відповідно. Результати дослідження наведені на рис. 3.2.

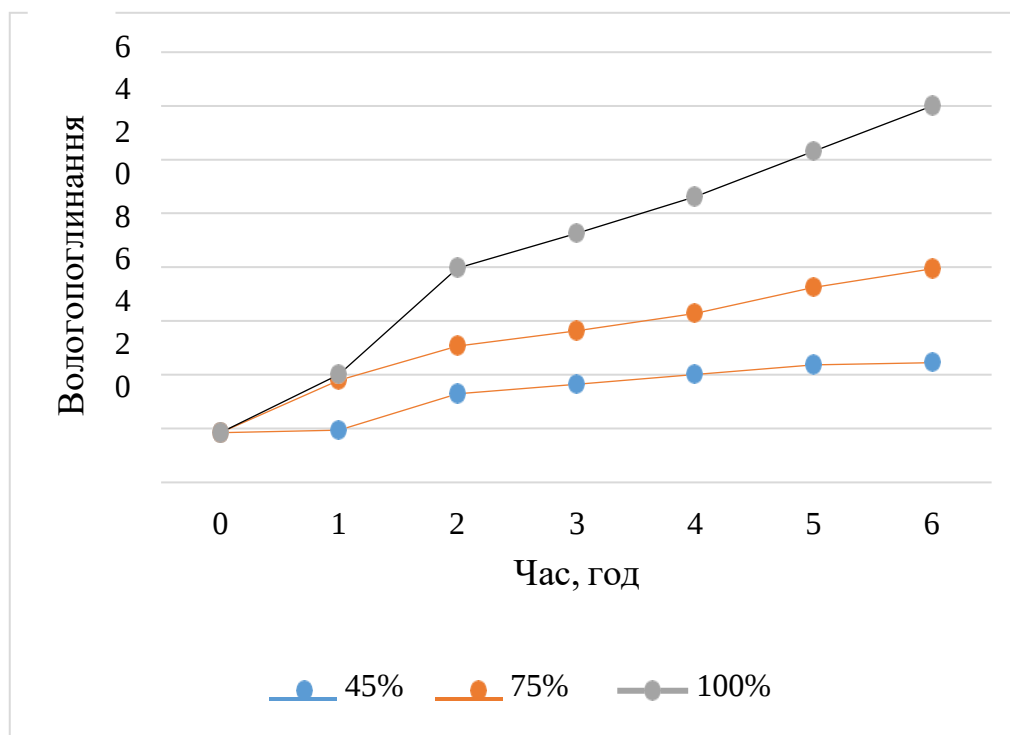


Рис. 3.2. Вплив відносної вологості повітря на вологопоглинання

З рис. 3.2 бачимо, що зміна вмісту води змінюється від відносної вологості середовища. Найбільші зміни вмісту води спостерігаємо в перші 24 години з середовищем з відотною вологістю 100 %. За цей час вміст води в екстракті збільшується на 20 %. При вологості 75 % вміст води в екстракті збільшується на 10 %, а при 45 % - на 5 %. Тому можна зробити висновок, що імбиру екстракт сухий є гігроскопічною речовиною.

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення фармакотехнологічних властивостей субстанції. Результати наведені в табл. 3.1.

Було встановлено, що екстракт висипався з лійки без впливу вібрації. Спресовуваність потребує введення допоміжних речовин. Тому необхідно обрати сучасні допоміжні речовини за допомогою яких можливо отримати готовий лікарський засіб, який буде відповідати попередньо заданим параметрам.

Таблиця 3.1

Фармакотехнологічні властивості

Параметри	Одиниці вимірювання	Результати досліджень
Насипний об'єм до усадки, V_0	мл	$80,0 \pm 0,8$
Насипна густина, m/V_0	г/мл	$0,69 \pm 0,030$
Густина після усадки, m/V_{50}	г/мл	$1,10 \pm 0,020$
Індекс Карра	%	$21,11 \pm 0,01$
Коефіцієнт Гауснера	–	$1,02 \pm 0,01$
Вологість	%	$1,85 \pm 0,02$
Плинність	с/100 г	$45 \pm 2,00$
Спресовуваність	Н	$22,0 \pm 0,55$

В якості допоміжних речовин, які впливають на основні фармакотехнологічні показники капсульних мас досліджено: МКЦ 102, МКЦ 200, лактоза моногідрат, таблетоза 80 [11]. Складено модельні склади та вивчено фармакотехнологічні властивості сумішей, які наведено в табл. 3.2

Для одержання капсульної маси, порошок імбиру екстракту сухого просіювали крізь сито з діаметром пор 0,5 мм. Для одержання сумішей компоненти запропонованих складів перемішували впродовж 20 хвилин до одержання однорідної суміші.

Приготовані суміші були досліджені на: текучість, вологовміст, насипний об'єм, розпадання. Отримані дані фармакотехнологічних досліджень наведено в табл. 3. 3.

Проведені дослідження встановили, що текучість складає 32-36 с, але при визначенні спостерігали зависання та розшарування маси.

Таблиця 3.2

Склад модельних сумішей на основі імбиру екстракту сухого

Інгредієнти	Склад №1	Склад №2	Склад №3	Склад №4	Склад №5
	г	г	г	г	г
Імбиру екстракт сухий	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125
Таблетоза 80	0,0753	—	0,0500	0,0450	0,0250
МКЦ 102	—	0,0450	0,0253	—	0,0250
Лактоза моногідрат	—	0,0303	—	0,0303	0,0303
Кальцію стеарат	0,0022	0,0022	0,0022	0,0022	0,0022

Значення розпадання були менше 15 хв., але враховуючи, що капсульна маса підпресовується в процесі наповненні та може збільшуватись розпадання, до маси необхідно додати розпушувачі. Для поліпшення зв'язуючих властивостей необхідно використати вологе гранулювання.

Таблиця 3.3

Фармакотехнологічні показники капсульних сумішей

Показник	Склад №1	Склад №2	Склад №3	Склад №4	Склад №5
Текучість, с/100 г	34±0,04	30±0,04	35±0,04	30±0,04	32±0,04
Насипний об'єм, г/мл	0,46±0,02	0,44±0,04	0,44±0,02	0,42±0,02	0,45±0,02
Вологовміст, %	3,9±0,1	4,6±0,1	4,1±0,1	5,4±0,1	3,6±0,1
Розпадання, хв	11,9±0,9	11,6±0,7	12,1±1,1	12,4±0,1	13,6±0,1

Примітка: n=5, P=95%

3.2. Розробка складу та технології одержання гранул з імбиру екстракту сухим

Враховуючи попередні результати дослідження фармакотехнологічних властивостей капсульних сумішей, можна зробити висновок, що випуск такої маси буде ускладненим через неоднорідність розподілення, що в свою чергу впливає на текучість. Цих недоліків можна уникнути шляхом грануляції.

Для зв'язування частинок порошку було обрано три найбільш поширені та ефективні зв'язуючі компоненти: розчин полівінілпіролідону (ПВП К-25), розчин метилцелюлози (МЦ) та крохмальний клейстер. При зволоженні використовувалися розчини у концентраціях 5, 10 та 20 % для ПВП К-25, 1, 2 та 3 % для МЦ та 5, 10 та 15 % для крохмального клейстеру. Отримані результати наведено у табл. 3.4.

Як бачимо (табл. 3.4), використання зв'язуючих речовин поліпшило наведені технологічні показники гранул. Спостерігається закономірність щодо поліпшення значення текучості при збільшенні концентрації зв'язуючих. Гранули, отримані з використанням 1 % та 2 % розчинів МЦ і 5 % крохмального клейстеру, мали меншу текучість, ніж гранули, отримані за допомогою інших зв'язуючих.

