

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ОБГРУНТУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ
РОЗРОБЦІ ТВЕРДИХ КАПСУЛ ПРОТИГЕЛЬМІНТНОЇ ДІЇ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм20(4,6)мед-01а
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Ганна ГУДЗЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів,
к. фарм. н., доцент

Ірина КРИКЛИВА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
біотехнології, к. фарм. н, доцент

Ольга КАЛЮЖНА

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 42 сторінки, 3 таблиці, 12 рисунків, список використаних джерел з 31 найменування.

З метою розробки складу та технології твердих желатинових капсул протигельмінтної дії в якості активних фармацевтичних інгредієнтів було обрано субстанції рослинного походження – сухі екстракти полину лікарського, рути запашної та коріандру посівного. Допоміжні речовини у складі капсульної маси: наповнювач – Avicel, вологорегулятор – аеросил, лубрикант – Precirol.

Ключові слова: капсули, гельмінтози, сухі екстракти полину лікарського, рути запашної та коріандру посівного, склад, технологія.

ANNOTATION

Qualification work contains 42 pages, 3 tables, 12 figures, a list of references of 31 titles.

By developing the warehouse and technology of hard gelatin capsules of antihelmintic action in the content of active pharmaceutical ingredients, the substance of the herbaceous plant was obtained - dry extracts of *Artemisia abrotanum*, *Ruta graveolens* and *Coriandrum sativum*. Excipients in the capsule mass: filler - Avicel, moisture regulator - Aerosil, lubricant - Precirol.

Key words: capsules, helminthiasis, dry extracts of *Artemisia abrotanum*, *Ruta graveolens* and *Coriandrum sativum*, composition, technology.

ЗМІСТ

Вступ	5
Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1.Характеристика та класифікація гельмінтозів. Ускладнення та лікування.	8
1.2. Капсули. Визначення. Переваги та недоліки	19
Висновки до розділу 1	23
Розділ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	24
2.1.Об'єкти дослідження	24
2.2. Методи дослідження	29
Висновки до розділу 2	31
Розділ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	32
ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ ТВЕРДИХ КАПСУЛ ПРОТИГЕЛЬМІНТНОЇ ДІЇ	
3.1. Мікроскопічні дослідження сухих екстрактів полину лікарського, рути запашної та коріандру посівного	32
3.2.Дослідження технологічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів	34
3.3.Вибір допоміжних речовин у складі маси для інкапсулювання	35
3.4. Підбір вологорегулятора	36
3.5. Експериментальні дослідження з вибору антифрикційної речовини у складі маси для інкапсулювання	37
3.6. Розробка раціональної технології виробництва твердих желатинових капсул	38
Висновки до розділу 3	41
Висновки	42
Список використаних джерел	43
Додатки	47

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ДФУ – Державна фармакопея України

ЛЗ – лікарський засіб

ССЕ – суміш сухих екстрактів

ВСТУП

Актуальність теми.

В останні десятиліття проблемам паразитарних захворювань в Україні не приділялося належної уваги. Їх поширенню сприяє поживлення міграційних процесів, зубожіння населення, зниження санітарно-освітньої роботи. За даними ВООЗ, тільки кишкові гельмінтози спричиняють близько 1,4 млрд нових випадків захворювань, зареєстрованих протягом року. Сьогодні захворюваність на аскаридоз продовжує зростати. Зокрема, шкідливість аскаридозу полягає в тому, що, поселяючись в середині тіла людини, аскариди порушують процес обміну речовин, викликають авітаміноз, а при серйозному зараженні порушують роботу багатьох органів і систем [2,15,23].

Лікарські засоби, отримані з рослин, широко використовуються в медичній практиці і відіграють важливу роль у медикаментозній терапії. Фітопрепарати широко використовуються в комплексному лікуванні різних захворювань. Вони мають ряд незаперечних переваг: низька токсичність, легка засвоюваність організмом людини, можливість тривалого застосування без ризику побічних ефектів, м'якість і надійність дії [11,16].

В якості раціональної лікарської форми для лікування гельмінтозів нами були обрані тверді желатинові капсули, що є перспективною лікарською формою для активних фармацевтичних інгредієнтів з рослинної сировини, що забезпечують високу біологічну доступність діючих речовин та захист їх від впливу факторів зовнішнього середовища. Крім цього капсули, володіють рядом переваг: добрий зовнішній вигляд, точність дозування, захищеність лікарських речовин від впливу світла, повітря та вологи, так як оболонка капсул забезпечує високу герметичність, вони легко проковтуються, здатні швидко набухати, розчинятися та всмоктуватися у шлунково-кишковому тракті [25,28].

Таким чином, розробка лікарських препаратів на основі субстанцій рослинного походження була і залишається актуальним завданням сучасної фармації та медицини.

Мета та завдання дослідження.

Метою нашої кваліфікаційної роботи є розробка складу та обґрунтування технології твердих желатинових капсул протигельмінтної дії.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- вивчити дані літератури щодо рівня захворюваності на гельмінтози;
- охарактеризувати желатинові капсули, як лікарську форму та навести їх переваги в порівнянні з таблетками;
- обґрунтувати вибір активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) природного походження, що входять до складу лікарської форми, що розробляється;
- дослідити фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості діючих та допоміжних речовин;
- розробити оптимальний склад та науково обґрунтувати технологію отримання твердих желатинових капсул.

Об'єкт дослідження. Тверді желатинові капсули; АФІ: сухі екстракти полину лікарського, рути запашної та коріандру посівного; допоміжні речовини.

Предмет дослідження. Вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей вихідних порошків, добір допоміжних речовин для створення желатинових твердих капсул. Розробка їхньої технології.

Методи досліджень. При вирішенні поставлених завдань у роботі використовувалися фізико-хімічні, фармако-технологічні методи, методи безпосереднього спостереження для оцінки властивостей порошків та гранул для інкапсулювання.

Апробація результатів дослідження та публікації. У збірнику наукових праць «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», була опублікована робота на тему «Relevance of creating hard gelatin capsules with antihelmintic action based on medical plant raw materials», де було доведено доцільність розробки желатинових капсул протигельмінтної дії.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається із вступу, огляду літератури, 2 розділів експериментальної частини, висновків, списку використаних джерел та додатків. Зміст роботи викладено на 43 сторінках основного тексту та містить 3 таблиці та 12 рисунків. Бібліографія містить 31 джерело літератури.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Характеристика та класифікація гельмінтозів. Ускладнення та лікування

