

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: "РОЗРОБКА СКЛАДУ КАПСУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ"**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи
Фм20(4,6з)мед-01а

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Кристина СВІЧКАР

Керівник: завідувачка кафедри промислової
технології ліків та косметичних засобів, д.фарм.н.,
професор

Олена РУБАН

Рецензент: професор ЗВО кафедри аптечної
технології ліків, д.фарм.н., професор

Наталія ПОЛОВКО

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 41 сторінку, 3 таблиці, 7 рисунків, список літератури з 35 найменувань.

У роботі запропоновано склад капсул для комплексної терапії посттравматичного стресового розладу, діючими речовинами яких є триптофан, екстракти лаванди та валеріани. На підставі проведених фізико-хімічних і технологічних досліджень обґрунтовано склад допоміжних речовин, запропоновано показники якості розроблених капсул та описано промислову технологію їх отримання.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, капсули, технологія, екстракти, лаванда, валеріана, триптофан.

ANNOTATION

Qualification work contains 41 pages, 3 tables, 7 figures, bibliography of 35 titles.

In the qualifying work, the composition of capsules for the treatment of post-traumatic stress disorder with tryptophan, valeriana and lavender extract is proposed. On the basis of the physical, chemical and technological research conducted, the composition of excipients is substantiated, the quality indicators of the developed capsules are proposed, and the industrial technology of their production is described.

Key words: post-traumatic stress disorder, capsules, technology, extracts, lavender, valeriana, tryptophan.

ЗМІСТ

Вступ	5
Розділ 1	7
Сучасні підходи до розробки капсул для лікування посттравматичного стресового розладу	
1.1.Опис посттравматичного стресового розладу. Класифікація	7
1.2. Сучасні напрямки терапії посттравматичного стресового розладу	11
1.3.Актуальність використання лікарської форми капсули	15
Висновки до розділу 1	18
Розділ 2	19
Об'єкти і методи досліджень	
2.1.Об'єкти досліджень	19
2.2.Методи досліджень	23
Висновки до розділу 2	24
Розділ 3	25
3.1.Обґрунтування складу діючих речовин	25
3.2. Дослідження фармакотехнологічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів	30
3.3. Визначення складу маси для інкапсулювання	34
3.4. Промислова технологія отримання капсул для лікування ПТСР	37
Висновки до розділу 3	40
Висновки	41
Список використаних джерел	42
Додатки	46

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активна речовина

БАД – біологічно активна добавка

ДР – допоміжні речовини

ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза

ДФУ – Державна Фармакопея України

КПТ – когнітивно-поведінкова терапія

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛРС - лікарська рослинна сировина

ЛФ – лікарська форма

МНН – Міжнародне непатентоване найменування

ПТСР – посттравматичний стресовий розлад

ВСТУП

Актуальність теми. Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) є серйозною проблемою, особливо в контексті сучасних викликів в Україні, зокрема через військову агресію росії проти України. За різними оцінками, ПТСР може вражати до 20% військовослужбовців, які брали участь у бойових діях. У цивільного населення, особливо серед осіб, які пережили травматичні події, цей показник може коливатися від 5% до 10%. Дослідження, проведене в 2020 році, показало, що близько 30% ветеранів війни на Сході України мають симптоми ПТСР. Це свідчить про високий рівень травматизації серед цієї категорії населення. ПТСР також поширений серед цивільних осіб, які зазнали насильства або втратили близьких. Опитування показали, що до 10% цивільного населення можуть страждати від проявів ПТСР. Лише близько 30% людей, які мають симптоми ПТСР, звертаються за професійною допомогою. Це свідчить про недостатню обізнаність та стигматизацію психічних розладів. Даний стан впливає не лише на психічне здоров'я, але й на соціальне та економічне благополуччя людей, що страждають від цього розладу. Це може призводити до проблем із працевлаштуванням, соціальною адаптацією та взаємовідносинами.

Все це підкреслює важливість своєчасного виявлення та лікування ПТСР, а також створення нових препаратів для використання у комплексній терапії даного захворювання.

Мета і завдання дослідження – теоретичне та експериментальне обґрунтування складу капсул з сухими екстрактами лаванди, валеріани та триптофаном. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- провести аналіз даних літературних джерел щодо розповсюдженості посттравматичного стресового розладу, його етіо-патогенетичних аспектів;
- визначити напрямки фітотерапії зазначеного розладу;

- теоретично обґрунтувати склад активних фармацевтичних інгредієнтів капсул;
- обґрунтувати вибір допоміжних речовин;
- дослідити показники якості розробленого складу капсул;
- запропонувати промислову технологію виробництва капсул для лікування посттравматичного стресового розладу.

Об’єкт дослідження – розробка складу та технології капсул для застосування у комплексній терапії ПТСР.

Предмет дослідження – теоретичне обґрунтування складу капсул, експериментальний вибір допоміжних речовин, дослідження показників якості капсул, що були розроблені.

Методи дослідження. В ході вирішення поставлених завдань були використані бібліосемантичні, фізико-хімічні та фармако-технологічні методи досліджень.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати проведених досліджень були обговорені на XI Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (м. Харків, 27.11.2024):): Єфіменко К. Д., Рубан О. А. Перспектива створення капсул для лікування посттравматичного стресового розладу. Сучасні фармацевтичні технології: Збірник наукових матеріалів XI Міжнародній науково-практичній конференції (м. Харків, 27 листопада 2024 р.). Х. : Вид-во НФаУ, 2024. – С. 116-117.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота об’ємом 41 сторінка складається зі вступу, 3 розділів, в тому числі 4 таблиці, 8 рисунків і висновків. Список літератури містить 35 джерел.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ КАПСУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ

1.1. Опис посттравматичного стресового розладу. Класифікація

Посттравматичний стресовий розлад – це серйозне психічне захворювання, яке виникає внаслідок переживання або свідчення травматичної події. Вперше воно було описане у 1980 році в Діагностичному і статистичному посібнику психічних розладів (DSM-III). ПТСР стає дедалі актуальнішою темою у сучасному суспільстві, враховуючи його поширеність, різноманіття причин та серйозний вплив на життя людей [5, 7, 16].

Згідно з даними статистичних досліджень, близько 7-8% людей у світі страждають від ПТСР у якийсь момент свого життя. Це означає, що значна частина населення стикається з наслідками травматичних подій, що може суттєво вплинути на їхнє емоційне і психічне здоров'я. Ця проблема не лише стосується окремих осіб, а й має соціальні наслідки, такі як підвищення рівня насильства, безробіття та соціальної ізоляції. ПТСР вражає різні групи населення, включаючи ветеранів, жертв насильства, людей, які пережили катастрофи, та свідків насильства. Особливо важливим є дослідження ПТСР у дітей і підлітків, адже травми в ранньому віці можуть мати довгострокові наслідки, впливаючи на розвиток, навчання та соціальні навички. ПТСР часто супроводжується іншими психічними розладами, такими як депресія, тривожні розлади і залежності. Це ускладнює лікування та підвищує ризик фізичних захворювань, таких як серцево-судинні проблеми. Вивчення ПТСР важливе для розуміння його впливу на загальне здоров'я [6, 14]. Найбільш актуальною на сьогоднішній день дана проблема є в Україні. Війна з усіма її проявами – це надпотужний чинник, який має вплив на психіку людей. В умовах повномасштабної війни наша країна зіткнулася із значним зростанням потреби у медико-психологічній допомозі. За прогнозами МОЗ у майбутньому 15 млн

Українців потребуватимуть психологічної підтримки, із них 3-4 млн – медикаментозного лікування.

Багато людей, які страждають від ПТСР, на сьогодні не отримують належної медичної допомоги через недоступність ресурсів або брак обізнаності. Це підкреслює важливість не лише доступності медичної допомоги, а й освіти, щоб пацієнти та їхні родини знали про можливості лікування та підтримки.

Відповідно до сучасних тенденцій розвитку медичної науки ПТСР класифікують за різними ознаками:

1. За тривалістю.

А) Короткочасний ПТСР: Симптоми тривають менше 3 місяців.

Б) Хронічний ПТСР: Симптоми тривають понад 3 місяці.

2. За інтенсивністю.

А) Легкий ПТСР (симптоми не заважають повсякденному життю).

Б) Помірний ПТСР (симптоми викликають труднощі у соціальному, професійному або особистому житті).

С) Важкий ПТСР (симптоми значно ускладнюють життєдіяльність).

3. За типом виникнення:

А) Первинний ПТСР (виникає безпосередньо після травматичної події).

Б) Вторинний ПТСР (розвивається у людей, які зазнали непрямих впливів травми).

Симптоми ПТСР зазвичай групуються в три основні категорії, що відображають різні аспекти реакції на травму [5,8]. До першої категорії відносяться флешбеки, нічні жахи, нав'язливі думки. Пацієнти можуть переживати живі, детальні спогади про травматичну подію, відчуваючи, ніби вони знову перебувають у тій ситуації. Характерні епізоди жакливих снів, які відтворюють травму або пов'язані з нею емоції, та постійні, неприємні думки про подію, які можуть викликати тривогу і стрес. До другої категорії включають уникнення, яке буває фізичним та емоційним. Фізичне уникнення - це уникання місць, людей чи ситуацій, які нагадують про травму.