Таблиця 3.4

Дослідження впливу зволожувачів на технологічні властивості гранул

Зволожувач	Параметри			
	Текучість, с/100 г	Насипний об'єм, мл	Кут скосу, град.	Вміст води, %
1	2	3	4	5
Крохмальний клейстер 5%	20±0,350	0,48±0,050	28±0,014	2,8±0,006
Крохмальний клейстер 7%	23±0,250	0,47±0,035	26±0,012	2,6±0,004

Продовж.табл.3.4.

1	2	3	4	5
Крохмальний клейстер 10%	22±0,310	0,46±0,025	25±0,013	2,5±0,003
Розчин ПВП К-25 5%	28±0,250	0,47±0,015	26±0,011	2,3±0,005
Розчин ПВП К-25 10%	25±0,150	0,46±0,022	24±0,008	2,5±0,002
Розчин ПВП К-25 20%	23±0,220	0,44±0,021	23±0,005	2,6±0,001
Розчин МЦ 1%	20±0,280	0,48±0,015	25±0,003	2,2±0,023
Розчин МЦ 2%	18±0,210	0,47±0,027	24±0,004	2,1±0,014

Примітка: n=5, P=95%

Таблиця 3.5

Залежність розпадання гранул від концентрації зволожувача

Зволожувач	Розпадання гранул, хв.
1	2
Крохмальний клейстер 10%	12±1,0
Крохмальний клейстер 20%	11±1,8
Розчин ПВП К25 5%	7,0±1,3
Розчин ПВП К25 10%	8,0±1,1
Розчин ПВП К25 20%	10,1±2,1

Примітка: n=5, P=95%

Наступний крок досліджень було присвячено дослідженню розпаданню гранул з обраними зволожувачами. З даних табл. 3.5, бачимо, що краща розпадаємість належить 5% та 10% розчину полівінілпіролідону. Враховуючи, що гранули з 5% розчину ПВП К-25 мали ще й більш рівномірний розподіл.

З метою дослідження однорідності проведено гранулометричне вивчення отриманих гранул за допомогою набору сит (рис. 3.3).

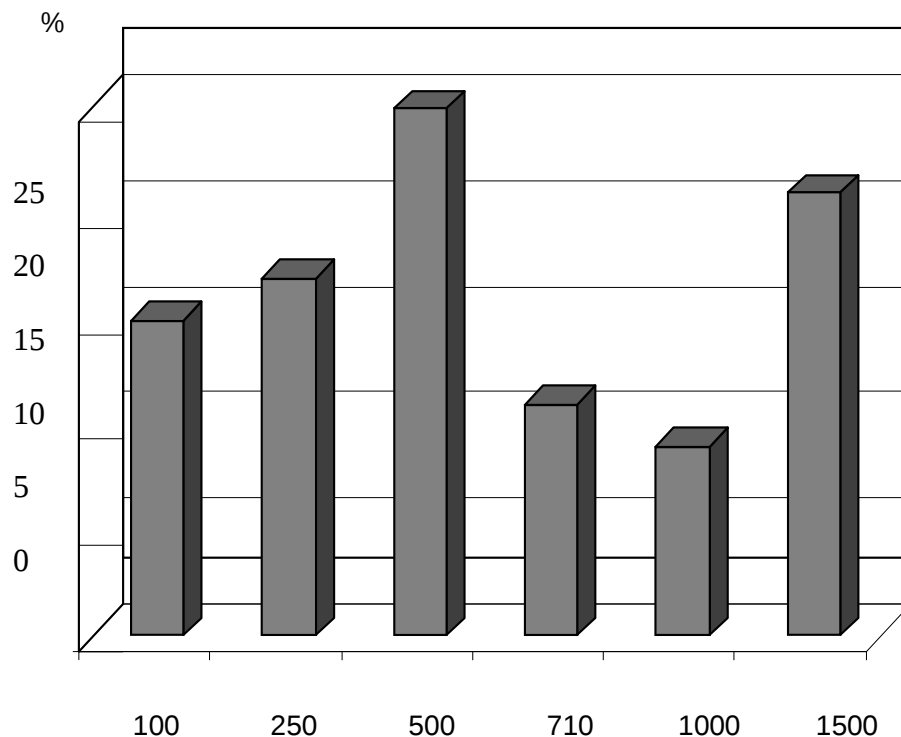


Рис. 3.3. Дані ситового аналізу грануляту

Аналізуючи розподіл часток, бачимо, що гранули є однорідними та не мають багато дрібної фракції.

Наступним кроком необхідно було обрати розпушувач та дослідити розпадаємість.

Використовували найбільш поширені розпушувачі (рис. 3.4), лідером серед яких стала натрію кроскармелоза (7,11 хв), що має перевагу над кросповідоном XL 10 (12,48 хв), натрію крохмальгліколятом (17,09 хв), крохмалем преджелатизованим (31,39 хв) та крохмалем картопляним

(39,03 хв). Отже до складу гранул було введено натрію кроскармелозу в кількості 3 %.

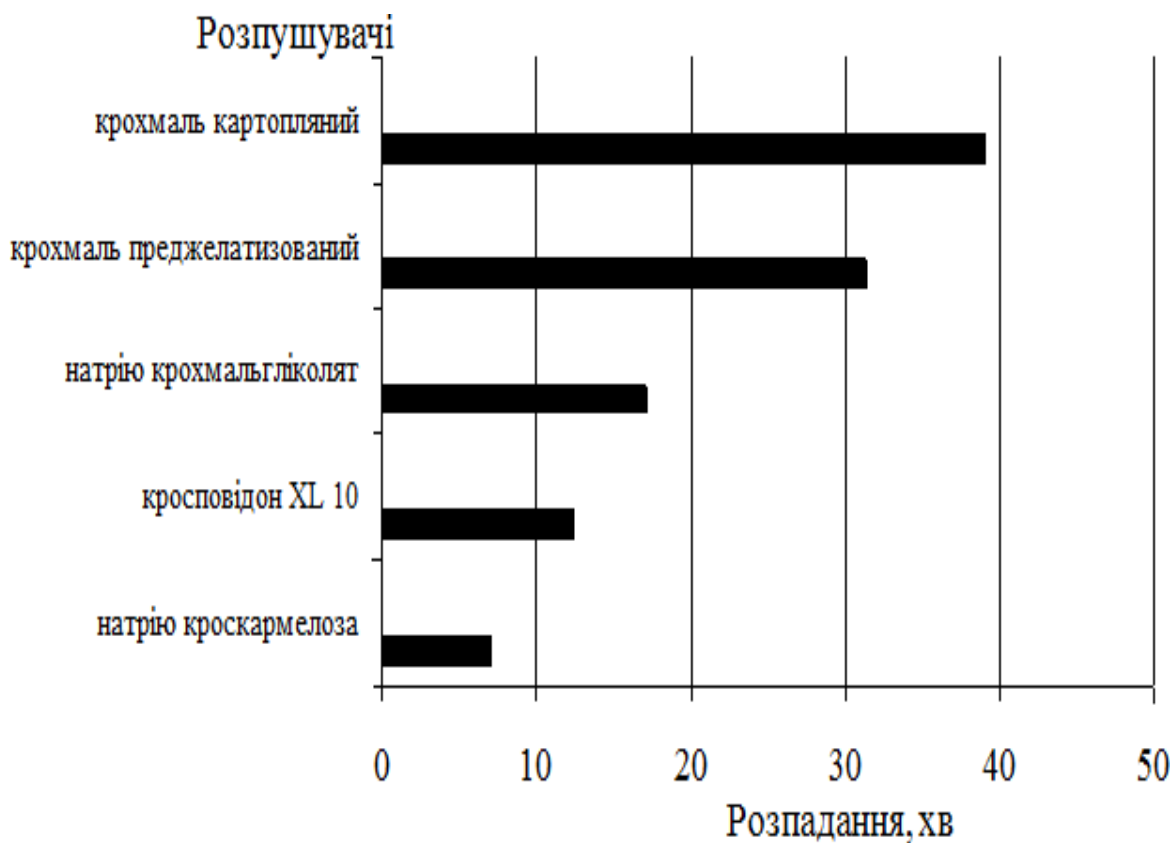


Рис. 3. 4 Залежність розпадання гранул від виду розпушувача

Наступні дослідження присвячені впливу змашуючих речовин на текучість отриманих гранул. Результати наведені на рис. 3.5.