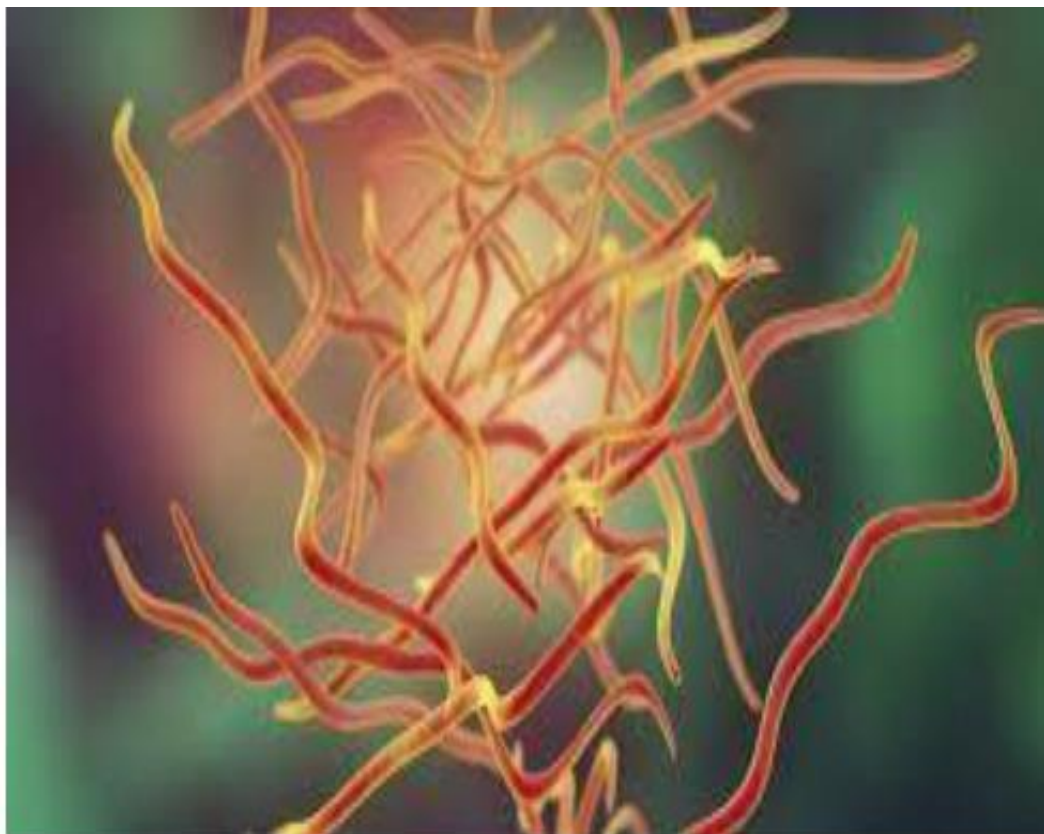


Рис. 1.1 Гельмінтоз

Гельмінтоз – серйозна проблема у всьому світі. Яйця та личинки черв'яків-паразитів легко можуть потрапити в організм різними шляхами: через рот (з немитими продуктами, неякісною рибою чи м'ясом), а в деяких країнах – при укусі комахи або навіть через шкіру під час прогулянок босоніж [2,15,23].

Збудники гельмінтозу

Гельмінти відносяться до паразитів, оскільки живуть рахунок іншого організму, що називається господарем. У ньому вони підлаштовуються під особливості його життєдіяльності і одержують вже готові поживні речовини:

наприклад, кров або ті корисні елементи, які надходять у кишечник у процесі перетравлення [23].

Під час свого життєвого циклу черв'яки-паразити проходять три основні стадії розвитку: яйце – личинка – зріла особина. Вони можуть формуватися всередині одного організму, так і змінювати кілька різних. У цьому випадку говорять про проміжні та кінцеві господарі паразитів [23].

У тілі проміжного господаря, як правило, відбувається розвиток із яйця до стадії личинки. І лише потім вона заселяється в організм кінцевого господаря. При цьому основним господарем вважається той, у чиєму організмі живе статевозріла форма паразита [23].

Гельмінти бувають круглими та плоскими. Круглі черви представлені нематодами. До плоских гельмінтів, або платигельмінтів, відносяться стрічкові черв'яки (цестоди) і ссавці (трематоди) [2,23].



Рис. 1.2 Механізми передачі гельмінтозу

Зараження людини гельмінтами відбувається при попаданні яєць чи личинок паразита в організм [15,23]. Статися це може декількома способами:

Оральний механізм:

- вживання їжі або напоїв, випадково забруднених збудником (наприклад, немита полуниця з грядки, на яку потрапила земля з яйцями гельмінту);
- вживання м'яса чи риби, які заражені личинками;
- через руки, забруднені збудниками;
- випадкове проковтування проміжних господарів паразитів (наприклад, молюсків) [2,23].

Контактний механізм, коли личинка впроваджується через шкіру чи слизові оболонки:

- контакт шкіри із землею або рослинністю (наприклад, ходіння босоніж або робота на городі без рукавичок) [2,23];
- контакт шкіри з прісною водою під час купання, прання білизни, гри у воді тощо [2,23].

Трансмісивний механізм: через кров при укусі комахи - переносника паразита [15,23].

Види гельмінтозів

Гельмінтоз класифікують залежно від фази захворювання, способів передачі паразита та уражених органів [2,23].

За фазою захворювання:

- гострий, зазвичай, триває перші 2–3 тижні після зараження гельмінтом, але у важких випадках може бути 2 місяці і більше [2,23];
- хронічний, тривалість від кількох місяців до кількох років [2,23].

За механізмом поширення та особливостями життєвого циклу паразитів:

□ геогельмінтоз – викликають глисти, життєвий цикл яких не передбачає проміжних господарів. Яйця паразитів дозрівають у ґрунті, а зараження відбувається при їх ковтанні [2,23]

□ біогельмінтоз - провокують глисти, розвиток яких відбувається за допомогою одного або більше проміжних господарів [2,23].

□ контактний гельмінтоз - розвивається через проникнення глистів, які передаються від зараженої людини іншому: наприклад, при рукостисканні з людиною, яка не вимила руки після туалету [2,23].

По локалізації:

- кишковий (просвітний): потрапивши до організму, черв'як закріплюється в кишечнику [2,15].

- позакишковий (тканинний): гельмінт проникає в інші органи, крім кишечника, - у печінку, м'язи, легені, очі та ін. [2,15].

Найбільше значення щодо виду гельмінтозу має збудник, який викликав захворювання [2,15].

Види гельмінтозів за збудником

Ентеробіоз - контактний гельмінтоз, який викликає гостриця (*Enterobius vermicularis*). Це невеликий круглий черв'як, доросла особа якого досягає в довжину 12 мм. Гостриця паразитує в кишечнику, а також може мігрувати у шкірні складки навколо анусу, а у жінок – у статеві шляхи. Тривалість її життя близько 30 днів. Зараження відбувається контактним шляхом. Яйця гельмінтів можуть потрапити на руки інфікованої людини (наприклад, після відвідування туалету), а потім – на поверхню продуктів, предметів домашнього вжитку, таких як постільна білизна, одяг, сидіння унітазу, іграшки, до яких він торкався. Якщо здорова людина торкнеться забруднених предметів, а потім з рук яйця гельмінтів потраплять йому в шлунково-кишковий тракт, то вона ризикує заразитися ентеробіозом. Найбільш виражені симптоми ентеробіозу спостерігаються у дітей, дорослі зазвичай переносять захворювання у стертій формі або без видимих

симптомів. Характерна ознака цього виду гельмінтозу - свербіж в ділянці ануса, що посилюється у нічний час. Крім того, з'являється біль у животі, нудота, блювання та порушення випорожнень (тенденція до запорів або діарея) [23].

Аскаридоз - геогельмінтоз, який викликає круглий черв'як аскарида (*Ascaris lumbricoides*), чия довжина може бути від 15 до 40 см. Зараження відбувається при заковтуванні яєць, з яких вивільняється личинка. Через стінки кишечника вона проникає в кров і з її струмом заноситься в печінку, серце та легені [23].

Потім личинки разом зі слизом з дихальних шляхів повторно виявляються у кишечнику, де їх формуються дорослі особини. Тривалість життя паразита – близько 1 року. Заразитися можна, якщо дозрілі яйця аскарид разом із ґрунтом потрапили на овочі, фрукти чи зелень, які потім недостатньо добре промили. Також яйця гельмінтів можуть потрапити до організму з немитих рук. У період міграції личинки розвивається алергічна реакція на продукти її життєдіяльності: підвищується температура тіла, з'являється слабкість і почуття нездужання. Один із частих симптомів - кашель зі слизовою або слизово-гнійною мокротою. Під час кишкової форми аскаридозу з'являється біль у животі, нудота та блювання. Аскаридоз по поширеності посідає друге місце після ентеробіозу і зустрічається у світі [23].

Токсокароз – геогельмінтоз, який викликає круглий черв'як роду токсокара (*Toxocara*). Дорослі особини паразитують у тонкому кишечнику собак, кішок, лисиць, вовків, але личинки можуть випадково потрапити в організм людини та жити у ньому до 10 років. Зараження відбувається при проковтуванні яєць токсокар, що залишилися на немитих руках. Також інфікуватися можна після контакту з тваринами, землею, при вживанні погано промитих продуктів та недотриманні особистої гігієни. Личинки токсокар з кровотоком розносяться організмом і осідають у різних органах і тканинах. Як правило, захворювання протікає безсимптомно і ніяк не

позначається на здоров'ї. Рідше відзначається підвищення температури тіла, біль у животі, сухий кашель, висип за типом кропив'янки [23].