Емоційне - небажання обговорювати травматичний досвід або почуватися емоційно відстороненим від друзів і родини. Також відзначається зниження цікавості - втрата інтересу до діяльності, що колись приносила радість, та соціальної ізоляції.

До третьої категорії симптомів відноситься підвищена збудливість, яка може мати такі прояви:

- А) гіпервігільантність (постійне почуття настороженості, що може призводити до надмірної реакції на несподівані звуки чи ситуації).
- Б) дратівливість та агресія (легке збудження, імпульсивна поведінка, часті спалахи гніву).
- С) проблеми зі сном (безсоння, часті пробудження або важкість засинання через тривожні думки).
- Д) проблеми з концентрацією (труднощі у фокусуванні на завданнях, які можуть призвести до зниження продуктивності).
- Е) емоційні зміни (почуття провини, сорому, безпорадності або безнадійності, що може загострювати депресивні симптоми).
- З) фізичні прояви (головні болі, болі в животі, збільшення серцевого ритму або інші соматичні симптоми, які не мають фізичної причини).

Симптоматика ПТСР може варіюватися від легких до важких проявів і може суттєво впливати на повсякденне життя людини. [8, 24, 32]

Розглянемо етіологію ПТСР.

Етіологія посттравматичного стресового розладу є складною та багатофакторною [5,6]. Основні аспекти включають тип травми або травматичні події, такі як війна, сексуальне насильство, природні катастрофи або аварії, які можуть суттєво вплинути на розвиток ПТСР. Чим інтенсивніше та триваліше переживання, тим вища ймовірність виникнення розладу. Також важливі індивідуальні фактори, наприклад, генетична схильність, яка відіграє важливу роль. Дослідження показують, що наявність певних генетичних маркерів може підвищити ризик розвитку ПТСР. Також важливими є

психологічні риси, такі як низька стійкість до стресу, схильність до тривожності чи депресії.

На ймовірність розвитку ПТСР можуть впливати соціально-економічні умови - соціальна підтримка, рівень стресу в повсякденному житті, а також попередній досвід травм. Люди з сильнішою соціальною мережею частіше мають кращі результати в адаптації.

Підвищує ризик розвитку ПТСР психологічна травма або психічні розлади в минулому. Наприклад, люди, які пережили травму в дитинстві, можуть бути більш уразливими до подальших стресових подій.

Причинами розвитку ПТСР, за даними вчених, також можуть бути нейробіологічні фактори - зміни в мозковій активності, зокрема у структурах, пов'язаних зі стресом, таких як гіпокамп і амигдала. Вони можуть впливати на обробку емоцій та пам'яті, що ускладнює адаптацію після травми.

Ці фактори взаємодіють, формуючи складний контекст, у якому розвивається ПТСР [7, 17, 23].

Діагностика ПТСР є складним процесом, що включає кілька етапів для точної оцінки стану пацієнта [18, 26]. На першому етапі основні методи діагностики включають клінічне інтерв'ю та збір анамнезу. Під час клінічного інтерв'ю лікар або психотерапевт проводить детальну бесіду, щоб зібрати інформацію про травматичний досвід пацієнта, симптоми, їх тривалість та вплив на життя та збирає дані про попередні психічні розлади, сімейну історію, медичні проблеми та соціальні фактори. Використовуються стандартизовані інструменти, наприклад, ПТСР Checklist (PCL) – це опитувальник, що містить запитання про симптоми, та дозволяє оцінити їх тяжкість та вплив на функціонування; Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS) – стандартизоване інтерв'ю, що допомагає точно оцінити наявність ПТСР і його симптомів; Beck Depression Inventory (BDI) – може використовуватися для виявлення супутньої депресії, яка часто супроводжує ПТСР. Також встановлюється відповідність критеріям DSM-5: для діагностики ПТСР необхідно, щоб пацієнт відповідав критеріям, описаним у

п'ятому виданні Діагностичного і статистичного посібника психічних розладів. Це включає наявність симптомів впродовж більше одного місяця після травми, які впливають на повсякденне життя.

Наступним етапом є фізичне обстеження, яке включає медичний огляд. Важливо виключити фізичні причини симптомів, такі як гормональні або неврологічні розлади. Лікар може призначити аналізи крові або інші дослідження.

Оцінку соціальної функції пацієнта проводять шляхом спостереження за поведінкою. Встановлюють те, як симптоми впливають на взаємини, роботу та щоденне життя пацієнта.

Підсумовуючи вищенаведене, необхідно відмітити, що діагностика ПТСР вимагає комплексного підходу, що поєднує клінічні, психологічні та медичні методи оцінки. Важливо, щоб діагноз був поставлений досвідченим фахівцем, оскільки правильна діагностика є критично важливою для подальшого лікування та підтримки [6, 29, 30].

1.2. Сучасні напрямки терапії посттравматичного стресового розладу

Лікування ПТСР є багатогранним і часто індивідуалізованим процесом. Основні методи лікування включають психотерапію та медикаментозну терапію, а також інтеграцію додаткових методів підтримки [33, 34].

Психотерапія включає когнітивно-поведінкову терапію (КПТ), терапію експозицією, EMDR та групову терапію.

КПТ - це один з найефективніших підходів до лікування ПТСР. КПТ допомагає пацієнтам ідентифікувати і змінити негативні думки та поведінку, що виникають внаслідок травми. Психотерапевт навчає пацієнтів навичкам управління стресом та копінгу, що може полегшити симптоми.

Терапія експозицією передбачає поступове "викладання" пацієнта до ситуацій або спогадів, пов'язаних з травмою, у контрольованій обстановці. Це допомагає зменшити страх і уникнення, що часто супроводжують ПТСР.

EMDR, або десенсибілізація та переробка рухомими очима використовує специфічні рухи очей або інші сенсорні стимули, щоб допомогти пацієнтам переробити травматичні спогади. Це може зменшити емоційну реакцію на спогади про травму [35].

Групова терапія включає участь у групах підтримки, що може допомогти пацієнтам зрозуміти, що вони не одні у своїх переживаннях. Це може також забезпечити платформу для обміну стратегіями подолання.

Медикаментозне лікування зазвичай є симптоматичним

В Україні для лікування посттравматичного стресового розладу використовують різні препарати, які можуть допомогти зменшити симптоми. Основні групи препаратів включають:

Антидепресанти (ці препарати можуть допомогти зменшити симптоми тривоги і депресії.

До них відносяться селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (ІЗЗС):

Важливо пам'ятати, що анксиолітики зазвичай призначають на короткий термін через ризик залежності.

Стабілізатори настрою:

- *Ламотриджин* (Ламиктал)
- *Вальпроат натрію* (Депакін)

Антипсихотики (призначають у випадках важкого ПТСР):

- *Кветіапін* (Сероквель)
- *Рисперидон* (Риспердал)

Психотерапевтичні препарати (для підтримки):

- *Психостимулятори* (наприклад, метилфенідат) можуть призначатися у випадках вираженої втоми або розладів уваги.

Посттравматичні стресові препарати. Насьогодні досліджуються нові препарати, такі як MDMA, які можуть позитивно впливати на лікування ПТСР, однак ці методи потребують подальших досліджень.

Лікування ПТСР зазвичай є комплексним і включає як медикаментозну, так і психотерапевтичну допомогу. Важливо, щоб лікування призначав лікар, який враховуватиме індивідуальні особливості пацієнта [7, 14, 16, 28].

Також актуальною насьогодні залишається фітотерапія ПТСР. В Україні існує кілька препаратів з рослинними екстрактами в капсулах та таблетках, які можуть бути використані для підтримки психічного здоров'я, включаючи лікування симптомів тривожності та стресу [15]. В нашій країні широко використовують :

1. *Деприм-форте* – містить екстракт зверобою (*Hypericum perforatum*), використовується для лікування легких форм депресії та тривожності.

2. *Нерво-Віт* – комбінований препарат, що містить екстракти валеріани, пустирника та інших рослин, використовується для зменшення тривожності та покращення сну.

3. *Персен* – містить екстракти валеріани, меліси та м'яти. Використовується для зняття стресу, тривожності та безсоння.

4. Тенотен – гомеопатичний препарат, який може включати рослинні компоненти, застосовується для зменшення тривожності та покращення психоемоційного стану.

5. Меліса (в таблетках або капсулах) – екстракт меліси (*Melissa officinalis*), відомий своїми заспокійливими властивостями.

6. Валеріана (в таблетках або капсулах) – препарати на основі екстракту валеріани, які використовуються для зниження стресу та тривожності.

7. Біолікси – капсули з рослинними екстрактами, які можуть включати різні комбінації трав для підтримки нервової системи.