Найменше значення текучості спостерігаємо при використанні кальцію стеарату, який має перевагу перед натрію лаурилсульфатом і ПЕГ 4000 та значно переважає кислоту стеаринову та магнію стеарат. Тому до складу додано кальцію стеарат.

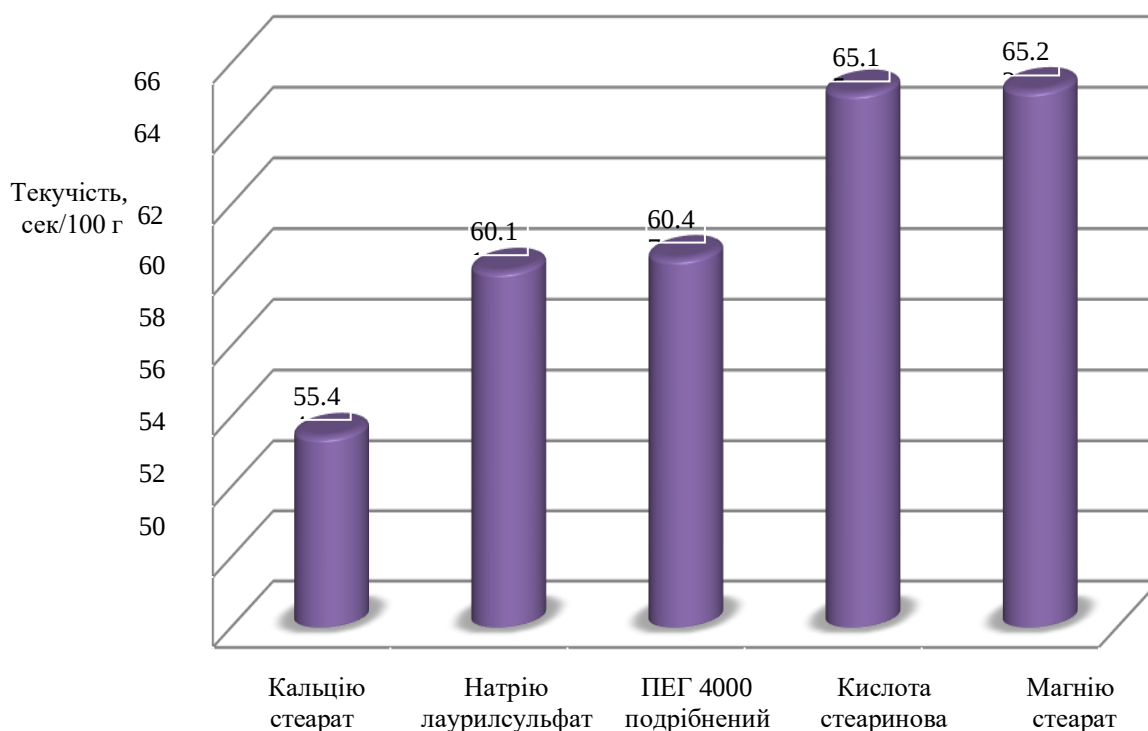


Рис. 3.5. Вплив змащувочих речовин на текучість

Як було встановлено попередніми дослідженнями, порошок імбиру екстракт сухий відноситься до гігроскопічних речовин, що може негативно вплинути на стабільність препарату під час зберігання. Тому подальші дослідження були присвячені вибору речовини, яка зможе урегулювати вологу в маси для капсулювання. Згідно літературним даним в якості вологорегуляторів обрано: магнію карбонат, магнію оксид та аеросил марки сілоїд AL1 у кількості 3 % (табл.3.6).

Визначення вологопоглинання капсульних сумішей проводили за умовами: температура - 15-25 °С, вологість - 75 %. Проводили визначення до отримання рівноважного вологовмісту. За результатами залежності вологопоглинання капсульної суміші від вмісту різних вологорегуляторів будували графік залежності (рис. 3.6).

Таблиця 3.6

Склад капсульної маси з вологорегуляторами

№ зразку	Склад
1	Капсульна маса 97 % Аеросил марки силоїд AL ₁ – 3 %
2	Капсульна маса 97 % Магнію окис – 3 %
3	Капсульна маса 97 % Магнію карбонат – 3 %

Примітка: n=5, P=95%

Як видно з рис. 3.6, оптимальним вологорегулятором для гранул є аеросил марки силоїд, оскільки вміст води протягом дослідження не перевищує 4 %. Це пов'язано з тим, що аеросил (марки силоїд AL₁) має чудові сорбційні властивості. Він поглинає від 15 до 60 % різних рідин залежно від їх природи, не змінюючи при цьому зовнішнього вигляду та текучості порошку. З рисунка видно, що достатньою кількістю аеросилу марки силоїд AL₁ FP є 3%, враховуючи герметичність самої твердої желатинової капсули та контурної чарункової упаковки, в яку будуть розфасовані капсули. При чому 2% аеросилу марки силоїд AL₁ FP бажано додати на операції зволоження компонентів, а 1% - на операції обпудрення маси для інкапсулювання.

Адсорбційні властивості аеросилу широко використовуються у виробництві фітопорошків, екстрактів та інших фармацевтичних АФІ.