Трихоцефальоз - геогельмінтоз, який розвивається через зараження волосоголовець (*Trichuris trichiura*). Довжина глиста невелика – до 45 мм. Він уражає товстий кишечник, найчастіше – сліпу кишку. Мешкає до 5 років. Інфікування трихоцефальозом відбувається при попаданні яєць гельмінтів до шлунково-кишкового тракту з немитих рук або ягід, фруктів, зелені, овочів, а також із забрудненою водою. У більшості випадків симптоми трихоцефальозу виражені слабо або їх зовсім немає [23].

Рідше може спостерігатися слинотеча, зниження апетиту, нудота, надмірне газоутворення, діарея [23].

Стронгілоїдоз - геогельмінтоз, який викликають круглі черв'яки роду стронгілоїдів (*Strongyloides*). Це дрібні паразити, довжина яких лише 2 мм. В організмі людини можуть жити як личинки, і дорослі особини. Зазвичай вони вражають верхні відділи кишечника, у тому числі жовчні та панкреатичні протоки. У більшості випадків зараження відбувається через контакт із ґрунтом (якщо босоніж ходити по землі або лежати на ньому), рідше – при вживанні забруднених личинками хробака продуктів чи води. На початку захворювання проявляється підвищенням температури тіла до 38–39 °С, слабкістю, алергією, висипом на шкірі, який свербить. Потім приєднуються кашель, задишка, біль у грудній клітці. Через 2–3 тижні захворювання перетворюється на кишкову форму: утворюється біль у животі, діарея чи схильність до запорів, нудота, блювота [23].

Опісторхоз - біогельмінтоз, який викликає плоский черв'як опісторх, або печінковий сисун (*Opisthorchis felinus*). Його довжина приблизно 8-14 мм. Він вражає жовчовивідні шляхи, тканини печінки та підшлункової залози. Заразитися опісторхозом можна, якщо з'їсти інфіковану рибу сімейства корошових (до нього відносяться, наприклад, карась, короп, сазан, плотва, вобла, лящ, піскар, білий амур, товстолобик та інші), яку погано проварили, просмажили або зовсім не піддавали термічній обробці,

наприклад слабо солена або в'ялена. Також у вогнищах з високою поширеністю опісторхозу люди інфікуються через кухонний посуд: наприклад, при нарізці продуктів на дошці, на якій перед цим обробляли сиру рибу. Як і багато інших видів гельмінтозу, опісторхоз супроводжується підвищенням температури тіла, алергічною висипкою, болями в м'язах і суглобах.

Також відзначається біль у правому підребер'ї, збільшення печінки та селезінки [23].

Дифілоботріоз - біогельмінтоз, який розвивається при зараженні плоским черв'яком. Збудник захворювання - стьожак широкий (*Diphyllobothrium latum*), який паразитує у тонкому кишечнику. Його довжина може досягати 10 метрів, а тривалість життя - 20 років. Інфікування відбувається, якщо з'їсти сиру, погано оброблену термічно, малосольну рибу або ікру, заражену личинками хробака. Найчастіше гельмінтоз тривалий час ніяк не проявляє себе. Зазвичай запідозрити інфекцію можна, якщо калових масах видно фрагменти паразита. У разі появи симптомів спостерігаються біль у животі, слинотеча та нудота. Одна з характерних рис дифілоботріозу - розвиток В12-дефіцитної анемії. Під впливом токсину, що виділяється черв'яком, порушується засвоєння цього вітаміну. Характерна ознака В12-дефіцитної анемії – запалення язика, яке може супроводжуватися почуттям печіння. Серед інших видів біогельмінтозу захворювання посідає друге місце за частотою: 17,4% від загальної кількості заражень біогельмінтами [23].

Теніаринхоз - біогельмінтоз, який викликає плоский черв'як бичачий ціп'як (*Taeniarhynchus saginatus*). Він паразитує в тонкому кишечнику, пошкоджуючи його, а також всмоктуючи поживні речовини, які до нього надходять. Глист може жити в організмі людини до 20 років і досягати 12 метрів завдовжки. Заразитися теніаринхозом можна, якщо з'їсти інфіковане м'ясо, яке не пройшло відповідну обробку: сире, погано проварене або просмажене, слабо солоне або в'ялене. Наприклад, джерелом гельмінтозу може стати стейк із кров'ю або напівфабрикат. Захворювання, зазвичай,

протікає безсимптомно. У деяких випадках спостерігається алергія, порушення процесу травлення і зміна переваг у їжі, швидке відчуття насичення, підвищена стомлюваність, головний біль, порушення сну та ін. Іноді хворі відчувають проходження через задній прохід відділившихся частин черв'яка. Теніаринхоз поширений у всьому світі і виявляється переважно в тих районах, де займаються тваринництвом або традиційно вживають погано проварене або прожарене м'ясо [23].

Теніоз - біогельмінтоз, розвиток якого викликає свинячий ціп'як (*Taenia solium*). Це плоский черв'як, який паразитує у тонкому кишечнику та викликає розлад травлення. Довжина дорослої особи може досягати 4 метрів. Людина може заразитися, вживши в їжу недоварене або недостатньо просмажене м'ясо свиней і рідше за інших тварин, в якому знаходяться яйця або членики свинячого ціп'яка. Прояви теніозу переважно схожі із симптомами теніаринхозу. Єдина відмінність - немає сверблячки в задньому проході [23].

Цистицеркоз – біогельмінтоз, збудником якого служить личинкова стадія свинячого ціп'яка (*Cysticercus cellulosae*). Зараження походить від людини, яка хворіє. При недотриманні заходів гігієни яйця гельмінта можуть потрапити у воду, їжу і навколишні предмети, а звідти з немитих рук у рот. Також відомі випадки самозараження: наприклад, коли при блювоті яйця потрапляють із кишечника в шлунок. Личинки проникають у підшкірну клітковину, головний та спинний мозок, очі, м'язи, серце, печінку, легені та інші органи. Там вони викликають запалення, заважають нормальній роботі органів, а також стискають навколишні тканини. Симптоми захворювання залежать від того, до яких органів проник паразит, і значно відрізняються. Наприклад, цистицеркоз очей призводить до погіршення зору і навіть сліпоті, у той час як ураження личинками шкіри та м'язів зазвичай не має симптомів, крім ущільнень та вузликів, які виявляються у тканинах [23].

Трихінеллез - біогельмінтоз, який викликає круглий черв'як трихінелла (*Trichinella spiralis*). Доросла особина має величину всього 4 мм, а личинка –

1 мм. Самка трихінели закріплюється в слизовій оболонці кишечника і починає виробляти личинок. Вони зі струмом крові розносяться організмом, проте розвиваються лише ті, які потрапили в скелетні м'язи. Там вони можуть зберігати життєздатність понад 10 років. Інфікування відбувається, якщо людина вживає сире або недостатньо термічно оброблене м'ясо диких або домашніх тварин, наприклад, ведмежатину, кабанятину, борсучатину, бобрятину, свинину або конину. Спочатку захворювання проявляється болем у животі, нудотою, блюванням, порушенням апетиту та діареєю. До них приєднується підвищена температура тіла, набряк в області очей або всієї особи, висипання на шкірі. Пізніше гельмінтоз набуває більш важкого перебігу, поступово порушуючи роботу органів і систем. Трихінеллез зустрічається у всьому світі, крім Австралії [23].

Ехінококоз - біогельмінтоз, який розвивається через зараження ехінококом (*Echinococcus granulosus*). Це стрічковий черв'як, який паразитує у внутрішніх органах, частіше печінки. Його розміри невеликі - від 2 до 11 мм, але в уражених органах навколо хробака утворюються кісти діаметром 5-20 см. Вони виникають через те, що ехінокок оточує себе щільною оболонкою, проникною для рідкої частини крові та тканинної рідини: з ними паразит отримує поживні речовини. Зараження ехінококами відбувається при контакті з шерстю домашніх тварин або худоби, вживанні немитих фруктів, овочів або зелені, сирого або термічно погано обробленого м'яса, води із забруднених водойм. Найчастіше джерелом є собаки. Із зараженої поверхні яйця гельмінта через рот проникають в організм людини. Як правило, симптоми ехінококозу помітити важко, оскільки вони нарастають поступово. Спочатку з'являється слабкість, періодичні головні болі, порушення випорожнень і висип на шкірі. У міру прогресування захворювання може розвинути нагноєння або розрив кіст [23].