8. Ново-пасит – містить екстракти 7 трав(звіробій із вираженою антидепресивною дією; валеріана, яка зумовлює заспокійливий і легкий снодійний ефект; меліса має спазмолітичну і протисудомну дію; глід позитивно впливає на серцево-судинну систему; пасифлора, що ефективна при неврастенії і клімактеричних проявах; бузина, яка є болезаспокійливим компонентом; шишки хмелю, що мають снодійну дію.

Додатковими методом підтримки при ПТСР є фізична активність. Регулярна фізична активність може значно зменшити симптоми ПТСР. Вправи сприяють вивільненню ендорфінів, що покращує настрій та знижує рівень стресу.

Альтернативними методами лікування є йога, медитація, арт-терапія.

Соціальна підтримка також грає важливу роль у лікуванні ПТСР. Сім'я, друзі та групи підтримки можуть забезпечити емоційну підтримку, допомогти в адаптації та зменшити почуття ізоляції [18, 26, 35].

Останні наукові дослідження підкреслюють важливість мультидисциплінарного підходу до лікування ПТСР. Психотерапія, зокрема когнітивно-поведінкова терапія, та нові терапевтичні методи, такі як EMDR, виявляються ефективними в зменшенні симптомів і поліпшенні якості життя пацієнтів. Медикаментозне лікування, зокрема використання антидепресантів, також відіграє важливу роль у комплексному лікуванні [5].

Водночас важливо звертати увагу на індивідуальні особливості пацієнтів, включаючи їхній соціальний контекст і підтримку. Соціальна підтримка, сімейна обізнаність та групи підтримки можуть значно вплинути на успіх лікування. Крос-культурні дослідження підкреслюють, що фактори культури і середовища можуть модифікувати прояви та сприйняття ПТСР, що вимагає адаптації підходів до лікування [29].

ПТСР може мати серйозні наслідки не лише для індивідуального психічного здоров'я, але й для соціальних та економічних аспектів життя. До негативних наслідків відноситься втрата працездатності, соціальна ізоляція, фінансові труднощі. Люди з ПТСР можуть мати труднощі з виконанням робочих обов'язків через симптоми. Уникання контактів з родиною та друзями може призводити до відчуття самотності. Втрата доходу та витрати на лікування можуть призвести до фінансових проблем.

У підсумку, ПТСР залишається актуальною проблемою, що потребує постійних досліджень і вдосконалення методів лікування. Своєчасна діагностика та втручання можуть суттєво покращити прогноз для пацієнтів, допомагаючи їм відновити контроль над своїм життям і повернутися до активної участі в суспільстві. Підтримка, розуміння та належне лікування можуть змінити життя багатьох людей, які пережили травму [16, 35].

1.3. Актуальність використання лікарської форми капсули

Лікарські форми є невід'ємною частиною сучасної медицини, оскільки вони визначають спосіб введення активних інгредієнтів в організм пацієнта та впливають на їхню ефективність, безпеку і засвоюваність. Серед різноманітних лікарських форм, які використовуються в клінічній практиці, капсули займають важливе місце, що обумовлено їхньою універсальністю, зручністю використання та сприятливими характеристиками [10].

Актуальність капсул як лікарської форми зростає в умовах сучасної фармацевтичної промисловості, де постійно відбуваються інновації в

технологіях виробництва і вдосконаленням формулювань лікарських засобів. Капсули забезпечують ефективну доставку активних речовин до організму, що є критично важливим у лікуванні широкого спектра захворювань. Вони можуть містити не лише твердий або рідкий активний інгредієнт, але й поєднувати різні лікарські речовини, що дає можливість створювати комбіновані препарати для комплексного лікування [12, 13].

Капсули забезпечують ефективну доставку активних інгредієнтів в організм. Їх конструкція дозволяє захистити чутливі лікарські речовини від дії кислотного середовища шлунку та забезпечити контрольоване вивільнення активних компонентів у кишечнику. Це особливо важливо для препаратів, які мають специфічні вимоги до умов розчинення або поглинання. Таким чином, капсули можуть підвищити біодоступність лікарських засобів, що, в свою чергу, покращує результати лікування [2].

Крім того, дана лікарська форма надає можливість маскування неприємного смаку та запаху лікарських засобів, що робить їх більш прийнятними для пацієнтів, особливо для дітей та літніх людей, які можуть мати труднощі з ковтанням таблеток. Це важливо з огляду на те, що виконання рекомендацій лікаря та регулярність прийому медикаментів є ключовими факторами для досягнення позитивних результатів лікування. Зростаюча увага до рослинних і натуральних препаратів також сприяє популяризації капсул, оскільки їх можна легко наповнювати різними видами рослинних екстрактів та інших активних компонентів, які користуються попитом у пацієнтів, що прагнуть до природних методів лікування [2, 25].

Сучасні напрямки технології капсул як лікарської форми розвиваються швидкими темпами, зосереджуючись на покращенні ефективності, зручності та безпеки лікарських засобів. Сучасним напрямком розвитку цієї лікарської форми є покращення біодоступності АФІ, тому що вона є однією з основних проблем при використанні капсул. Сучасні технології підвищення біодоступності спрямовані на використання нано- і мікрокапсул для підвищення розчинності та швидкості всмоктування, використання

ліпосомальних систем, які забезпечують кращу доставку лікарських засобів до клітин, покращуючи їх біодоступність [3, 19].

Також актуальним є використання технологій контрольованого вивільнення, наприклад, розробка капсул, які вивільняють активні інгредієнти повільніше, що зменшує кількість прийомів на день, розробка систем з дозованим вивільненням, наприклад, капсул, які вивільняють ліки в залежності від рН шлунку або часу.

Сучасними напрямками розвитку капсульованих форм є створення капсул з рослинних матеріалів (наприклад, НРМС – гідроксипропілметилцелюлоза) для виробництва веганських і вегетаріанських препаратів; використання спеціальних покриттів для захисту активних речовин від розкладу в кислому середовищі шлунку; використання технологій для створення капсул, що містять комбінації лікарських засобів, адаптованих до конкретних потреб пацієнта; розробка капсул, що враховують генетичні особливості пацієнтів, створення капсул з вбудованими сенсорами, які можуть відстежувати вивільнення лікарських засобів та забезпечувати зворотний зв'язок про їх ефективність; розробка капсул, які доставляють лікарські засоби безпосередньо до певних органів або тканин, зокрема для лікування онкологічних захворювань.

Сучасні технології капсул продовжують еволюціонувати, що відкриває нові можливості для лікування та підвищення якості життя пацієнтів. Розвиток інноваційних форм, які враховують індивідуальні потреби та технологічні досягнення, обіцяє суттєві переваги в лікуванні різних захворювань [13, 25, 27].

В умовах стрімкого розвитку медицини та зростання вимог пацієнтів до якості і безпеки лікарських засобів, подальше вивчення та вдосконалення лікарської форми капсули залишаються актуальними завданнями для науковців і практиків.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Посттравматичний стресовий розлад є складним і багатогранним психічним станом, що виникає внаслідок травматичного досвіду. Його вплив може бути руйнівним, порушуючи повсякденне життя, соціальні зв'язки та емоційне благополуччя особи. Розуміння етіології, симптоматики, діагностики та лікування ПТСР є критично важливим для забезпечення ефективної підтримки для тих, хто постраждав.

2. Фітотерапія на сьогодні є ефективним засобом покращення стану пацієнтів з ПТСР.

2. Лікарська форма капсули залишається надзвичайно актуальною в сучасній фармацевтиці. Вона поєднує в собі ефективність, зручність, а також можливість інновацій у розробці нових лікарських засобів, що робить капсули важливим інструментом для досягнення оптимальних результатів лікування

РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкти та методи дослідження

Активні фармацевтичні інгредієнти

Екстракт лаванди сухий (Lavender extract)

Білий або жовтуватий порошок. Отримають з використанням води у якості екстрагенту у співвідношенні 1:5.

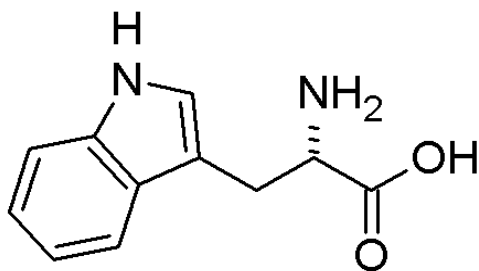


Рис. 2.1 Екстракт лаванди сухий

Екстракт валеріани сухий (Valeriana Extract) Сухий екстракт валеріани являє собою порошок коричневого кольору з характерним запахом, який розчиняється в гарячій воді.