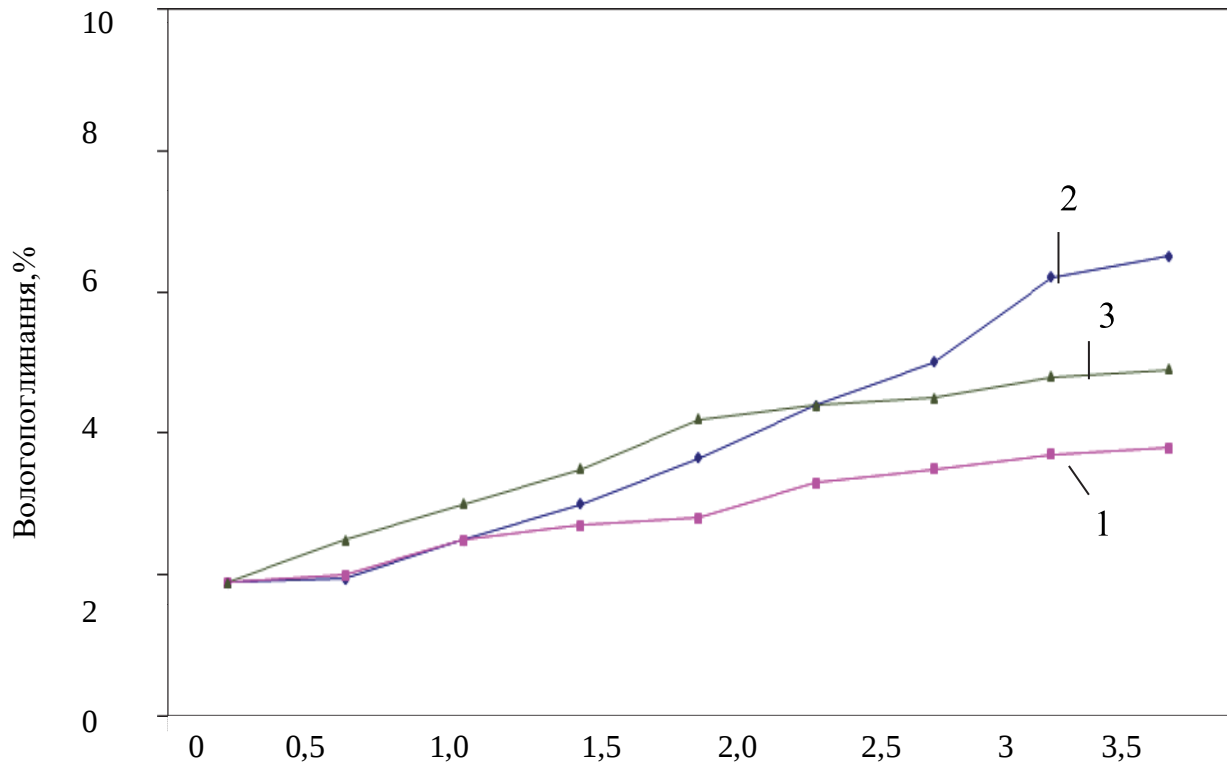


Рис. 3.6 Залежність вологопоглинання капсульної суміші від вмісту вологорегуляторів:

1 – аеросил марки силоїд AL_1 ; 2 – магнею карбонат; 3 – магнею окис

3.3. Вивчення параметрів сушки грануляту при виробництві капсул

При розробці технології твердих желатинових капсул з імбиру екстрактом сухим були вивчені умови проведення процесу сушки вологих гранул [12]. Цьому процесу приділено увагу, оскільки від неї залежить отримана якість готового продукту та термін його придатності. Для визначення часу сушіння було досліджено кінетику цього процесу. Дослідження нами проведені у сушарці поличкового типу.

Сушіння вологої маси гранул проводили при температурі $55 \pm 5^\circ\text{C}$ (рис. 3.7). Вологі гранули розташовували на поличку шаром, який мав товщину 0,8-1 см.

Слід зазначити (рис. 3.7), що втрата води у грануляті з імбирного екстрактом сушим за перші 30 хвилин відбувається значно інтенсивно, але з часом цей процес уповільнюється та зупиняється. Для отримання необхідної залишкової води гранул (2,5%) час сушіння повинен становити 50 хв.

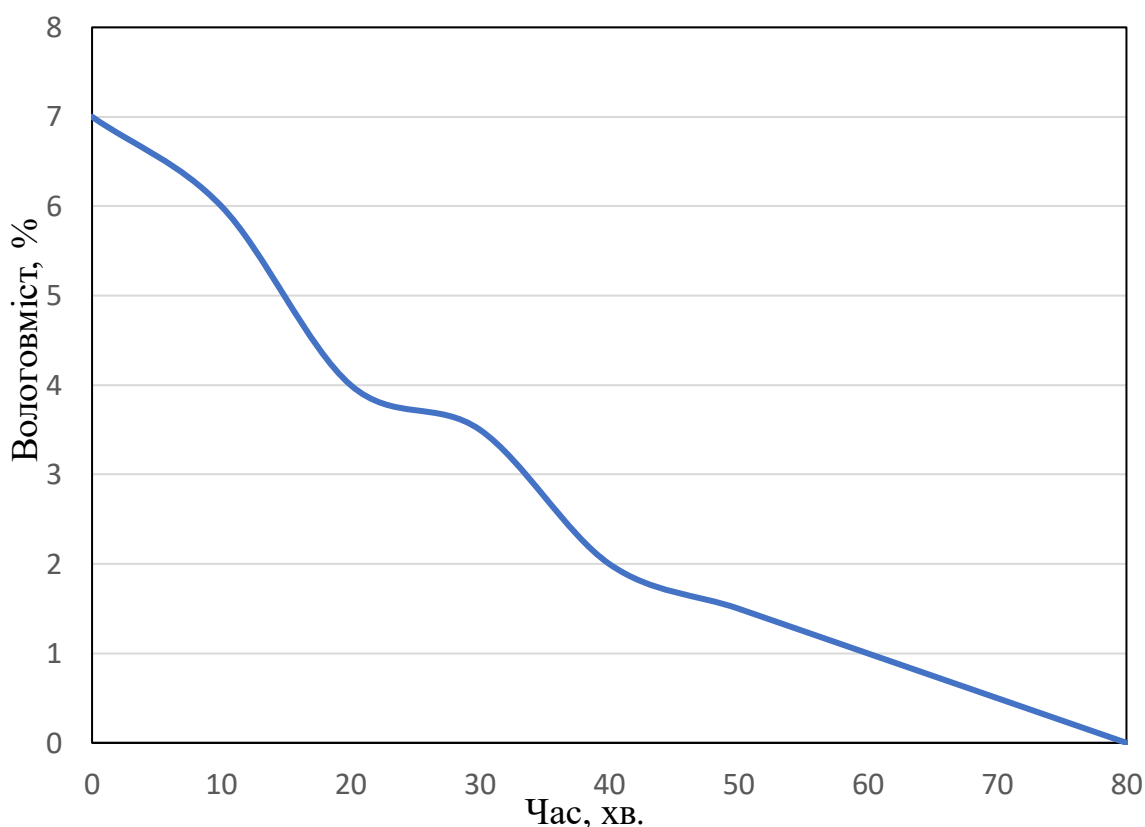


Рис. 3.7 Кінетика процесу сушіння гранул в сушарці полицьового типу

Отримані гранули досліджували за фізико-хімічними і фармакотехнологічними властивостями маси для інкапсулювання. Результати представлені в табл. 3.7.

Отримана маса для капсулювання (табл. 8) має досить високі значення текучості, що підтверджують значення кута природного укосу. Значення текучості маси дозволяє зробити висновок про рівномірність її руху в бункері та точність дозування під час автоматичного наповнення в тверді желатинові капсули.

Таблиця 3.7

Властивості маси для капсулювання

Показники	Одиниці вимірювання	Результати
Насипний об'єм до усадки, m/V_o	г/мл	$0,45 \pm 0,07$
Насипний об'єм після усадки, m/V_{1250}	г/мл	$0,62 \pm 0,06$
Текучість	с/100 г	$35,01 \pm 0,02$
Кут природного укосу	град.	$33,03 \pm 0,5$
Вологовміст	%	$2,5 \pm 0,1$

Отже, враховуючи проведені експериментальні дослідження обрано наступний склад капсул (табл. 3.8):

Таблиця 3.8

Склад капсул

Компоненти	Склад, г
Імбиру екстракт сухий	0,1000
МКЦ 102	0,0560
ПВП К-25	0,0300
Натрію кроскармелоза	0,0060
Магнію стеарат	0,0020
Аеросил марки силоїд AL ₁	0,0060
Загальна маса таблетки	0,2000

3.4. Вивчення готових гранул на гігроскопічність

Отримані гранули досліджували на здатність до вологопоглинання.

Гігроскопічність визначали таким чином: наважку (10,0 г) поміщали в три ексикатори, в яких створювали вологість 100 % за допомогою дистильованої води. Вологовміст визначали на експрес-вологомірі ВТ-500. Результати досліджень наведено на рис. 3.8.