Альвеолярний ехінококоз (альвеококкоз) - біогельмінтоз, який викликає невеликий стрічковий черв'як альвеокок (*Alveococcus multilocularis*). Його довжина лише 4 мм. Паразит призводить до розвитку

кістозних утворень у печінці, їх вrostання в навколишні тканини та появи вторинних кіст в інших органах. Через це буває важко відрізнити альвеококкоз від злоякісних пухлин. Зараження відбувається так само, як при ехінококкозі. Симптоми, як і за інших видів гельмінтозу, слабо виражені [23].

Найчастіше вірний діагноз ставлять на стадії, коли пошкодження органів незворотні та його функція значно порушена [23].

Симптоми гельмінтозу

Незважаючи на те, що гельмінти вражають різні органи, можна виділити загальні симптоми гельмінтозу, характерні для всіх видів цього захворювання. У гострій фазі гельмінтозу перші ознаки з'являються здебільшого через 2-3 тижні після зараження [15].

Характерні симптоми гострої фази гельмінтозу:

- підвищення температури;
- свербляча висипка на шкірі, яка з'являється неодноразово;
- набряк (наприклад, гортані);
- збільшення лімфатичних вузлів;
- болі у м'язах, зв'язках, сухожиллях та суглобах без видимих причин;
- ураження дихальних шляхів від незначних проявів до серйозних захворювань, таких як астма, пневмонія чи плеврит;
- біль та почуття дискомфорту в животі [15].

Також під час гострої фази часто збільшується печінка та селезінка [15].

У хронічній фазі симптоми гострої, зазвичай, стихають.

Можливі симптоми хронічної фази гельмінтозу:

- яйця та частини гельмінту в калі;
- свербіж в області ануса у вечірній та нічний час;
- почуття болю та дискомфорту в животі;
- порушення травлення;
- гостра діарея з домішкою крові;

- поживління білків очей, шкіри та слизових оболонок через непрохідність жовчовивідних протоків;
- порушення функції жовчовивідних шляхів;
- неврологічні порушення (судоми, сплутаність свідомості, порушення координації та ін.);
- у дітей – випадіння прямої кишки [15].

Специфічні симптоми конкретного гельмінтозу залежать від того, який орган уражений, і від фази хвороби – гострої чи хронічної. У більшості випадків ознаки зараження стають помітними лише після того, як глисти викличуть серйозні ушкодження [15].

При зараженні глистами у людини розвивається хронічний токсикоз, виснаження організму та зниження імунітету. Саме тому проблема глистних інвазій актуальна не тільки для інфекціоністів, але і для педіатрів, терапевтів, гастроентерологів, алергологів, хірургів та інших профільних фахівців [15].

Ускладнення гельмінтних інвазій

Характер наслідків від глистів залежить від їхнього різновиду. Ускладненнями гельмінтозів можуть ставати різні патології та стани:

- гіповітаміноз
- значне зниження маси тіла
- анемія
- часті інфекції
- перитоніт
- гострий апендицит
- кишкова непрохідність
- алергічні реакції
- дефіцит мікроелементів та поживних речовин
- порушення психоемоційного стану та психіки
- переривання вагітності
- порушення розвитку плоду

•запальні захворювання: коліт, холецистит, панкреатит, гепатит, міокардит, бронхіт, пневмонії, менінгоенцефаліт, цистит, вагініт та ін. Особливо часто ускладнення розвиваються за відсутності лікування [2,15,23].

Лікування

Результати досліджень допомагають лікарю дізнатися, як позбутися глистів. Для лікування використовується етіотропна терапія – антигельмінтні препарати. Вони призначаються з урахуванням виду гельмінту, віку та загального стану здоров'я хворого. Також пацієнту рекомендується симптоматичне лікування [2,8,9].

1.2. Капсули. Визначення. Переваги та недоліки



Рис. 1.3 Капсули

Капсули - тверді фармацевтичні засоби з твердою або м'якою оболонкою різної форми і місткості, до складу яких входить одна або кілька доз АФІ [3,17].

Капсульовані препарати зараз у багатьох країнах світу є найпоширенішою лікарською формою після таблеток. Капсули, як одна з сучасних лікарських форм, все ширше впроваджуються у вітчизняне виробництво та медичну практику [17,25].

Велика різноманітність препаратів у формі капсул, різні фізико-хімічні характеристики субстанцій для інкапсулювання потребує досить широкого розмаїття у підходах до створення препаратів у цій лікарській формі [12,25].

Найбільш широке застосування у сучасній медичній та фармацевтичній промисловості отримали тверді желатинові капсули. Така висока популярність цієї лікарської форми у виробників, споживачів та лікарів пояснюється цілою низкою переваг та позитивних характеристик, зокрема [17,28]:

- Точність дозування

Сучасне обладнання забезпечує високу точність заповнення капсул капсульною масою та мінімальні втрати [25,28];

- Продуктивність

Залежно від обладнання, методів інкапсулювання, характеристик наповнювача та його дозування сучасні автомати дозволяють отримувати до 120 тисяч капсул на годину [17,28];

- Біодоступність

Науковими дослідженнями доведено, показали, що капсули швидше розпадаються, ніж таблетки, а їх неспресований твердий вміст швидше і легше абсорбується в організмі людини [25,28];

- Розширення показань до застосування

У деяких випадках капсули, як лікарська форма препаратів, допомагають виявити нові види фармакологічної активності, які не виявлялися при однакових дозах в інших лікарських формах (наприклад, групою вчених наукової лабораторії італійської фірми «Pharmagel» було встановлено, що таблетки темазепаму у дозі 20 мг виявляли транквілізуючі властивості, у той час як ця ж доза в капсулах дає гіпнотичний ефект і дозволяє використовувати його як снодійний) [28];

- Висока стабільність

Оболонка капсул забезпечує досить високу герметичність та ізоляцію лабільних компонентів вмісту від різних несприятливих факторів зовнішнього середовища (кисень повітря, пряме сонячне світло, перепади вологості та ін.), завдяки чому часто можна уникнути необхідності застосування антиоксидантів або стабілізаторів або знизити їх кількості [25,28];

- Коригувальна здатність

Оболонка капсул також допомагає приховати неприємний смак, який має багато лікарських речовин [25,28].

Ця особливо важлива в педіатрії, оскільки застосування такої популярної в цій галузі медицини лікарської форми, як сиропи, не завжди раціонально (наприклад, через неточність дозування, недостатню стабільність деяких лікарських речовин тощо) [28].

- Зведення до мінімуму можливості виробничих помилок

Можливість застосування різних фарбувань, а також нанесення маркування дозволяє знизити небезпеку помилок та заміни препаратів у процесі виробництва [25,28];

- Висока естетичність

Досягається завдяки застосуванню різних барвників при отриманні оболонки капсул. Доктором Максом Люшером зі Швейцарії, який тривалий час займався аналізом значення кольору для лікарських засобів, стверджує, що хоча колір і не є об'єктивним фактором вибору медикаментів, він є важливим психологічним фактором вибору того чи іншого препарату. На цьому засновано використання додаткової терапевтичної дії кольору. Сьогодні провідними фармацевтичними фірмами застосовується до 1000 різних кольорів та відтінків для фарбування оболонки капсул [25,28].

- Можливість надавати лікарським засобам певні властивості

Як приклад - кишковорозчинні капсули (стійких до дії шлункового соку, але легко руйнуються в середовищі тонкого кишечника), а також капсули-ретард (з пролонгованим вивільненням лікарського засобу) може досягатися різними технологічними прийомами [25,28];

- Технологічні режими

Прийом інкапсулювання дозволяє уникнути небажаних для багатьох лабільних речовин впливу вологи (вологому гранулювання), тиску (наприклад при пресуванні таблеток) та інші [25,28].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Охарактеризовано гельмінтози: визначення, класифікація, симптоми, прояви, ускладнення, що доводять суспільну значущість проблеми для сучасної медицини.