Рис. 2.2 Екстракт валеріани сухий

Триптофан (L-Tryptophan)

$C_{11}H_{12}N_2O_2$

Номер CAS 73-22-3

Мм 204,22

Кристалічний порошок жовтого кольору. Добре розчинний у воді і органічних розчинниках, таких як етанол і етери. Розчин триптофану має кислу реакцію і може утворювати солі з лужними речовинами

Допоміжні речовини

Целюлоза мікрокристалічна №102 є частково гідролізованою формою целюлози. Її структура включає молекули глюкози, з'єднані між собою β -1,4-глюкозидними зв'язками. Цей тип целюлози є частково кристалічним, з високою молекулярною масою, що забезпечує її фізичні властивості. Являє собою білий або майже білий порошок, без запаху і смаку, добре розчиняється у воді, утворюючи колоїдні розчини, має високу пористість і низьку густину, що забезпечує її здатність до поглинання води, має хороші компресійні властивості, що дозволяє використовувати її для виготовлення таблеток з високою міцністю. Використовується у складі таблеток як розпушувач і наповнювач: вона допомагає забезпечити потрібний об'єм таблеток і покращує їх механічні властивості.

Целюлоза мікрокристалічна №102 вважається безпечною для використання в фармацевтичних та харчових продуктах. Вона не всмоктується в організмі, не має токсичних ефектів і часто використовується в продуктах, що призначені для довгострокового вживання. Вона також не викликає алергічних реакцій.

Лактоза моногідрат

Лактоза — є дисахаридом, що складається з двох моносахаридів — глюкози та галактози, зв'язаних між собою β -1,4-глікозидним зв'язком. Вона належить до групи природних цукрів і є важливим джерелом енергії для організму. Має вигляд білого кристалічного порошку, без запаху та з легкою солодкістю, добре розчиняється у воді, має гарну стабільність при зберіганні. Лактоза використовується в основному як наповнювач і розпушувач у складі таблеток, але також може виконувати інші функції, такі як зв'язуюча, контролювати вивільнення активного інгредієнта з таблетки, якщо це необхідно для створення лікарських форм з пролонгованим вивільненням. Лактоза у фармацевтичних препаратах часто використовується у вигляді лактози моногідрату, що є її більш стабільною формою. Це зменшує вологість і покращує довговічність таблеток.

GalenіQ — це торгова назва допоміжної речовини, що використовується у складі фармацевтичних препаратів, зокрема таблеток. Це речовина, що поєднує кілька функцій, таких як розпушувач, стабілізатор і наповнювач.

GalenіQ зазвичай є комбінацією кількох компонентів, які можуть включати цукри, полімери або інші органічні сполуки. GalenіQ може мати білий або кремовий колір, залежно від складу. Це порошок або гранули, які добре розчиняються у воді, що сприяє швидкому вивільненню активної речовини з таблетки. GalenіQ використовується в основному як наповнювач: він допомагає забезпечити необхідний об'єм таблетки. Завдяки здатності покращувати розпадання таблетки в шлунку, він може використовуватися як розпушувач.

До складу GalenіQ входять мікрокристалічна целюлоза, лактоза моногідрат, крохмаль, кросповідон, діоксид кремнію, магнію .

Крохмаль прежелатинізований

Прежелатинізований крохмаль є крохмалем, обробленим термічно і механічно, що дозволяє йому набути властивостей, які відрізняються від звичайного крохмалю. Являє собою полімер, що складається з двох основних

компонентів — амілози та амілопектину. Він отримується з рослинних джерел (найчастіше з кукурудзи, картоплі або пшениці) і піддається спеціальній обробці, яка включає нагрівання в присутності води. Це змінює структуру молекул крохмалю і робить його частково або повністю розчинним у воді. Має вигляд білого порошку або гранул, без запаху. На відміну від звичайного крохмалю, який не розчиняється в холодній воді, крохмаль прежелатинізований здатний поглинати воду і утворювати колоїдні розчини або гелі при контакті з водою. Має хорошу текучість і зручний для використання у фармацевтичних виробках. Крохмаль прежелатинізований використовується в основному зв'язувальна речовина та розпушувач.

ПВП К-29/32

ПВП К-29/32 (полівінілпіролідон) — це синтетичний полімер, що складається з повторюваних одиниць 1-метил-2-піролідонowego мономеру. ПВП К-29/32 є специфічною маркою цього полімеру, де "К" вказує на середню молекулярну масу, а 29/32 — на діапазон молекулярної маси (від 29 000 до 32 000). Це означає, що ПВП К-29/32 має певну середню молекулярну масу, що визначає його фізичні і хімічні властивості. Являє собою білий або майже білий порошок без запаху, добре розчиняється у воді та деяких органічних розчинниках, що забезпечує легкість у використанні при виготовленні лікарських форм. ПВП має добру текучість і добре поєднується з іншими інгредієнтами у таблетках. ПВП К-29/32 виконує у таблетках функції зв'язувальної речовини та розпушувача. : ПВП К-29/32 покращує текучість і пресуємість порошків.

Кальцію стеарат

Кальцію стеарат — це неорганічна сполука, що є сіллю кальцію жирних кислот, зокрема стеаринової кислоти. Є кальцієвою сіллю стеаринової кислоти ($C_{18}H_{36}O_2$), яка є насиченою жирною кислотою. Це білий або кремовий порошок, який утворюється шляхом реакції стеаринової кислоти з кальцієм. Має вигляд білого або кремового порошку або гранул, погано розчиняється у воді, але добре розчиняється в органічних розчинниках, таких як ефір і

хлороформ. Має здатність утворювати легкий, шорсткий порошок, що добре змішується з іншими компонентами.

Використовується в якості ковзної речовини - він запобігає прилипанню порошку до обладнання (наприклад, пресів) під час виготовлення таблеток. Це полегшує процес пресування і забезпечує ефективне виробництво великих партій таблеток. Оскільки кальцію стеарат має властивість покращувати текучість порошків, це дозволяє забезпечити рівномірний розподіл інгредієнтів в процесі виготовлення.

2.2 Методи дослідження

Фармако-технологічні властивості порошків діючих та допоміжних речовин (плинність, кут природнього укосу, насипний об'єм, насипну щільність) вивчали на приборах фірми «Pharma Test» (Германия). Кристалографічні дослідження проводили за допомогою мікроскопу Krüss MBL.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Наведено опис активних фармацевтичних інгредієнтів – сухих екстрактів валеріани, лаванди та триптофану.
2. Визначено коло допоміжних речовин, які можуть бути використані у складі капсул для лікування ПТСР та встановлено їх фізико-хімічні властивості

РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Обґрунтування складу діючих речовин

У комплексному лікуванні ПТСР широко використовуються препарати з фітоекстрактами. Нашу увагу привернула лаванда вузьколиста (*Lavandula angustifolia*) — це рослина з родини губоцвітих, що культивується у Середземномор'ї та інших частинах світу. Рослина має приємний аромат та широко застосовується у народній та офіційній медицині, ароматерапії та косметичі [20].

Екстракт лаванди містить кілька біологічно-активних речовин (БАР), які зумовлюють його фармакологічні властивості:

Лавандулол - основний терпеноїд, що має характерний аромат і має седативні властивості.

Лавандуловий ацетат - також відповідає за аромат та має седативний ефект.

Камфора - у малих кількостях має стимулюючий ефект, однак в комбінації з іншими компонентами лаванди зазвичай діє заспокійливо.

Ці сполуки впливають на центральну нервову систему, що сприяє зменшенню рівня стресу та тривоги.

Наукові дослідження демонструють, що аромат лаванди знижує рівень тривоги. У клінічних випробуваннях, учасники, які вдихали аромат лаванди, відзначали зниження рівня стресу та тривожності в порівнянні з тими, хто отримував плацебо. Це пов'язано з тим, що під впливом аромату лаванди знижується рівень кортизолу.

Екстракт лаванди також використовується для покращення якості сну, сприяння збільшенню тривалості сну, допомагаючи людині швидше засинати і рідше прокидатися вночі. Це пов'язано з впливом на глибокі стадії сну, що є важливими для відновлення організму [20, 31].

Широке використання знаходить ефірна олія лаванди, яка застосовується в дифузорах, масажах та ваннах. Під час ароматерапії з

використанням лаванди спостерігається зменшення симптомів депресії та тривоги, що підтверджується науковими дослідженнями.

Багато наукових робіт підтверджують седативні властивості лаванди. У дослідженнях, які проводилися на пацієнтах з тривожними розладами, застосування екстракту лаванди виявилось ефективним у зниженні симптомів. Зокрема, дослідження показали, що прийом добавок з лаванди зменшив рівень тривоги у пацієнтів, які страждали від генералізованого тривожного розладу [20, 21].

Екстракт лаванди має також ряд корисних властивостей, крім седативних:

1. Антидепресивні властивості.

Лаванда може допомогти зменшити симптоми депресії. Дослідження показують, що аромат лаванди та її компоненти позитивно впливають на настрій і можуть покращувати загальне емоційне самопочуття.

2. Антибактеріальні та антивірусні властивості.

Лаванда має природні антибактеріальні та антивірусні властивості, які допомагають у боротьбі з різними інфекціями. Екстракт лаванди може використовуватися для обробки невеликих ран та подразнень шкіри [9, 17].

3. Протизапальні властивості.

Лаванда може зменшувати запалення в організмі, що корисно при лікуванні різних захворювань, включаючи артрит.

4. Поліпшення травлення.