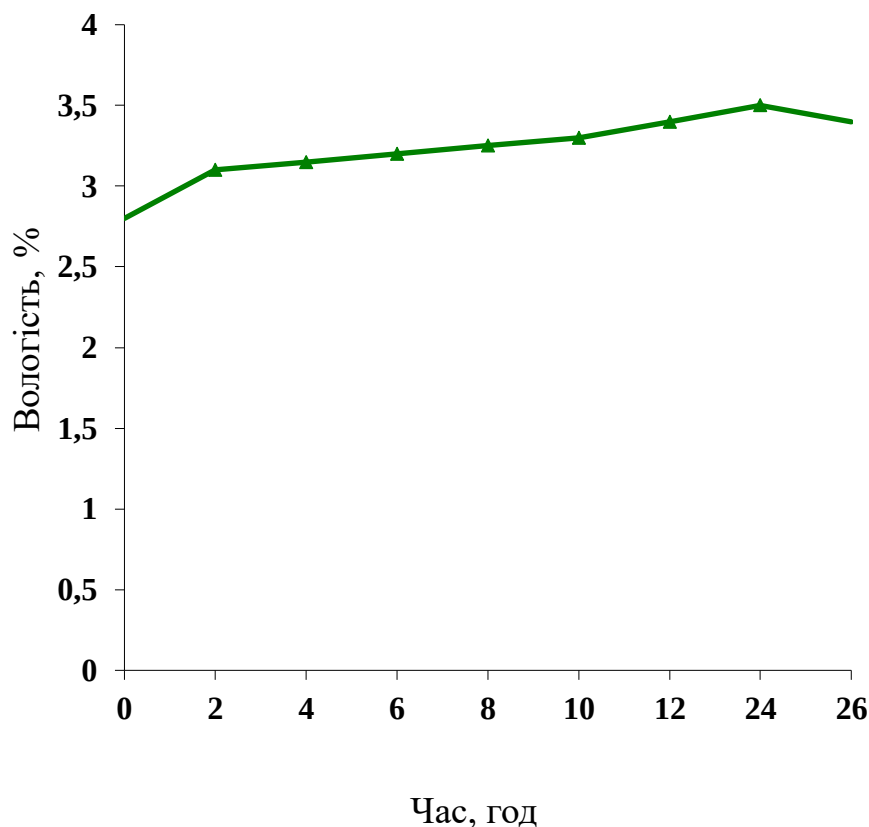


Рис.3.8 Дослідження вологопоглинання гранул

Отримані дані свідчать, що гранули не гігроскопічні. Їх залишковий вологовміст дорівнював 4 % при підносній вологості зовнішнього середовища 100% (за добу). Залишковий вологовміст упакованих гранул (в герметичній упаковці), залишився незмінним і склав $2,7 \pm 0,02\%$.

Враховуючи отримані дослідження, можна зробити висновок про раціональність випуску запропонованого засобу у формі твердих желатинових капсул. Нами запропоновано схему промислового виробництва капсул (рис. 3.9).

3.5. Технологічний процес одержання капсул

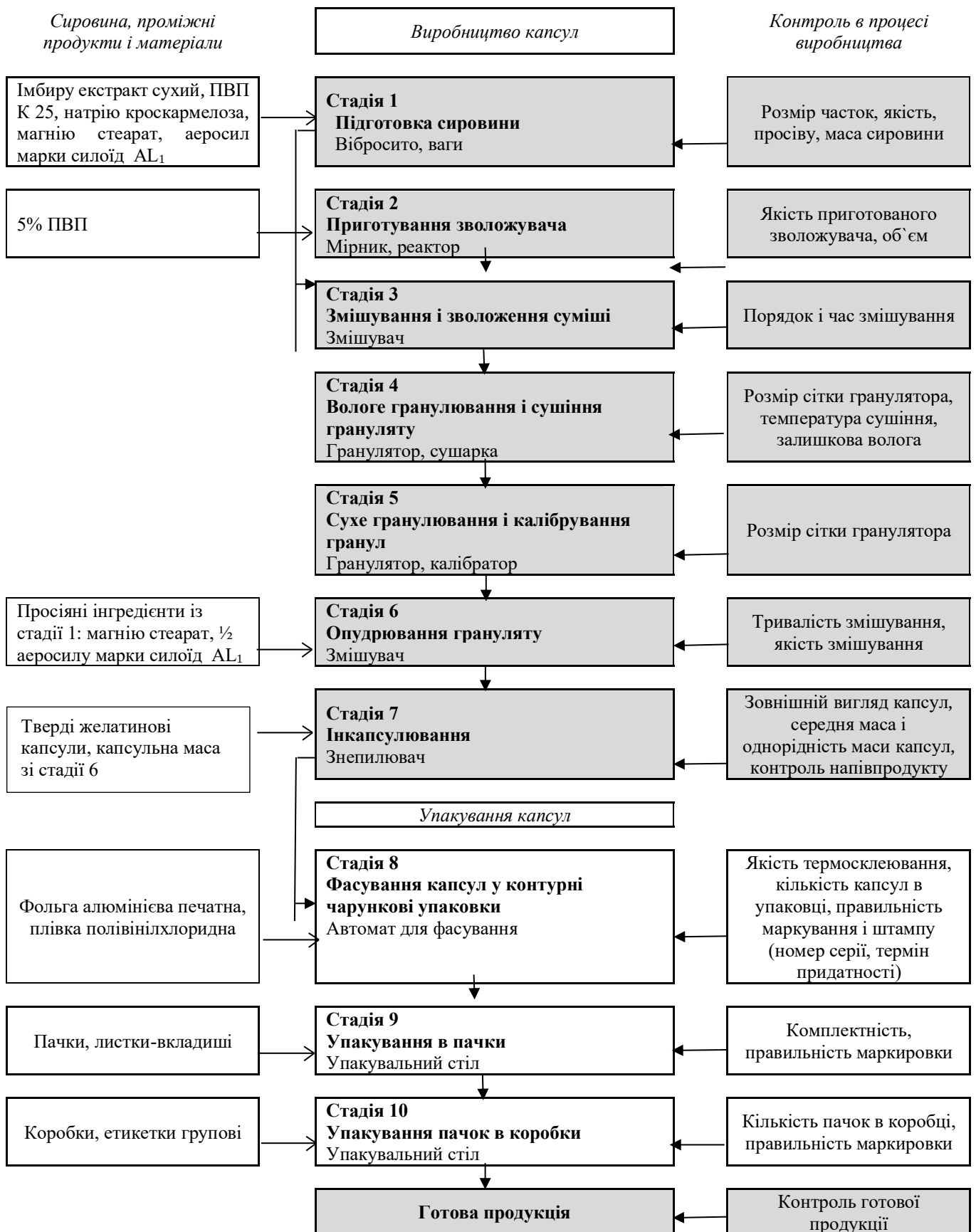


Рис.3.9 Технологічна схема виробництва капсул з імбиром екстрактом сухим

Технологічний процес одержання препарату у формі твердих капсул складається з 2 стадій допоміжних робіт, 1 стадії основного технологічного процесу та стадії пакування, маркування і відвантаження отриманої готової продукції.

Процес виробництва капсул повинен проводитись з дотриманням санітарно-гігієнічних вимог, спрямованих на попередження мікробного забруднення сировини, напівпродуктів та готової продукції.

Перед початком виробничого процесу на даній стадії персонал має бути одягнений у комплект одягу для тих, хто працює в чистих приміщеннях, підготовлений до роботи згідно з виробничою інструкцією і дотримуватися правил техніки безпеки.

Розтарювання сировини проводять в окремому приміщенні, попередньо знімаючи етикетки ВКЯ. Отримані інгредієнти в первинній упаковці забезпечують етикеткою ідентифікації та транспортують.

Просіювання сировини проводять в окремому приміщенні за увімкнених місцевих витяжних системах. Одягають засоби індивідуального захисту, що використовуються на цій операції.

Для приготування зволожувача відважують розраховану кількість ПВП К 25, який розчиняють у воді очищеній при температурі $45 \pm 5^{\circ}\text{C}$ та проціджують (сітка з розміром отворів - $(0,2 \pm 0,03)$ мм).