2. Описано капсули, як лікарську форму та наведені переваги та позитивні характеристики цієї лікарської форми, яка користується великим попитом у виробників, споживачів та лікарів.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

Активні фармацевтичні інгредієнти та допоміжні речовини відповідали вимогам НД.

Активні фармацевтичні інгредієнти



Рис. 2.1 Полин лікарський

Сухий екстракт полину лікарського (*Artemisia abrotanum*) - коричневий порошок з гірким смаком, розчинний у воді, помірно розчинний у гліцерині та водно-спиртових розчинах.

Хімічний склад: Листя містить до 1,4% ефірної олії, основними компонентами якої є 1,8 цинеол, дубильні речовини, флавоноїди, гіркі речовини, фенольні кислоти, фолієва та саліцилова кислоти, абротанін та кумарин. Незначними компонентами є фенхен, сабінен, α -каріофілен та β -каріофілен. Крім того, в олії полину лікувального можна зустріти гетероциклічні сесквітерпеноїди даванол, даванон та гідроксидаванон [1,11,16].



Рис. 2.2 Рута запашна

Сухий екстракт рути запашної (*Ruta graveolens*) - світло-коричневий порошок зі смаком притаманним руті запашній, розчинний у воді, помірно розчинний у гліцерині та водно-спиртових розчинах.

Хімічний склад: У листі рути запашної містяться ефірна олія - 1,2%, флавоколрутин, фурунумарин, фурокумарини, ксантоксин, рутин, кумарин - 0,1%, умбелліферон, бергаптен, флавоноїди - рутин, кверцитин більше 2%, а також органічні кислоти валеріанова), вітамін С, гіркоти та смолисті речовини [1,11,16].



Рис. 2.3 Коріандр посівний

Сухий екстракт коріандру посівного (*Coriandrum sativum*) - порошок темно - коричневатого кольору з зеленуватим відтінком, має характерний смак, притаманний даній рослині, розчинний у воді, помірно розчинний у гліцерині та водно-спиртових розчинах.

Хімічний склад: Плоди коріандру містять ефірну олію (0,7-1,5%), що складається з ліналоолу (60-80%), гераніолу (3-5%), цимолу, гераніацетату (до 5%), борнеолу (1-4%). , їх оцтово-кислих ефірів та альдегідів: п-децилового, дециленового та ізодециленового (0,2-2,5%); терпеліви, пінені, фелландрени. У плодах знаходиться до 20% жирної невисихаючої олії, до складу якої входять гліцериди жирних кислот (92%) та неомильні речовини (до 7,5%), невелика кількість алкалоїдів [1,11,16].

Характеристика допоміжних речовин

Аеросил (кремнію діоксид колоїдний)	Пухкий порошок білого або білого з блакитним відтінком кольору, без запаху, при збовтуванні з водою утворює гель. У колоїдній формі застосовується в медицині як ентеросорбент і зовнішньо при гнійно-запальних захворюваннях м'яких тканин. При виробництві таблеток як антифрикційна речовина, вологоадсорбент [5,18]
CapsuLac 60	Це білий, добре сипучий кристалічний порошок, без запаху. Має гарну плинність Використовується у фармацевтичній промисловості як наповнювач із

	гігроскопічними діючими речовинами (з урахуванням його низького вмісту води) [5,18,22].
Avicel (МКЦ - 102)	Екологічно чистий продукт рослинного походження, який застосовується у таблетках, капсулах, гранулах. Отримують шляхом часткового гідролізу високо очищеної целюлози, що призводить до часткової деполімеризації полімерних ланцюгів. найбільшій кількості присутніх у кристалічних областях. Він являє собою білий дрібний порошок з різним розміром частинок, що відповідає різним типам МКЦ [5,18].
Precirol (гліцеролу пальмітостеарат)	Суміш моно-, ді-і тригліцеридів С16 і С18 жирних кислот. Є дрібним порошком білого кольору з приємним запахом, з орієнтовним розміром частинок 50 мкм. Легко розчинний у хлороформі та трихлорметані, практично нерозчинний в етанолі (95%), мінеральних оліях та воді; Використовується як ефективний лубрикант та наповнювач у виробництві капсул [5,10,18].
Prosolv SMCC® 50	Цей продукт отриманий шляхом ко процесінгу 98% мікрокристалічної

	целюлози (МКЦ) і 2% колоїдного діоксиду кремнію. Багатофункціональна допоміжна речовина, що має гарну пресуємість, плинність і розпадання [5,18].
Прежелатинізований кукурудзяний крохмаль	Являє собою суміш амілопектину і амілози (співвідношення приблизно 73% і 27%, відповідно) Розчинна у воді амілоза в складі забезпечує зв'язування, необхідне для формування таблеток і гранулювання. Амілопектин зберігає структуру цілісних крохмальних зерен і полегшує дезінтеграцію таблетки при їх набуханні. Завдяки поєднанню природних та желатинованих частинок крохмалю може бути досягнуто гарне поєднання пресування та дезінтеграції [5,18].

2.2. Методи дослідження

Розробка складу та технології твердої лікарської форми базувалася на використанні різних сучасних фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень, рекомендованих та представлених в ДФУ [3].

Кристалографічні дослідження

Проводили на лабораторному мікроскопі "KONUS - Academy" зі збільшенням окуляра в 40 разів із вбудованою фотокамерою. Наносили невелику кількість порошку на скло. Зображення виводили на монітор комп'ютера з мікроскопа камерою [3].

Насипна густина

Для визначення точної навішування порошку (близько 20,0 г) поміщали в скляний градуйований циліндр, закріплений на приладі 545-АК-3 Маріупольського заводу технологічного обладнання, яким можна використовувати в лабораторних умовах. Механізм поступальної дії піднімав циліндр із порошком на певну висоту, звідки циліндр падав униз, ударяючись у спеціальний пристрій, після чого знову піднімався до верхнього рівня. Завдяки численним ударам циліндра об підставку, у ньому відбувається ущільнення порошку. Амплітуда коливань - 35-40 мм, частота ударів - 150 кол./хв [3].

Плинність порошків

Визначення плинності порошків проводили на вібраційному пристрої моделі ВП-12А Маріупольського заводу технологічного обладнання, яким можна користуватися в лабораторних умовах. Наважку порошків, взяту з точністю 0,5%, поміщали в закриту знизу вирву і відкривали вихідний отвір і визначали час повного закінчення зразка з лійки [3]

Кут природного укосу

Вимірювання кута природного укосу проводили за допомогою візирної лінійки та шкали, які додаються до приладу ВП-12 А. У вирву, отвір якої знизу закрито, засипали точну наважку (50,0 г) порошку з точністю 0,01 г. включала вібратор, і відкривали вихідний отвір, даючи можливість порошку висипатися. Після цього підводили кутомір і за його шкалою визначали кут, який утворився між конусом та площиною поверхні. Для добре сипучих матеріалів кут має бути в межах 25 – 35 °, для пов'язаних матеріалів 60 – 70 °. Чим менший кут природного укосу, тим краще текучість [3].

Визначення вмісту води

Для вивчення волого поглинання досліджуваних зразків їх поміщали в ємності над водою в ексікаторі, де при температурі 20°C підтримувалася постійна відносна вологість повітря 100%. Через певні проміжки часу відбирали проби досліджуваних зразків речовин з ємності та визначали в них вміст води. Для створення відносної вологості повітря 45% та 75% використовували насичені водні розчини солей K_2CO_3 та NaCl відповідно [3].

Статистична обробка результатів

Статистичну обробку результатів здійснювали згідно з ДФУ [3].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Описано властивості сухих екстрактів полину лікарського, рути запашної, коріандру посівного та допоміжних речовин, які були використані для розробки твердої лікарської форми.