Використання екстракту лаванди може допомогти в покращенні травлення, зменшенні симптомів здуття, газоутворення та дискомфорту в шлунку [20].

5. Зняття головного болю.

Аромат лаванди може допомогти зняти головний біль, зокрема головні болі напруги. Масаж з використанням олії лаванди також може бути ефективним.

6. Гіпотензивний ефект.

Дослідження показують, що аромат лаванди може допомогти знизити кров'яний тиск, що робить її корисною для людей з гіпертонією [11].

7. Поліпшення когнітивних функцій.

Деякі дослідження свідчать, що аромат лаванди може покращувати пам'ять і концентрацію, а також підвищувати загальні когнітивні функції.

Попри численні переваги, екстракт лаванди має і деякі протипоказання. Використання лаванди не рекомендується дітям, вагітним жінкам та особам з алергіями на рослинні компоненти. Перед застосуванням будь-якого засобу, що містить лаванду, варто проконсультуватися з лікарем.

На фармацевтичному ринку України наявні препарати на основі лаванди. Це такі як:

Невротон (таблетки або краплі) – комбінований засіб, що містить екстракт лаванди та інші рослинні компоненти, спрямований на нормалізацію психоемоційного стану.

Персен (Persen) – комплексний засіб на основі валеріани, м'яти та лаванди. Містить лаванду у складі як один із заспокійливих компонентів у таблетках, що застосовуються для зниження нервового напруження, стресу і покращення сну.

Лаванда – дієтична добавка, що продається у вигляді капсул та таблеток. Вона зазвичай використовується для заспокоєння, зниження стресу, покращення сну.

Зазвичай рекомендована доза екстракту у складі таблеток або капсул становить від 80 до 160 мг екстракту на день. Таким чином, до складу капсул для лікування ПТСР запропоновано вводити 80 мг екстракту лаванди на 1 капсулу [11, 20, 31].

Також відомою рослиною, яка має седативну дію є валеріана лікарська

Екстракт валеріани лікарської (*Valeriana officinalis*) — популярний природний засіб, що використовується в традиційній медицині з давніх часів. Його основні застосування пов'язані зі зменшенням тривоги, поліпшенням сну та зняттям стресу. Валеріана має ряд інших корисних властивостей, що робить

її важливим елементом в арсеналі природних засобів для підтримки психічного та фізичного здоров'я. Дослідження показують, що активні компоненти валеріани, такі як валеріанові кислоти, взаємодіють з рецепторами ГАМК (гамма-аміномасляної кислоти) в мозку, що призводить до заспокійливого ефекту. Це робить валеріану корисною для людей, які страждають від тривожних розладів або постійного стресу [3].

Однією з найбільш поширених причин використання екстракту валеріани є його ефективність у лікуванні безсоння. Дослідження показують, що валеріана може скоротити час, необхідний для засинання, та покращити якість сну, збільшуючи його тривалість. Люди, які вживають валеріану перед сном, часто відзначають, що прокидаються більш відпочилими та свіжими. Це пов'язано з її здатністю покращувати глибокий сон і зменшувати частоту пробуджень протягом ночі.

Наукові дослідження також свідчать про те, що валеріана може мати антидепресивний ефект, хоча це питання потребує подальшого вивчення. Деякі пацієнти, які приймають валеріану для зменшення тривожності, також відзначають поліпшення настрою, що може бути пов'язано з комплексною дією на нервову систему.

Валеріана має антиспазматичні властивості, які можуть бути корисними для зняття спазмів гладкої мускулатури. Це робить її корисною для полегшення симптомів, пов'язаних із шлунково-кишковими розладами, такими як коліки, здуття та газоутворення. Вона може також допомогти при менструальних болях, зменшуючи дискомфорт [3, 22, 30].

Завдяки своїм заспокійливим властивостям, валеріана може допомогти в полегшенні головного болю, особливо якщо він викликаний стресом або напругою. Дослідження вказують на те, що аромат валеріани може зменшити інтенсивність головного болю, що робить її корисним доповненням до інших методів лікування.

Екстракт валеріани має деякі протипоказання. Не рекомендується використовувати валеріану під час вагітності або годування, а також людям з алергією на рослинні компоненти.

Зазвичай доза екстракту валеріани складає від 300 до 600 мг на день, тому у складі нашого препарату запропоновано використати 150 мг екстракту на 1 капсулу з урахування дворазового прийому на добу [3, 15, 33].

На фармацевтичному ринку України існує декілька препаратів на основі валеріани:

Валеріана настоянка – це спиртовий екстракт кореня валеріани, який використовують для зменшення тривожності і поліпшення сну.

Валеріана таблетки – це сухий екстракт кореня валеріани, який приймається для зменшення нервового напруження та покращення сну. Зазвичай рекомендується приймати по кілька таблеток кілька разів на день.

Невробаланс – комбінований препарат, що містить екстракти валеріани та інших рослин, який призначений для нормалізації психоемоційного стану.

Валосерд – препарат, що містить екстракт валеріани, який використовується для зменшення тривожності і стресу, а також покращення сну.

Валокордин краплі – ще один засіб з екстрактами валеріани та інших рослин. В основному застосовується для заспокоєння нервової системи та боротьби з тривожністю.

Фітосед табл. – комбінований препарат з екстрактами валеріани, м'яти, пасифлори та інших заспокійливих трав. Використовується для боротьби з безсонням та нервовим перенавантаженням.

Наступний активний фармацевтичний інгредієнт, який привернув нашу увагу - триптофан — це незамінна амінокислота, яка відіграє важливу роль в організмі людини.

Триптофан є попередником серотоніну, нейромедіатора, який регулює настрій, емоції та поведінку. Підвищений рівень серотоніну пов'язаний з поліпшенням настрою, зменшенням тривожності та депресії.

Триптофан також сприяє виробництву мелатоніну, гормону, що регулює цикли сну і неспання. Завдяки цьому триптофан може допомагати покращити якість сну та зменшити безсоння. Дослідження показують, що триптофан має заспокійливий ефект, знижуючи рівень тривоги. Це пов'язано з його здатністю підвищувати рівень серотоніну в мозку. Деякі дослідження вказують на можливий позитивний вплив триптофану на пам'ять і загальні когнітивні функції, завдяки його впливу на серотонінову активність. Триптофан також має антиоксидантні властивості, захищаючи клітини від окислювального стресу і пошкодження. Здебільшого, триптофан використовується як домішка дієтична, яку рекомендовано вживати у дозі 200-500 мг. Тому нами запропоновано у складі комбінованих капсул використати триптофан у дозі 100 мг та одну капсулу з урахуванням дворазового прийому на добу [11, 15, 29].

Таким чином, на основі аналізу даних літератури, запропоновано ввести до складу капсул комплексного складу екстракт лаванди у кількості 80 мг, екстракт валеріани у кількості 150 мг та триптофан у кількості 100 мг.

3.2 Дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей рослинних екстрактів та триптофану.

Усі порошки діючих речовин, що входять до складу капсул є складними полідисперсними системами, які мають частинки різної форми та розміру, тому на першому етапі наших досліджень проведене вивчення кристалографічних характеристик активних фармацевтичних інгредієнтів.

Методом мікроскопії було встановлено, що екстракт лаванди являє собою полідисперсний порошок з частинками анізодіаметричної форми (сфери, призми та їх уламки (рис. 3.1) . Основна фракція становить від 20 до 100 мкм.

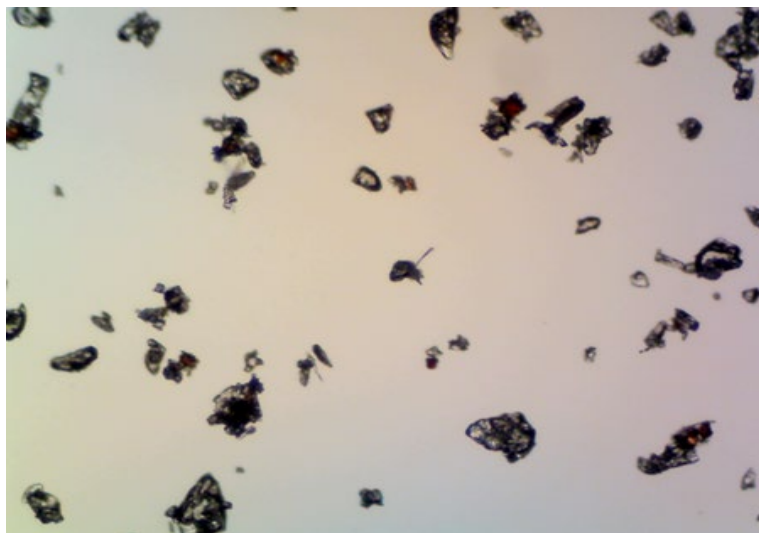


Рис. 3.1 Результати мікрофотозйомки частинок порошку екстракту лаванди сухого.

Результати мікрофотозйомки екстракту валеріани сухого наведено на рисунку 3.2.