Змішування компонентів лікарської форми проводять у грануляторі. Для цього усі компоненти капсульної маси (за робочим прописом) завантажують у розрахованій кількості та ретельно перемішують. Зволоження маси проводять 5 % водним розчином ПВП К 25 та перемішують до однорідного розподілу. Вологу грануляцію виконують на вертикальному грануляторі через сітку з розміром отворів 2,5 -3 мм. Сушку вологих гранул проводять у сушарці поличкового типу при температурі $55 \pm 5^{\circ}\text{C}$ до залишкової вологи $(2,5 \pm 0,5)\%$.

Сушу грануляцію виконують через сітку з розміром отворів 2 мм та обпудрюють кальцію стеаратом та $\frac{1}{2}$ аеросилу. Готову перемішану масу передають на стадію інкапсулювання.

Готові тверді желатинові капсули фасують у блистерну чарункову упаковку на автоматі з блистерної упаковки.

Технологічний процес характеризується економічністю. Використання для виробництва сучасного обладнання дозволяє скоротити виробничі приміщення, операції та дозволяє знизити мікробну контамінацію напівпродуктів та готових препаратів.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Вивчено фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості імбиру екстракту сухого. Встановлено, що він має задовільні показники текучості, але спостерігається нерівномірний розподіл в допоміжних речовинах, що вимагає застосування методу волого гранулювання.

2. Досліджено вплив наповнювачів на технологічні характеристики (текучість, насипну густину, кут природного укосу, розпадання). Встановлено значний час розпадання та необхідність введення розпушувача. Серед розпушувачів обрано натрію кроскармелозу та МКЦ-102, як формоутворювач.

3. Проведено вибір зв'язуючої речовини серед найбільш вживаних зволожувачів. В дослідженні були використані розчин метилцелюлози (МЦ), розчин полівінілпіролідону (ПВП К-25) та крохмальний клейстер. Експериментально в якості зволожувача обрано розчин ПВП К-25 - 5%.

4. Вивчено вплив антифрикційних речовин (кальцію стеарату, натрію лаурилсульфат, ПЕГ 4000, кислоти стеаринова та магнію стеарат) на плинність капсульної маси. Дослідження дозволили обрати кальцію стеарат.

5. Для урегулювання вологопоглинання капсульної маси досліджені: аеросил марки силоїд AL_1 ; магнію карбонат; магнію окис. До складу капсульної маси додано аеросил марки силоїд AL_1 .

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз літературних джерел щодо використання фітотерапії та історичні аспекти застосування імбиру, його сфери застосування та можливість створення капсул з імбиром сухим для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту.
2. Розглянуті допоміжні речовини, які можливо використовувати при виробництві капсул. В якості об'єкта для проведення досліджень обрано імбиру екстракт сухий.
2. Вивчено фізичні та фармакотехнологічні властивості АФІ. Для отримання капсульної маси використано метод вологого гранулювання. В якості зволожувача обрано 5 % ПВП К- 25.
3. Для покращення технологічних властивостей суміші до її складу було введено наступні допоміжні речовини: МКЦ- 102, аеросил марки сілоїд AL₁, натрію кроскармелозу та магнію стеарат, які дозволили досягти необхідних значень технологічних параметрів.
4. Результати проведених досліджень дозволили обрати склад та технологію капсул, яка відповідає усім показникам якості згідно ДФУ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 4. С. 143-147.
2. Гуреєва С. М., Демчук М. Б., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються у лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повідомлення 3. Дослідження асортименту допоміжних речовин, що використовуються у виробництві таблеток, вкритих оболонкою. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 2. С. 34–40.
3. Державна Фармакопея України: у 3-х т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
4. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua>.
5. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для фармацевт. ВНЗ / за ред. І. М. Перцева. – Харків : Золоті сторінки, 2010. – 599 с.
6. Еберле Л. В., Коберник А. О., Кравченко І. А. Аналгетична активність густого екстракту імбиру (*Zingiber officinale*). *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2017. № 4 (50). С. 120–125.
7. Зарівна Н. О. Підбір кількостей допоміжних речовин при створенні капсул з густим екстрактом чебрецю повзучого з використанням регресійного аналізу/ Н. О. Зарівна, О. В. Тригубчак// – *Фармацевтичний часопис*. – 2017. – № 2. – С. 47-51.
8. Імбир: джерело рослинних ліків багатосторонньої та поліорганної дії (огляд літератури) / О. І. Волошин, Н. В. Бачук–Понич, Л. О. Волошина та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2012. № 2. С. 19–22.

9. Куценко С.А. Обґрунтування оптимального режиму сушіння маси для інкапсулювання/ С.А. Куценко, О.А. Рубан, І.В. Ковалевська// Український медичний альманах. – 2014. – №.1 – с.33 – 35.
10. Лікарські засоби рослинного походження у клінічній практиці і народній медицині / Т.П. Гарник, Л.В. Андріюк, В.М. Князевич [та ін.] – Житомир, 2017. – 500 с.
11. Рубан О. А., Перцев І. М., Куценко С. А., Маслій Ю. С. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навчальний посібник для студентів вищих фармацевтичних навчальних закладів / за ред. І. М. Перцева // Харків : Золоті сторінки – 2016. – 720 с.
12. Центр статистики МОЗ : [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr/main.html/>
13. Alkhalaf Malek Walid Ahmad, Ruban O. A., Kutova O. V., Herbina N. A. Optimization of tablet formulation containing ginger dry extract. *Current Issues In Pharmacy And Medicine Science*. 2020. Vol. 33 (2). P. 90-93.
14. Bitari, A., Oualdi, I., Touzani, R., Elachouri, M., & Legssyer, A. (2023). Zingiber officinale Roscoe: A comprehensive review of clinical properties. *Materials Today: Proceedings*, 72(Part 7), 3757–3767. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.09.316>
15. Bucker A., Falcao-Bucker N.C., Nunez C.V., Pinheiro C.C.S., Tadei W.P. Evaluation of larvicidal activity and brine shrimp toxicity of rhizome extracts of *Zingiber zerumbet* (L.) Smith. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2013;46:377–380. doi: 10.1590/0037-8682-1309-2013.
16. Fareed, M., Salam, N., Khoja, A. T., Mahmoud, M. A., Ahamed, M. (2017). Life Style Related Risk Factors of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Increased Prevalence in Saudi Arabia: A Brief Review. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 6, 125–132.
17. Han YA, Song CW, Koh WS, Yon GH, Kim YS, Ryu SY, et al. Anti-inflammatory effects of the *Zingiber officinale roscoe* constituent 12-

dehydrogingerdione in lipopolysaccharide-stimulated Raw 264.7 cells. *Phytother Res.* 2013;27(8):1200–5. doi:10.1002/ptr.4847.

18. Jafarzadeh, A., Mohammadi-Kordkhayli, M., Ahangar-Parvin, R., Azizi, V., Khoramdel-Azad, H., Shamsizadeh, A., Ayoobi, A., Nemati, M., Hassan, Z. M., Moazeni, S. M., & Khaksari, M. (2014). Ginger extracts influence the expression of IL-27 and IL-33 in the central nervous system in experimental autoimmune encephalomyelitis and ameliorates the clinical symptoms of disease. *Journal of Neuroimmunology*, 276(1–2), 80–88.

<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.08.614>

19. Kumar S, Chowdary KPR, Suresh P. Preparation, characterization and evaluation of PGS - PVP co-processed excipient as directly compressible vehicle in the formulation development of antiretroviral drugs. *International journal of research in pharmacy and chemistry.* 2012;2(3):860-5.