2. Охарактеризовано фізико-хімічні та фармако-технологічні методи дослідження, які використовуються при розробці твердих желатинових капсул.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ ТВЕРДИХ КАПСУЛ ПРОТИГЕЛЬМІНТНОЇ ДІЇ

3.1. Мікроскопічні дослідження сухих екстрактів полину лікарського, рути запашної та коріандру посівного

Першим етапом нашого дослідження було вивчення форми та розміру часток сухих екстрактів полину лікарського, рути запашної та коріандру посівного методом мікроскопії. Отримані дані наведено на рисунках 3.1, 3.2 та 3.3.



Рис. 3.1 Сухий екстракт полину лікарського

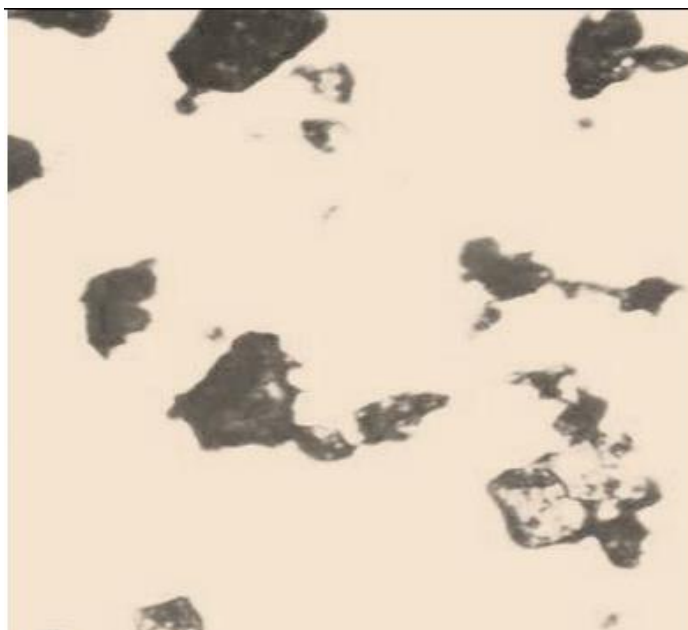


Рис. 3.2 Сухий екстракт рути запашної

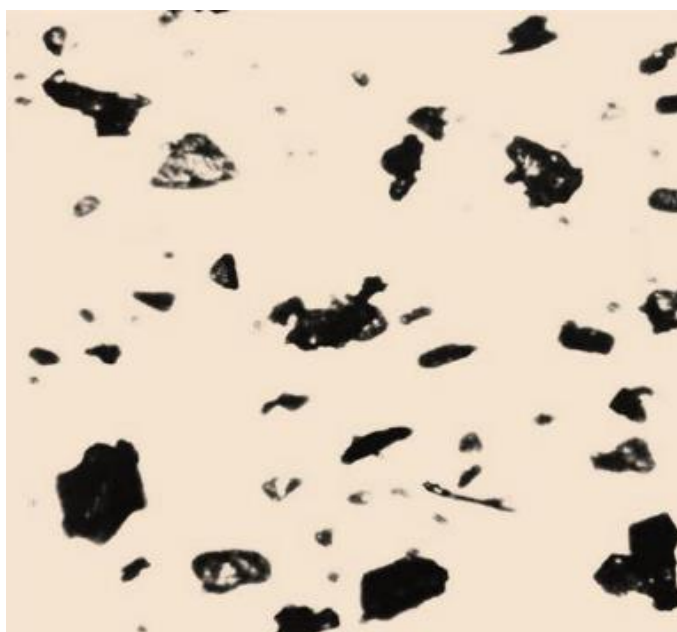


Рис. 3.3 Сухий екстракт коріандру посівного

Таким чином, проведений мікроскопічний аналіз показав, що сухі екстракти полину лікарського, рути запашної та коріандру посівного мають частинки неправильної анізодіаметричної форми, завдяки чому порошки будуть мати незадовільну сипкість і прогнозувати доцільність введення допоміжних речовин до складу капсульної маси. Вивчення технологічних властивостей сухих екстрактів по плинності, насипній масі, куту природного укусу та фракційному складу дозволяють зробити висновок про необхідність застосування допоміжних речовин, які дозволяють спростити технологічний процес та отримати лікарську форму необхідної якості [17].

3.2. Дослідження технологічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів

Наступним етапом наших досліджень було вивчення фармако-технологічних та фізико-хімічних властивостей досліджуваних сухих екстрактів. Результати отриманих досліджень наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Фармако-технологічні властивості сухих екстрактів

Параметри	Одиниці виміру	Значення сухого екстракту полину лікарського	Значення сухого екстракту рути запашної	Значення сухого екстракту коріандру посівного
Плинність	с/ 100г	168,0±0,44	155,20±1,50	160,0±0,22
Кут природнього укусу	Град	46±,026	50±1,08	48±,064
Насипна густина	г/мл	0,45±0,01	0,61±0,06	0,52±0,05
Густина після усадки	г/мл	0,55±0,01	0,72±0,04	0,59±0,05
Вологопоглинання	%	4,10±0,11	3,80±0,01	4,00±0,51

Проведені дослідження показали (таблиця 3.1), що сухі екстракти мають погану плинність, що підтверджується високими значеннями кута природного укусу.

Тому, для запобігання виникненню перелічених вище небажаних факторів необхідне введення допоміжних речовин з гарною сипкістю та насипною масою. Включення етапу змішування сухих екстрактів та допоміжних речовин дозволить отримати більш однорідну масу для капсулювання.

3.3. Вибір допоміжних речовин у складі маси для інкапсулювання

В якості допоміжних речовин застосовували наповнювачі, дозволені до медичного застосування та призначені для отримання пероральної лікарської форми, а саме: CapsuLac 60, Avicel, прежелатинізований кукурудзяний крохмаль і Prosolv SMCC® 50. Нами були приготовлені зразки капсульних мас з різними допоміжними речовинами та ССУ у співвідношенні 1:1. Результати дослідження представлені в таблиці 3.2

Таблиця 3.2

Характеристика капсульних мас

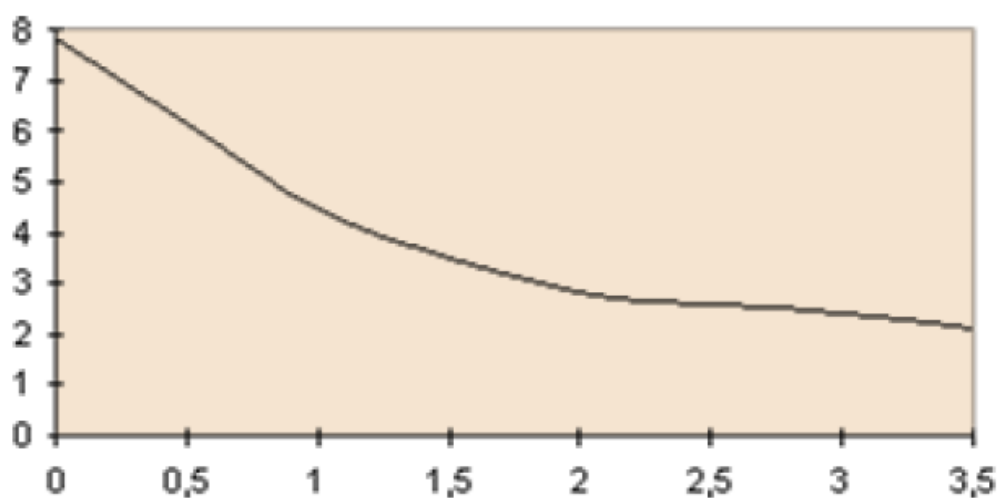
Наповнювач у складі маси для інкапсулювання	Плинність, с/ 100г	Кут природного укусу, °	Насипна густина, г/мл	Густина після усадки, г/мл
CapsuLac 60	68,50±0,11	31±1,05	0,557	0,780
Avicel	41,87±0,43	32±1,22	0,428	0,606
Прежелатинізований кукурудзяний крохмаль	73,42±0,05	39±1,17	0,579	0,691
Prosolv SMCC® 50	58,36±0,78	43±1,55	0,490	0,590

З представлених у таблиці 3.2. даних встановлено, що оптимальні показники сипкості має зразок з Avicel. Тому на підставі отриманих даних досліджень ми вибрали для подальших досліджень наповнювач – Avicel.