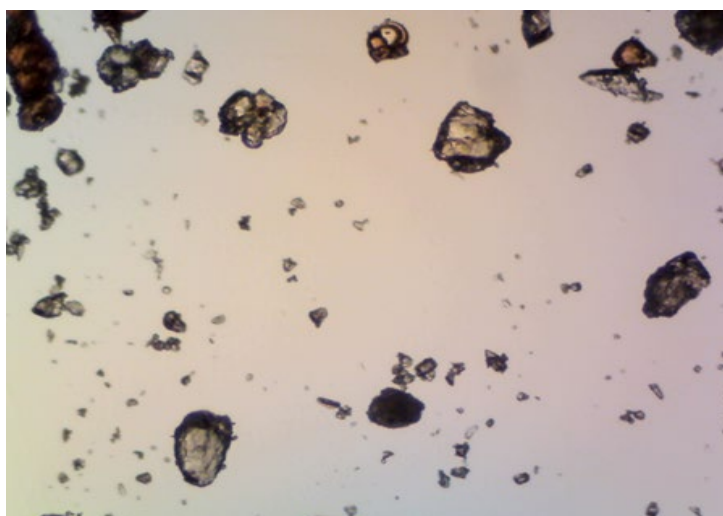


Рис. 3.2 Результати мікрофотозйомки екстракту валеріани сухого.

Екстракт валеріани сухий також має частинки анізодіаметричної форми (призми, уламки невизначеної форми, що здатні до агломерації) з лінійними розмірами від 10 до 90 мкм. Фактор форми частинок – 0,65. Дані мікроскопії дозволяють прогнозувати незначну плинність порошків.

Відомо, що сухі рослинні екстракти є гігроскопічними речовинами, які мають зберігатися у герметичних контейнерах при не високій відносній вологості повітря. У зв'язку з цим далі ми проводили дослідження кінетики вологопоглинання суміші екстрактів валеріани та лаванди у співвідношенні 1:2 при відносній вологості повітря 45, 75 та 100%.

Результати дослідження наведені на рис. 3.3

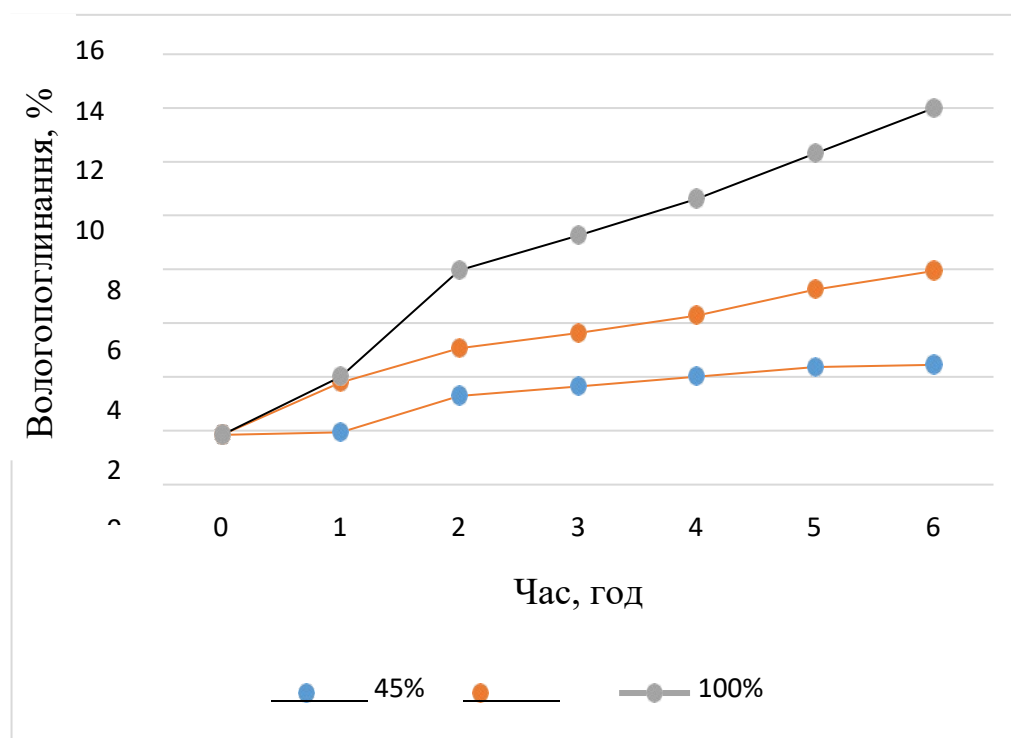


Рис. 3.3 Кінетика вологопоглинання суміші екстрактів валеріани та лаванди при різній відносній вологості повітря

Як видно з рис. 3.3. вміст води змінюється в залежності від відносної вологості повітря. Найбільший приріст маси зразку спостерігався при відносній вологості повітря 100% - кількість рідини, що була поглинута за 6 годин дослідження, склала 14%. Найменше вологопоглинання спостерігалось при відносній вологості повітря 45% - 5,3% за 6 годин дослідження. Таким чином, результати проведених досліджень дозволяють прогнозувати необхідність введення вологорегулюючих речовин для попередження агрегації частинок екстрактів при зберіганні [3, 12].

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення фармако-технологічних властивостей екстрактів валеріани та лаванди сухих. Результати наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Фармакотехнологічні показники екстрактів лаванди та валеріани

Показник	Одиниці вимірювання	Екстракт валеріани сухий	Екстракт лаванди сухий
Плинність	с/ 100г	68,0±2,6	80,20±1,70
Кут природного укосу	град	38±1,04	46±0,08
Насипна густина	г/мл	0,46±0,02	0,67±0,05
Густина після усадки	г/мл	0,68±0,02	0,86±0,03
Вологовміст	%	3,78±0,15	4,2±0,12
Індекс Карра	%	26	23
Коефіцієнт Гауснера	-	1,38	1,29

Примітка. n = 5, p < 0,05.

На підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що гірші фармакотехнологічні властивості має екстракт валеріани сухий - розрахований коефіцієнт Гауснера – 1,38, коефіцієнт Карра – 26, що свідчить про незадовільну плинність. Окрім того, екстракти здатні грудкування, про що свідчить різниця між насипною густиною до та після усадки.

Результати дослідження фармакотехнологічних показників триптофану наведено у таблиці 3.2.

Триптофан має кращі фармакотехнологічні властивості – задовільну плинність та насипну густину.

Таким чином, за результатами проведених досліджень, враховуючи необхідність покращення плинності порошків сухих екстрактів, можна

прогнозувати необхідність застосування вологої грануляції для отримання маси для інкапсулювання.

Таблиця 3.2

Фармакотехнологічні показники триптофану

Показник	Одиниці вимірювання	Триптофан
Насипна густина	г/мл	$0,65 \pm 0,01$
Насипна густина після усадки	г/мл	$0,81 \pm 0,01$
Індекс Карра	-	22
Коефіцієнт Гауснера	-	1,25
Плинність (з використанням вібрації)	с/100 г	$28,72 \pm 1,60$
Кут природнього укосу	град.	$35,02 \pm 0,42$

Примітка. $n = 5$, $p < 0,05$.

3.3. Визначення складу маси для інкапсулювання

Для отримання маси для інкапсулювання нами було обрано ряд наповнювачів, що широко використовуються у складі капсул: лактоза (зразок №1), мікрокристалічна целюлоза №102 (зразок №2), кальцію фосфат (зразок №3) та GaleniQ (зразок №4). Кількість наповнювача складала 30 % від маси діючих речовин. Вологу грануляцію проводили з використанням у якості зволожувача водного розчину ПВП К-29/32 10% . Отримані вологі гранули висушували у сушильній шафі, обпудрювали шляхом додавання 1% кальцію

стеарату та досліджували їх властивості [1,19]. Результати наведено у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Фармакотехнологічні показники сумішей для інкапсулювання

Показник	Зразок №1	Зразок №2	Зразок №3	Зразок №4
Текучість, с/100 г	35±0,03	31±0,01	33±0,02	30±0,03
Насипний об'єм, г/мл	0,45±0,02	0,43±0,04	0,43±0,02	0,44±0,01
Вологовміст, %	3,8±0,1	4,5±0,1	4,2±0,1	3,4±0,1
Розпадання, хв	13,9±0,9	14,8±0,7	13,3±1,1	13,4±0,1
Кут природнього укусу	33±1	32±1	34±1	32±1

Примітка: n=5, P=95%

Як видно з таблиці, отримані гранули мають значно кращі фармакотехнологічні показники. Час розпадання усіх зразків не перевищував 15 хв. За отриманими результатами для подальших досліджень обрано GaleniQ як наповнювач у складі капсул.

З метою зменшення часу розпадання до складу капсульної маси було вирішено ввести прежелатинізований крохмаль (Starch 1500®), який використовується як розпушувач. Були виготовлені зразки капсульної маси, що містили 1, 2,5 та 5% прежелатинізованого крохмалю [2, 12]. Результати визначення часу розпадання наведено на рисунку 3.4.