20. Lockowandt L. Chemical features and bioactivities of cornflower (*Centaurea cyanus* L.) capitula: The blue flowers and the unexplored non-edible part / L. Lockowandt, J. Pinela, Cu. Lobo Roriz [et al.] // *Industrial Crops & Products.* – 2019. – No. 128. – P. 496–503

21. Mao Q.Q., Xu X.Y., Cao S.Y., Gan R.Y., Corke H., Beta T., Li H.B. Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) *Foods.* 2019;8:185. doi: 10.3390/foods8060185.

22. Mehdi S.R., Maria V.E., Bahare S., Javad S.R., Karl R.M., Seyed A.A., Farzad K., Salam A.I., Dima M., Zainul A.Z., et al. Plants of the Genus *Zingiber* as a Source of Bioactive Phytochemicals: From Tradition to Pharmacy. *Molecules.* 2017;22:2145. doi: 10.3390/molecules22122145.

23. Qi X., Zhang Y.Y. Progress in Chemical and Pharmacological Research of Ginger. *Shandong Chem. Ind.* 2018;47:41–42. doi: 10.3969/j.issn.1008-021X.2018.14.015.

24. Semwal R.B., Semwal D.K., Combrinck S., Viljoen A.M. Gingerols and shogaols: Important nutraceutical principles from

ginger. *Phytochemistry*. 2015;117:554–568.

doi: 10.1016/j.phytochem.2015.07.012.

25. Tan J.W., Israf D.A., Tham C.L. Major Bioactive Compounds in Essential Oils Extracted from the Rhizomes of *Zingiber zerumbet* (L.) Smith: A Mini-Review on the Anti-allergic and Immunomodulatory Properties. *Front. Pharm.* 2018;20:652. doi: 10.3389/fphar.2018.00652.

26. Wang Z., Jin Y.R., Li X.W. Study on the Chemical Constituents of the *Zingiberis* Rhizoma. *China Pharm.* 2017;28:3403–3405. doi: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.24.26

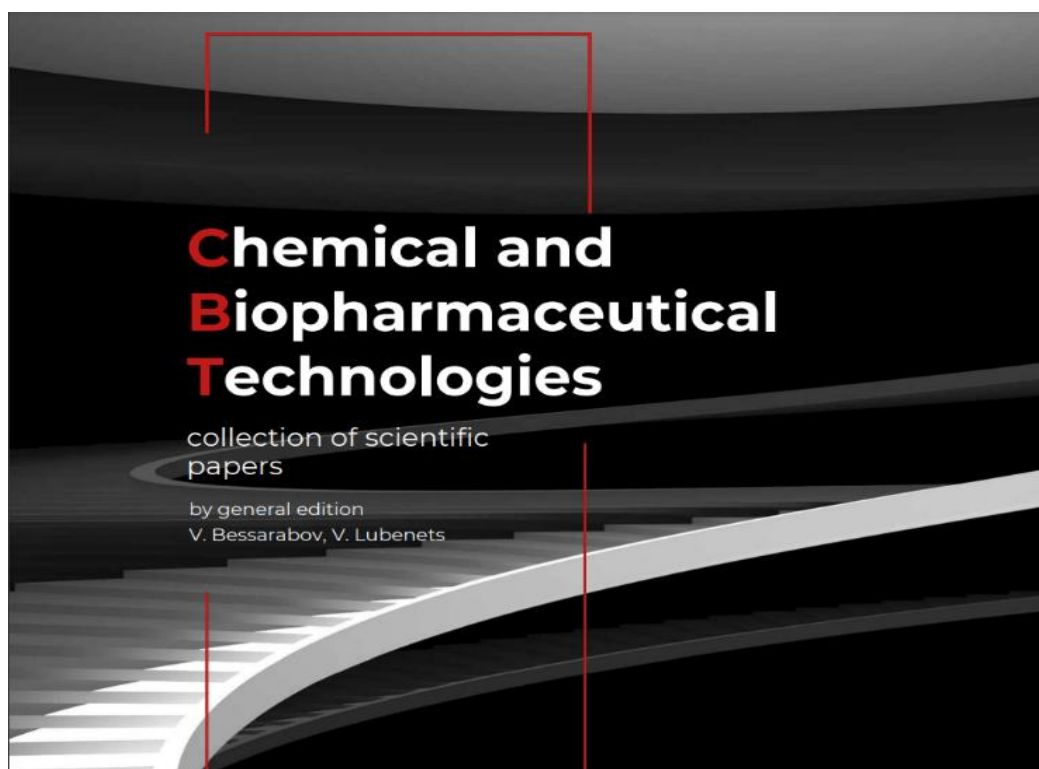
27. Yu Yeh H, hung Chuang C, chun Chen H, hu-jen Wan, liang Chen T, yun Lin L, et al. Bioactive components analysis of two various gingers (*Zingiber officinale* Roscoe) and antioxidant effect of ginger extracts. *LWT-Food Sci Technol.* 2014;55:329–34. doi:10.1016/j.lwt.2013.08.003

28. Zhang M, Viennois E, Prasad M, Zhang Y, Wang L, Zhang Z, et al. Edible ginger-derived nanoparticles: A novel therapeutic approach for the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer. *Biomaterials*. 2016;101:321–40. doi:10.1016/j.biomaterials.2016.06.018.

29. Zhang, M., Zhao, R., Wang, D., Wang, L., Zhang, Q., Wei, S., Lu, F., Peng, W., & Wu, C. (2021). Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) and its bioactive components are potential resources for health beneficial agents. *Phytotherapy Research*, 35(2), 711–742. <https://doi.org/10.1002/ptr.6858>

30. Xiang J.M., Xu L.J., Xiao W., Xiao P.G. Research Progress in *Zingiber officinale*. *Chin. Pharm. J.* 2017;52:353–357. doi: 10.11669/cpj.2017.05.004.

ДОДАТКИ



3. Отримані дані вказують на перспективність створення нового вітчизняного, безпечного та ефективного засобу для проблемної шкіри, який буде відноситись до незмивних косметичних засобів.

ОБГРУНТУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ СТВОРЕННІ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ З ЕКСТРАКТОМ ІМБИРУ

Разумєєва О.Є., Сліпченко Г.Д.

Національний фармацевтичний університет, кафедра заводської технології ліків, м. Харків, Україна, e-mail: galinaslipchenko@ukr.net

Українців, які мають проблеми з травленням, стає все більше з року в рік. На їх здоров'я негативно позначаються сидячий спосіб життя, стреси, погана екологія. Неправильне харчування, надмірне вживання солодкого і смаженого сприяють виникненню диспепсії та інших порушень травлення, які супроводжуються болем, печією, важкістю у шлунку, небажанням їсти, відчуттям переповнення шлунку після їжі.

Для лікування хвороб травлення на українському фармацевтичному ринку представлено багато різних ліків та дієтичних добавок вітчизняного і зарубіжного виробництва. Серед них багато препаратів на основі рослинних компонентів. Такі препарати містять багато біологічно активних речовин і мають меншу токсичність, ніж синтетичні сполуки. Тому актуальним є створення лікарського засобу на основі екстракту кореня імбиру для лікування травлення. При розробці капсул дослідники враховують фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та ретельно обирають допоміжні речовини.

ДОДАТОК В



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет



Цим засвідчується, що

Разумєєва О.Є.

**Науковий керівник:
Сліпченко Г.Д.**

брав(ла) участь у роботі IV Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

СЕРТИФІКАТ

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

6-7 грудня 2023 р.
м. Харків,
Україна

Міністерство
охорони здоров'я
України



Національний
фармацевтичний
університет

Diploma 1nd degree



НАГОРОДЖУЄТЬСЯ

Разумєєва Ольга

Конкурс відеоробіт
"2023: ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РІК У НФаУ"

Pharmaceutical Hogwarts

В.о. ректора



Алла КОТВИЦЬКА

6-7 грудня 2023 р.