3.4. Підбір вологорегулятора

До недоліків сухих екстрактів відноситься їх висока гігроскопічність, вони перетворюються в «комковаті маси», внаслідок чого втрачається сипкість. Тому до складу капсульної маси необхідно було ввести вологорегулятор. В якості вологорегулятора ми обрали аеросил, який володіє високими вологосорбційними властивостями. Дослідження проводили при 100% вологості, а аеросил брали від 0,5% до 3,5%. Дані експерименту наведені на рисунку 3.4.

Вологопоглинання, %



Вміст аеросилу, %

Рис. 3.4 Вплив різних концентрацій аеросилу на вологопоглинання суміші сухих екстрактів (ССЕ)

Результати досліджень свідчать, що аеросил у концентрації 2% значно знижує вологопоглинання ССЕ. Подальше підвищення концентрації аеросилу до 3,5% не є раціональним, оскільки показники вологопоглинання

залишається майже на одному рівні. На підставі проведених досліджень обрано оптимальну концентрацію вологорегулятора – 2%.

3.5. Експериментальні дослідження з вибору антифрикційної речовини у складі маси для інкапсулювання

Антифрикційні речовини це речовини, що мають низький коефіцієнт тертя і застосовуються, головним чином, для покращення ковзання. При виробництві твердих лікарських форм вони застосовують для поліпшення плинності капсульної маси. До складу маси для інкапсулювання ми запропонували додати лубрикант – Precirol. Він за своєю хімічною структурою є складним ефіром гліцерину та жирних кислот рослинного походження, тому є безпечною, хімічною сполукою, дозволеною для використання у фармацевтичних та косметичних рецептурах у Європі та США [10,26]. Згідно з даних наукової літератури до складу мас для інкапсулювання Precirol можна вводити до 3%.

Тому, нами були проведені дослідження з вибору оптимальної кількості Precirola у відсотках в масі для інкапсулювання. Його ми брали від 0,5 до 3%. Результати досліджень представлені на рисунку 3.5.

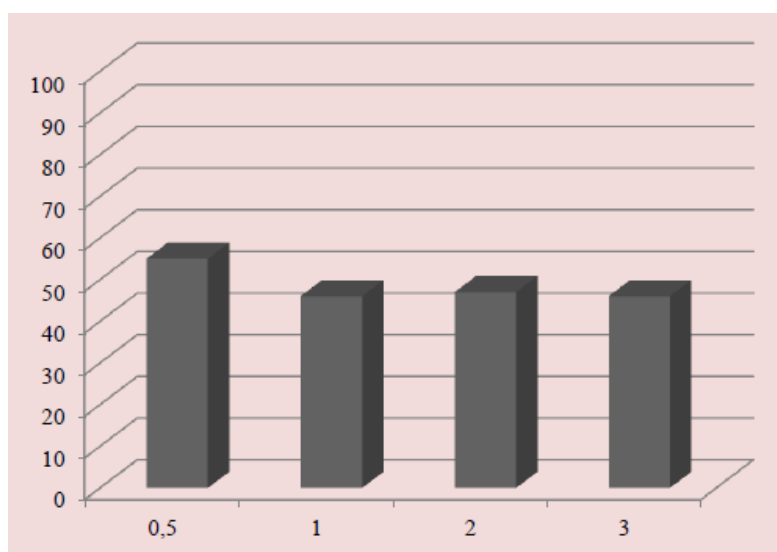


Рис. 3.5 Залежність сипкості маси для інкапсулювання від концентрації Precirol

Результати дослідження показали (рисунок 3.5), що раціональною концентрацією Precirol є 1%. Збільшення концентрації до 3% не підвищує показник сипкості. На підставі проведеного комплексу досліджень обрано оптимальний склад капсульної маси:

	г	%
Сухий екстракт полину лікарського	0,1000	28,57
Сухий екстракт рути запашної	0,0400	11,43
Сухий екстракт коріандру посівного	0,0400	11,43
Avicel	0,1595	45,57
Аеросил	0,0070	2
Precirol	0,0035	1
Всього	0,35	100

3.6. Розробка раціональної технології виробництва твердих желатинових капсул

Розробка раціональної технологічної схеми виробництва твердих капсул, що містять суміш сухих екстрактів полину лікарського, рути запашної та коріандру посівного, передбачає постадійний контроль з урахуванням вивчених технологічних характеристик, що забезпечує параметри якості, регламентовані ДФУ [3]. Змішування субстанції АФІ та допоміжних речовин із наступним наповненням капсул є економічно вигідним методом для одержання даної лікарської форми. Відсутність стадії грануляції дозволяє спростити та прискорити технологічний процес виготовлення капсул [17]. Технологічна схема виробництва капсул представлена на рисунку 3.6.

Таблиця 3.3

Основні технологічні стадії виробництва твердих капсул

Технологічні стадії	Характеристика
Стадія 1 Підготовка сировини	Сухі екстракти полину лікарського, рути запашної, коріандру посівного та допоміжні речовини: Avicel, аеросил, Precirol відважували і просіювали на вібраційному ситі.
Стадія 2 Одержання маси для інкапсулювання	Всі інгредієнти зі стадії 1 завантажували в змішувач і перемішували до отримання однорідної маси, після чого контролювали якість перемішування.
Стадія 3 Наповнення капсул	Наповнювали капсули масою для інкапсулювання, після чого здійснювали контроль середньої маси капсул.
Стадія 4 Фасування капсул в блістери	Фасування капсул проводили на автоматі по 10 капсул у контурне-чарункове пакування з ПВХ плівки та фольги алюмінієвої.
Стадія 5 Пакування блістерів в пачки	Блістер разом з інструкцією по застосуванню поміщали в пачку з картону.
Стадія 6 Пакування пачок в коробки	Пачки укладали в картонні коробки та клеїли групову етикетку. Готовий продукт відправляли на склад готової продукції.