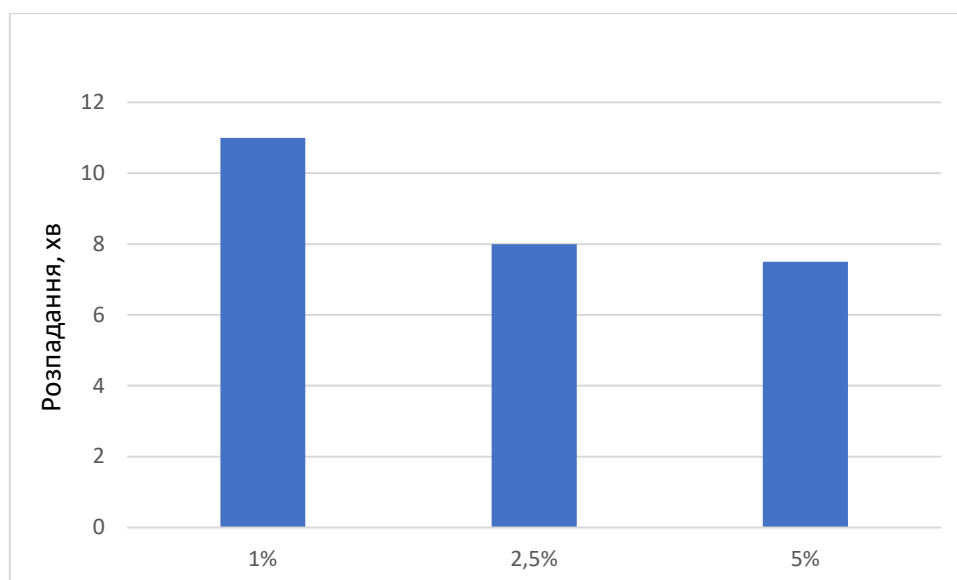


Рис. 3.4 Залежність часу розпадання капсул від вмісту крохмалю прежелатинізованого

Як видно з рисунку 3.1., збільшення вмісту крохмалю призводить до зменшення часу розпадання – до 7-8 хвилин. Оптимальним є вміст 2,5 % розпушувача, тому що збільшення його вмісту не призвело до суттєвого зниження часу розпадання. Таким чином, до складу капсульної маси було введено 2,5% крохмалю прежелатинізованого.

Далі нами було визначено вплив допоміжних речовин на гігроскопічність діючих речовин. Встановлено, що кількість води, що була поглинута капсульною масою при 100% відносній вологості повітря за 6 годин досліду склала 1,8%. Результати свідчать про недоцільність використання додаткового вологорегулюючого компонента у складі капсул.

Таким чином, на підставі комплексу проведених досліджень було розроблено склад капсул для використання у комплексній терапії ПТСП

Для наповнення нами запропоновано обрати капсули № 00 білого кольору виробництва фірми «Capsugel».

Склад	г
Екстракт лаванди сухий	80
Екстракт валеріани сухий	150
Триптофан	100
GalenIQ	100
ПВП К-29/32	16,5
Крохмаль Starch 1500	9,5
Кальцію стеарат	4
Разом	460 мг

Контроль якості готового продукту відбувається відповідно до вимог ДФУ 11 видання за наступними показниками: середня маса, відхилення від середньої маси, однорідність дозованих одиниць, якісний та кількісний вміст БАР екстрактів та триптофану, час розпадання, мікробіологічна чистота.

3.4. Промислова технологія отримання капсул для комплексного лікування посттравматичного стресового розладу

У технології отримання твердих желатинових капсул у промислових умовах може використовуватися метод прямого інкапсулювання або метод з попередньою грануляцією маси для інкапсулювання. Нами було використано метод попереднього гранулювання маси для інкапсулювання.

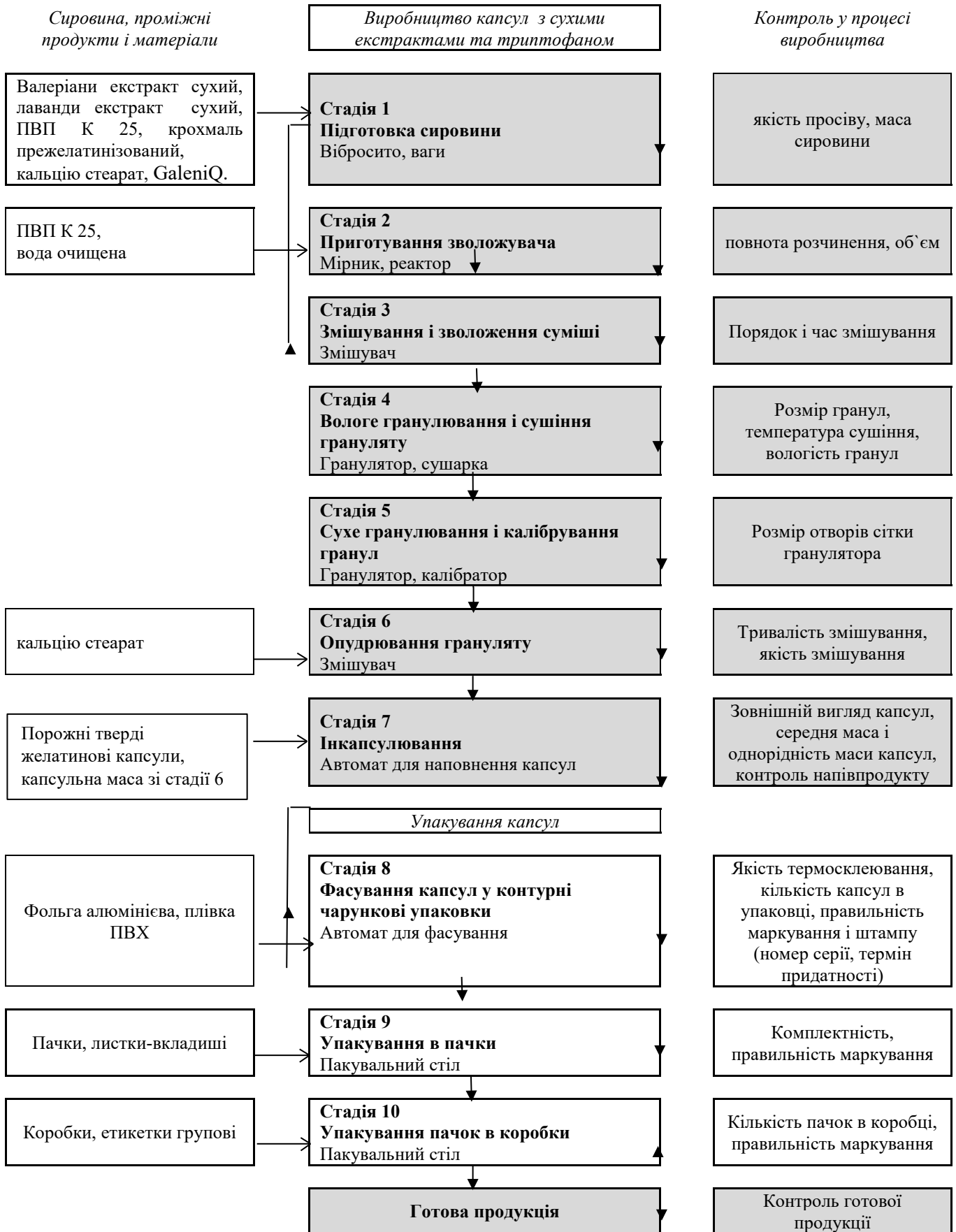


Рис. 3.4 Технологічна схема виробництва капсул з сухими екстрактами та триптофаном

Технологічний процес одержання капсул складається з 10 стадій, у тому числі, стадій фасування, пакування та маркування.

Процес виробництва проводиться з дотриманням санітарно-гігієнічних вимог.

На початку роботи персонал одягає спеціальний комплект одягу для роботи у чистих приміщеннях.

В окремому приміщенні проводять розтарювання, зважують та відправляють на просіювання. Просіювання проводять при увімкненні витяжної системи. Одягають засоби індивідуального захисту.

Зволожувач готують в реакторі шляхом розчинення розрахованої кількості ПВП К 25 у воді очищеній при температурі $45 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Розчин проціджують на сітці - $(0,2 \pm 0,03)$ мм).

Активні фармацевтичні інгредієнти та допоміжні речовини змішують в грануляторі. Отриману суміш зволожують 10 % водним розчином ПВП К 25. Вологу суміш гранулюють у горизонтальному грануляторі через сітку з розміром отворів 2,5 -3 мм. Далі вологи гранули висушують при температурі $55 \pm 5^{\circ}\text{C}$ у сушильній шафі до залишкової вологи $2,0 \pm 0,5\%$.

Повторну грануляцію проводять через сітки з меншим діаметром отворів, далі обпудрюють кальцію стеаратом. Далі масу передають на стадію інкапсулювання.