Національний фармацевтичний університет

Факультет медико- фармацевтичних технологій
Кафедра заводської технології ліків
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

**Завідувачка кафедри
заводської технології ліків**

Олена РУБАН

«22» вересня 2023 року

З А В Д А Н Н Я
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ
Ольги РАЗУМЄСВОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи «Обґрунтування допоміжних речовин при створенні твердих желатинових капсул з екстрактом імбиру» керівник кваліфікаційної роботи: Галина СЛІПЧЕНКО д. фарм. н., проф., затверджений наказом НФаУ від «1» листопада 2023 року № 242
2. Строк подання здобувача вищої освіти кваліфікаційної роботи грудень 2023р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: імбиру екстракт сухий, допоміжні речовини: формоутворювачі, зв'язуючі, антифрикційні, капсульні суміші та готові капсули.
4. Зміст пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) вступ, дослідження літератури, методи і об'єкти дослідження, експериментальна частина та висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових КРЕСЛЕНЬ) робота таблиць - 9, рисунків – 9.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Галина СЛІПЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	15 вересня 2023 р.	15 вересня 2023 р.
2	Галина СЛІПЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	12 жовтня 2023 р.	12 жовтня 2023 р.
3	Галина СЛІПЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	9 листопада 2023 р.	9 листопада 2023 р.

7. Дата видачі завдання «22» вересня 2023 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Аналіз літератури складових імбиру та його застосування. Сучасні препарати на ринку України. Оформлення розділу 1.	вересень-жовтень 2023 р.	виконано
2.	Загальноприйняті методи дослідження та розгляд обраних об'єктів дослідження. Методи оцінки фармакотехнологічних характеристик отриманих порошків та оцінки показників якості капсул. Оформлення розділу 2.	жовтень – листопад 2023 р.	виконано
3.	Обґрунтування допоміжних речовин з метою створення капсул з імбиру екстрактом сухим. Оформлення розділу 3.	листопад-грудень 2023 р.	виконано

Здобувачка вищої освіти

Ольга РАЗУМЄЄВА

Керівник кваліфікаційної роботи

Галина СЛІПЧЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 242
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми здобуття освіти факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2024 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Разумеева Ольга Євгеніївна	Обґрунтування допоміжних речовин при створенні твердих желатинових капсул з екстрактом імбиру	Substantiation of excipients in the creation of hard gelatin capsules with ginger extract	доц. Сліпченко Г.Д.	доц. Ковальова Т.М.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

З оригіналом згідно

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій _____ О.І. Набока

ВИСНОВОК

Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі здобувачки вищої освіти

№ 123294 від «14 » грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувачки вищої освіти денної форми навчання Разумєєвої Ольги Євгеніївни, 3 курсу, 1а групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Обґрунтування допоміжних речовин при створенні твердих желатинових капсул з екстрактом імбиру /Substantiation of excipients in the creation of hard gelatin capsules with ginger extract», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

8%

17%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Ольги РАЗУМЄЄВОЇ

**на тему: «Обґрунтування допоміжних речовин при створенні твердих
желатинових капсул з екстрактом імбиру»**

Актуальність теми.

Екстракт імбиру - це концентрований продукт, отриманий з імбиру. Він містить широкий спектр активних компонентів, включаючи гінгерол, шогоол і куркумін. Ці компоненти мають широкий спектр фармакологічних властивостей.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо використання імбиру болотного та виробництва препаратів на його основі. Розглянуто вибір допоміжних речовин з метою отримання капсул з імбиру екстрактом сухим. Обрано метод гранулювання маси.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота виконана на достатньо високому науковому рівні. Отримані результати експериментів статистично оброблені та представлені у роботі у вигляді таблиць та рисунків. Висновки узагальнено, які є логічним завершенням проведених теоретичних та експериментальних досліджень.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.

Кваліфікаційна робота Ольги РАЗУМЄЄВОЇ відповідає усім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник

Галина СЛІПЧЕНКО

«8» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226
Фармація, промислова фармація**

Ольги РАЗУМЄСВОЇ

**на тему: «Обґрунтування допоміжних речовин при створенні твердих
желатинових капсул з екстрактом імбиру»**

Актуальність теми. Екстракт імбиру є перспективним інгредієнтом для створення різних препаратів завдяки своїм широким фармакологічним властивостям. Таблетки з екстрактом імбиру можуть бути корисні для людей, які хочуть покращити своє загальне здоров'я. Екстракт імбиру є потужним антиоксидантом, який може допомогти захистити клітини від пошкодження вільними радикалами. Він також може допомогти регулювати рівень холестерину і цукру в крові.

В цілому, створення таблеток з екстрактом імбиру є перспективним напрямком досліджень. Таблетки з екстрактом імбиру можуть бути ефективними для лікування різних захворювань і покращення загального здоров'я.

Теоретичний рівень роботи. Автором влучно обрано саме імбир. Діючі речовини імбиру діють на організм різними способами. Наприклад, гінгероли і шогооли блокують вироблення простагландинів, які є речовинами, що викликають запалення. Куркумін також блокує вироблення простагландинів, а також має здатність нейтралізувати вільні радикали. Тому завдяки існуючим БАР препарати будуть мати фармакологічну ефективність та широкий спектр дії. Вивчено фармакотехнологічні властивості екстракту та капсульних сумішей на його основі.

Пропозиції автора з теми дослідження. Здобувачем вищої освіти запропоновано використовувати у складі капсул наступні допоміжні речовини:

МКЦ-102, аеросил марки силоїд AL₁, натрію кроскармелозу та магнію стеарат, які дозволили досягти необхідних значень технологічних параметрів.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на експериментальних даних і є логічними та послідовними.

Недоліки роботи. Слід зауважити, що у тексті зустрічаються граматичні помилки та невдалі вирази.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Ольги РАЗУМЄЄВОЇ за результатами досліджень і виконаному об'ємі може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент

доц. Тетяна КОВАЛЬОВА

«11» грудня 2023 р.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №5

«20» грудня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри

заводської технології ліків

ПРИСУТНІ: проф. Рубан О.А., проф. Бобрицька Л.О., проф. Гриценко В.І., проф. Сліпченко Г.Д., проф. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О., ас. Пономаренко Т.О.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Обговорення кваліфікаційних робіт щодо їх представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

СЛУХАЛИ: здобувачку вищої освіти 3 курсу групи Фм20(2,6з)-1а Ольгу РАЗУМЄЄВУ про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Обґрунтування допоміжних речовин при створенні твердих желатинових капсул з екстрактом імбиру»

(Керівник: д.фарм.н., проф. Галина Сліпченко).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., проф. Гриценко В.І., ас. Пономаренко Т.О.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти факультету медико-фармацевтичних технологій групи Фм20(2,6з)-1а Ольги РАЗУМЄЄВОЇ на тему: «Обґрунтування допоміжних речовин при створенні твердих желатинових капсул з екстрактом імбиру».

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувачка вищої освіти Ольги РАЗУМЄЄВОЇ до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: «Обґрунтування допоміжних речовин при створенні твердих желатинових капсул з екстрактом імбиру»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Ольга НАБОКА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Ольга РАЗУМЄЄВА в процесі роботи провела літературний пошук щодо використання імбиру, властивостей та розробки складу капсул на його основі. Обрані допоміжні речовини та використано метод гранулювання. Здобувачка вищої освіти Ольга РАЗУМЄЄВА допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Галина СЛІПЧЕНКО

«8» грудня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

Олена РУБАН

«20» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«06 » лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Олег ШПИЧАК/