Технологічна схема виробництва капсул

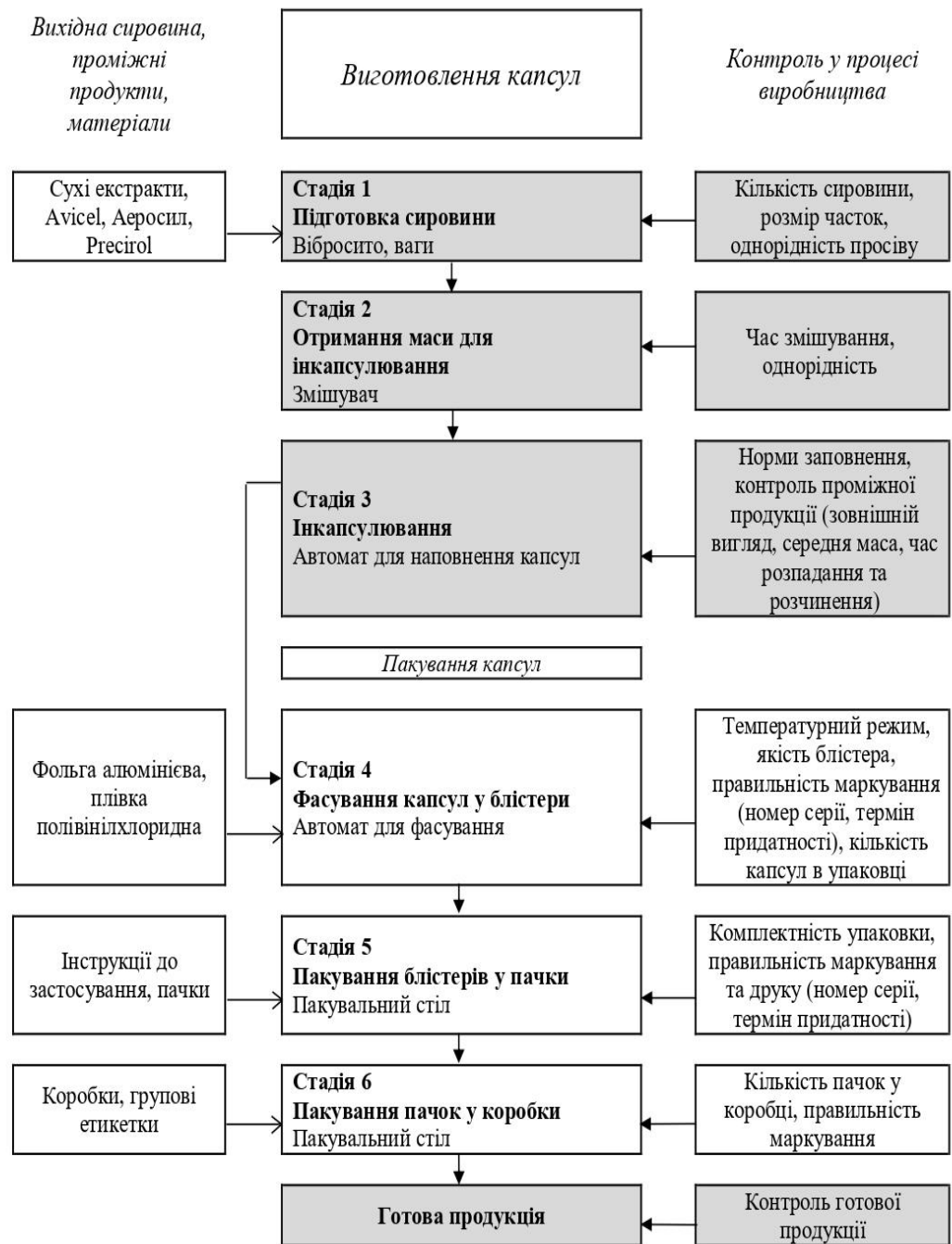


Рис. 3.6 Технологічна схема виробництва капсул

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. На підставі вивчення фізико-хімічних та технологічних характеристик сухих екстрактів полину лікарського, рути запашної та коріандру посівного виявлено необхідність введення допоміжних речовин у капсульну масу.

2. Досліджено вплив різних наповнювачів на фармако-технологічні показники капсульних мас та обрано найбільш раціональний – Avicel.

3. Підібраний вологорегулятор для суміші сухих екстрактів – аеросил, та його оптимальна концентрації – 2%.

4. Обґрунтовано склад та технологію одержання твердих капсул із АФІ на основі ЛРС протигельмінтної дії.

ВИСНОВКИ

1. На основі фармако-технологічних та фізико-хімічних досліджень розроблено оптимальний склад твердих капсул із сухими екстрактами полину лікарського, рути запашної та коріандру посівного протигельмінтної дії.

2. Проведено комплекс досліджень активних фармацевтичних інгредієнтів та їх сумішей з різними наповнювачами, на підставі яких обґрунтовано вибір оптимальних допоміжних речовин у складі твердої лікарської форми.

3. На підставі проведених експериментальних досліджень, встановлено що в якості лубриканта обрано - Precirol та встановлена його оптимальна концентрація 1%.

4. Розроблено оптимальну технологію виробництва твердих капсул протигельмінтної дії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аннамухаммедова О. О., Аннамухаммедов А. О. Лікарські рослини в таблицях та схемах : навч. посіб. Житомир : Вид-во ЖДУ ім. І. Франка, 2016. 187 с.
2. Горленко О. М., Поляк–Товт В. М., Поляк М. А. Гельмінтози: епідеміологія, клініка, діагностика та лікування. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2013. № 2. С. 10–14.
3. Державна Фармакопея України : у 3 т. Т. 1. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. 1128 с.
4. Державний реєстр лікарських засобів. Інформаційний фонд. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 01.11.2024).
5. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с
6. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України / О. І. Лукашів та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3. С. 50–54.
7. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/>. (дата звернення: 14.10.2024).
8. Крамарьов С. О. Сучасні підходи до лікування гельмінтозів. *Современная педиатрия*. 2016. № 5. С. 25–29.
9. Крамарьов С. О., Закордонець Л. В. Лікування гельмінтозів. Сучасний погляд на проблему. *Актуальна інфектологія*. 2019. Т. 7, № 5. С. 252–258.
10. Могилюк В. Лубриканты для твердых лекарственных форм: Compritol® 888 АТО и Precirol® АТО 5. *Фармацевтическая отрасль*. 2010.

№ 6 (23). С. 60–62.

11. Основи фармакогнозії і фітотерапії : навч. посіб. / Т. П. Гарник та ін. Житомир : Рута, 2015. 456 с.

12. Рубан О. А., Малиновська С. А., Аль-Тавайті Мурад, Мазурець С. І. Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження. *Фітотерапія*. 2012. № 2. С. 63–65.

13. Семченко К. В., Вишневська Л. І. Методологічні аспекти розробки протигельмінтного лікарського засобу. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2020. Т. 6, № 2. С. 13–18.

14. Семченко К. В., Вишневська Л. І. Обґрунтування складу фітотерапевтичного засобу для лікування гельмінтозів травної системи. *Хімія природних сполук* : матеріали V Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 30-31 трав. 2019 р. Тернопіль : ТДМУ, 2019. С. 110.

15. Станкевич В. В., Тарабарова С. Б., Черевко О. М. Гігієнічна проблема забруднення гельмінтами довкілля та профілактичні заходи боротьби з гельмінтозами (огляд). *Гігієна населених місць*. 2019. Вип. 69. С. 237–242.

16. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.

17. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : у 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.

18. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ; ред. рада: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев ; ред.–упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3-тє вид., допов. Київ : МОРІОН, 2016. 1952 с.

19. Шляхи корекції порушень функціонального стану шлунково–кишкового тракту при гельмінтозах у дітей / О. Г. Шадрін та ін. *Здоров'я ребенка*. 2016. № 7. С. 27–32.

20. Allen L. V., Jr. Introduction to Quality Control in a Compounding Pharmacy. *International journal of pharmaceutical compounding*. 2016. Vol. 20, № 6. P. 481–484.
21. Asher G. N., Corbett A. H., Hawke R. L. Common Herbal Dietary Supplement-Drug Interactions. *American family physician*. 2017. Vol. 96, № 2. P. 101–107.
22. CapsuLac 60. Meggle. URL: <http://www.meggle-pharma.com/ru/lactose/17-capsulac-60.html> (Date of access: 19.10.2024).
23. Filiptsova O. V., Naboka O. I. Parazity, patogeny i chelovek : Monografiya. Kharkiv : Polosataya tipografiya, 2016. 212 p.
24. Gudzenko G.M., Kryklyva I.O., Mansky O. A. Relevance of creating hard gelatin capsules with antihelmintic action based on medical plant raw materials *Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали XI Міжнар. наук-практ. конф., м. Харків, 28 листоп. 2024 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2024. С.*
25. Gullapalli R. P., Mazzitelli C. L. Gelatin and Non-Gelatin Capsule Dosage Forms. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2017. Vol. 106, № 6. P. 1453–1465
26. Jinjiang Li, Yongmei Wu. Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. *Lubricants*. 2014. Vol. 2. P. 21–43.
27. Indian Herbal Remedies: Rational Western Therapy, Ayurvedic and Other Traditional Usage, Botany / ed by C. P. Khare. Berlin : Springer Science & Business Media, 2011. 524 p.
28. Mahajan P. S., Gondkar S. B., Saudagar R. B. A review on capsule technology. *Int J Pharm Bio Sci*. 2016. Vol. 7, № 2. P. 176 –185.
29. Natural medicines. Comprehensive database. URL: <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/PrintVersion.aspx?id=2&AspxAutoDetectCookieSupport=1> (Date of access: 02.10.2024).
30. Semchenko K. V., Vyshnevskaya L. I. Analysis of the main directions of therapeutic regimens for the treatment of helminthiasis of the digestive system

given in the new clinical treatment protocols. *Клінічна фармація*. 2020. Т. 24, № 2. С. 4–8.

31. Semchenko K., Romas K. Research of antimicrobial activity of anthelmintic mixture for nematodosis treatment. *Technologies transfer: innovative solutions in medicine* : Proceedings of the 1st Annual Conference, Tallinn, October 26, 2017. Tallinn : OU “Scientific Route”, 2017. P. 61–63.

ДОДАТКИ