Готові капсули фасують у блістерну упаковку з використанням автоматичної лінії. Розфасовану продукцію відправляють на карантинний склад. Після позитивного висновку відділу контролю якості продукцію передають на склад готової продукції.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Екстракт лаванди є потужним природним засобом з багатьма седативними властивостями. Його використання у різних формах може допомогти зменшити рівень стресу, тривожності та покращити якість сну. Однак, як і з будь-яким натуральним засобом, важливо дотримуватися рекомендацій щодо його застосування та бути обережним у разі наявності медичних станів або алергій. Лаванда, без сумніву, є цінним елементом сучасної терапії, що вносить свій вклад у підтримання психоемоційного здоров'я.

2. Екстракт валеріани є універсальним засобом, що має широкий спектр корисних властивостей. Від зменшення стресу та тривоги до покращення якості сну — валеріана є цінним природним продуктом для підтримки психічного і фізичного здоров'я. Важливо використовувати її з обережністю і консультиватися з фахівцем, щоб забезпечити максимальну безпеку і ефективність.

3. Триптофан — важлива амінокислота з багатьма корисними властивостями, зокрема в регуляції настрою, сну та імунної функції.

4. На підставі аналізу даних літератури теоретично обґрунтовано склад активних фармацевтичних інгредієнтів у препараті, що розробляється - сухі екстракти валеріани, лаванди та триптофан.

5. Досліджено фармакотехнологічні та фізико-хімічні властивості діючих речовин. Встановлено, що вони мають незадовільні властивості плинності, що потребує додавання допоміжних речовин з ковзними властивостями.

6. Обґрунтовано доцільність використання вологої грануляції для покращення фармакотехнологічних властивостей. Вологу грануляцію запропоновано проводити з використанням 10% водного розчину ПВП.

7. Описано технологічний процес виробництва твердих капсул у промислових умовах.

ВИСНОВКИ

1. Посттравматичний стресовий розлад є дуже поширеною проблемою на сьогодні, враховуючи наслідки російсько-української війни. Розповсюдженість ПТСР робить актуальною розробку складу та технології твердих желатинових капсул для комплексної терапії ПТСР.
2. На підставі аналізу етіології та патогенезу посттравматичного стресового розладу запропоновано склад активних фармацевтичних інгредієнтів твердих капсул – екстракт валеріани сухий, екстракт лаванди сухий та триптофан.
3. За даними літератури встановлено вміст АФІ у складі препарату-екстракту лаванди 80 мг, екстракту валеріани 150 мг, триптофану 100 мг.
4. За результатами фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей діючих речовин обґрунтовано склад допоміжних речовин капсул – GaleniQ (наповнювач), ПВП К-29/32 (зв'язуюча речовина), прежелатинізований крохмаль (розпушувач та ковзна речовина), кальцію стеарат (обпудрювач).
5. Запропоновано промислову технологію отримання твердих желатинових капсул

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державна Фармакопея України. Доповнення 3 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 1–е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. 280 с.
2. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
3. Єгоркіна Д. М., Король В. В. Застосування препаратів валеріани лікарської для профілактики стресових станів. *Фундаментальні та прикладні дослідження у фармацевтичній технології* : матеріали II Міжнар. конф., Харків, 2022. С. 129–132.
4. Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів : навч.–метод. посіб. / за ред. Н. О. Ветютневої. Вінниця : Едельвейс, 2016. 505 с.
5. Коваленко С. О., Кудій Л. І. Варіабельність серцевого ритму. Черкаси : Черкас. нац. ун–т ім. Б. Хмельницького, 2016. 298 с.
6. Колесник М. Тривога та депресія очима фахівців різних спеціальностей. *Український медичний часопис*. 2019. Т. 5, № 1. С. 133.
7. Куліш О., Сірик І. Психотерапія та психокорекція особистості з ПТСР. *Problems of Modern Psychology*. 2022. № 1. Р. 46–52.
8. Медико–психологічна реабілітація учасників АТО в санаторно–курортних установах. 2018. URL.: https://vafk.org.ua/wpcontent/uploads/2018/%D0%B4%D1%80%D1%83%D0%BA_%D0%90%D0%A2%D0%9E.pdf (дата звернення: 30.04.2024).
9. Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі рослинних субстанцій / О. А. Рубан та ін. *Фітотерапія*. 2012. № 2. С. 63–65.

10. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів фармацевт. закл. / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ, 2018. 486 с.
11. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.
12. Технологія ліків промислового виробництва : підручник / В. І. Чуєшов та ін. Харків : НФаУ, 2012. 694 с.
13. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва / за ред. Д. І. Дмитрієвського. Вінниця : Нова Книга, 2008. 280 с.
14. Туриніна О. Л. Психологія травмуючих ситуацій : навч. посіб. Київ : Персонал, 2017. 160 с.
15. Яковлєва Л. В., Баглай Т. О. Огляд антидепресантів на фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, № 3. С. 3–13.
16. A decennial review of psychotraumatology: what did we learn and where are we going? / M. Olff et al. *Eur. J. Psychotraumatol.* 2019. Vol. 10 (1). P. 1672948. DOI: 10.1080/20008198.2019.1672948.
17. A guide to guidelines for the treatment of PTSD and related conditions / D. Forbes et al. *Journal of Traumatic Stress*. 2010. Vol. 23. P. 537–552.
18. Bisson J. Post-traumatic Stress Disorder. *Seminars in General Adult Psychiatry*. 2024. P. 314–323. DOI: 10.1017/9781911623861.015.
19. Bukhari Syed B., Kumar J. Tablets and capsules in pharmaceutical dosage forms. *Preliminary pharmaceuticals*. URL: <https://www.kaavpublications.org/cpabstracts/tablets-and-capsules-in-pharmaceutical-dosage-forms> (Date of access: 30.04.2024).
20. Chemical composition and evaluation of biological effects of essential oil of *Lavandula angustifolia* L. / S. Chaimae et al. *Notulae Scientia Biologicae*. 2022. Vol. 14 (1). P. 167–176.
21. Chemical Profile, In Vitro Biological Activity and Comparison of Essential Oils from Fresh and Dried Flowers of *Lavandula angustifolia* L. / C. Caprari et al. *Molecules*. 2021. Vol. 26 (17). P. 5317.

22. Compensation and treatment: Disability benefits and outcomes of US veterans receiving residential PTSD treatment / B. E. Belsher et al. *Journal of Traumatic Stress*. 2012. Vol. 25. P. 494–502.
23. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. *American Psychiatric Association*. 2013. URL: <https://psycnet.apa.org/record/2013-14907-000> (Date of access: 30.04.2024).
24. Friedman M. J. PTSD History and Overview. US Department of Veterans Affairs. 2016. URL: <https://www.abuseincare.org.nz/assets/Evidence-library/Part-2/Friedman-MJ-PTSD-History-and-overview-US-Department-of-Veterans-Affairs.pdf> (Date of access: 30.04.2024).
25. Gullapalli R., Mazzitelli C. Gelatin and Non-Gelatin Capsule Dosage Forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 106 (6). P. 1453–1465. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.02.006.
26. Prevention and Treatment of PTSD / M. Hasiuk et al. *Revista de Cercetare si Interventie Sociala*. 2023. Vol. 81. P. 85–98.
27. Hoag S. Capsules Dosage Form. *Developing Solid Oral Dosage Forms*. 2017. P. 723–747. DOI: 10.1016/B978-0-12-802447-8.00027-3.
28. Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys / R. C. Kessler et al. *Eur. J. Psychotraumatol*. 2017. Vol. 8 (5). P. 1353383. DOI: 10.1080/20008198.2017.1353383.
29. Steptoe A., Kivimäki M. Stress and Cardiovascular Diseases. *Nat. Rev. Cardiol*. 2012. Vol. 9 (6). P. 360–370. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.45.
30. Post-traumatic Stress Disorder / A. N. Merians et al. *Med. Clin. North. Am.* 2023. Vol. 107 (1). P. 85–99. DOI: 10.1016/j.mcna.2022.04.003.2023.
31. Prusinowska R., Śmigielski K. B. Composition, Biological Properties and Therapeutic Effects of Lavender. *Herba Polonica*. 2014. Vol. 60 (2). P. 56–66.
32. Richardson L. K., Frueh B. C., Acierno R. Prevalence estimates of combat-related post-traumatic stress disorder: critical review. *Australian New*

- Zealand Journal of Psychiatry*. 2010. Vol. 44 (1). P. 4–19. DOI: 10.3109/00048670903393597.
33. Steptoe A., Kivimäki M. Stress and Cardiovascular Disease. *An. Rev. Public Health*. 2013. Vol. 34. P. 337–354.
34. Trajkov I. Stress, trauma and post-traumatic stress disorder (PTSD). *Annual of the Faculty of Philosophy in Skopje*. 2023. Vol. 76 (1). P. 629–639. DOI: 10.37510/godzbo2376629t.
35. Волошенюк Т. В. Посттравматичний стресовий розлад у військовослужбовців та ветеранів війни. *Вісник фармації*. 2024. Т. 107, № 1. С. 131–135. DOI: 10.24959/nphj.24.134.