

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

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДИХ  
ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ З СУХИМИ ЕКСТРАКТАМИ ДЛЯ  
ЛІКУВАННЯ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ»**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи

Фм23(2,6з)-01а

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація  
освітньо-професійної програми Фармація

Вікторія МАТКІВСЬКА

**Керівник:** професор закладу вищої освіти кафедри  
промислової технології ліків та косметичних  
засобів, д.фарм.н., професор

Галина СЛІПЧЕНКО

**Рецензент:** професор закладу вищої освіти  
кафедри аптечної технології ліків, д.фарм.н.,  
професор

Світлана ЗУЙКІНА

## АНОТАЦІЯ

У роботі проведено дослідження сучасного асортименту лікарських препаратів для лікування поліневропатії та обґрунтовано доцільність застосування рослинних активних фармацевтичних інгредієнтів у складі твердих лікарських форм.

Здійснено вибір перспективних рослинних АФІ - сухих екстрактів куркуміну, чорниці та верби білої - з урахуванням їх фармакологічних властивостей і патогенетичних механізмів розвитку поліневропатії.

Обґрунтовано вибір допоміжних речовин і розроблено технологічну схему виробництва твердих желатинових капсул.

Загальний зміст роботи викладено на 41 сторінці і містить 11 таблиць та 5 рисунків.

*Ключові слова:* сухі екстракти, поліневропатія, капсули, допоміжні речовини.

## ANNOTATION

The study examined the current range of drugs for the treatment of polyneuropathy and justified the use of plant-based active pharmaceutical ingredients in solid dosage forms.

Promising plant-based API - dry extracts of curcumin, blueberry, and white willow - were selected based on their pharmacological properties and the pathogenetic mechanisms of polyneuropathy development.

The choice of excipients was justified, and a technological scheme for the production of solid gelatin capsules was developed.

The total content of the work is presented on 41 pages and contains 11 tables and 5 figures.

*Keywords:* dry extracts, polyneuropathy, capsules, excipients.

## ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ	7
1.1 Полінейропатія та її класифікація	7
1.2. Аналіз асортименту препаратів для лікування поліневропатії	10
1.3. Обґрунтування вибору рослинних активних фармацевтичних інгредієнтів для лікування поліневропатії	12
1.4. Переваги твердих желатинових капсул, як лікарської форми	14
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	15
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА. РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	17
2.1. Характеристика сухого екстракту куркуміну, чорниці та верби білої	17
2.2. Допоміжні речовини для створення капсул	18
2.3. Методи дослідження при виробництві капсул з сухими екстрактами	20
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	22
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОЛІНЕЙРОПАТІЙ	23
3.1. Вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей сухих екстрактів з метою створення твердих желатинових капсул	23
3.2. Підбір допоміжних речовин для приготування капсульної маси з сухими екстрактами	29
3.3. Підбір номеру капсул для капсульної маси	33
3.4. Технологічний процес отримання капсул та контроль якості	34
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	39
ВИСНОВКИ	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	42

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ЛЗ – лікарський засіб

ЛРС – лікарська рослинна сировина

ЛФ – лікарська форма

ДФУ – Державна Фармакопея України

## ВСТУП

**Актуальність.** Полінейропатія - поширене неврологічне ураження периферичних нервів, яке супроводжується болем, парестезіями, втратами чутливості та моторними порушеннями. У сучасній клінічній практиці значна частина випадків має хронічний або прогресуючий перебіг (діабетична, токсична, ідіопатична та ін.), та часто потребує комплексної, тривалої терапії.

Багато рослинних сполук (флавоноїди, фенольні кислоти, алкалоїди, глікозиди) мають експериментально підтвержені нейропротекторні та антиоксидантні властивості, що може уповільнити прогресування ураження нервів і зменшити симптоматику. Комбіновані препарати з рослинними екстрактами дозволяють поєднати кілька механізмів дії (зменшення оксидативного стресу, протизапальний ефект, відновлення мієліну, покращення мікроциркуляції), що важливо при мультифакторній етіології поліневропатії.

Таким чином, розробка твердих желатинних капсул з рослинними екстрактами для лікування поліневропатії є актуальною з погляду клінічної потреби, безпеки пацієнтів та технологічного здійснення.

**Мета дослідження.** Метою роботи є дослідження асортименту препаратів для лікування поліневропатії, вибір рослинних АФІ, вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей сухих екстрактів: куркуміну, чорниці та верби білої, обґрунтування допоміжних речовин та технології виробництва.

### **Завдання дослідження.**

Для виконання поставленої мети необхідно було провести наступні етапи:

- вивчити сучасний асортимент лікарських препаратів для лікування поліневропатії на фармацевтичному ринку;
- обґрунтувати вибір рослинних активних фармацевтичних інгредієнтів;
- дослідити фізико-хімічні властивості сухих екстрактів (розчинність,

вологість, сипучість, гігроскопічність);

- вивчити технологічні властивості, зокрема: кут природного укосу, насипну густину, плинність;
- розробити оптимальний склад твердих желатинових капсул.

**Об'єкти дослідження.** Рослинний екстракти: куркуміну, чорниці та верби білої, допоміжні речовини, готові капсули.

**Предмет дослідження.** Фізико-хімічні, технологічні властивості сухих рослинних екстрактів: куркуміну, чорниці та верби білої. Вибір допоміжних речовин і розробка технології отримання твердих желатинових капсул для лікування поліневропатії.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Результати роботи відображені в матеріалах V Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», 10-11 грудня 2025, м. Харків.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота традиційно має вступ, три розділа, загальні висновки, список використаної літератури та доповнень. Зміст роботи викладено на 41 сторінках основного тексту і містить 11 таблиць і 5 рисунків.

# РОЗДІЛ 1

## АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ

### 1.2 Полінейропатія та її класифікація

Полінейропатія є одним із найпоширеніших захворювань периферичної нервової системи, що характеризується дифузним, переважно симетричним ураженням периферичних нервів із порушенням їх чутливої, рухової та вегетативної функцій. Захворювання має прогресуючий перебіг і клінічно проявляється больовим синдромом, парестезіями, онімінням, м'язовою слабкістю, зниженням сухожильних рефлексів, трофічними та судинними розладами [7, 11].

У патогенезі полінейропатії провідну роль відіграють порушення метаболічних процесів у нервовій тканині, ішемічні ураження, оксидативний стрес, демієлінізація та аксональна дегенерація, а також запальні й аутоімунні механізми. Найчастіше патологічний процес розпочинається з дистальних відділів нижніх кінцівок із поступовим поширенням у проксимальному напрямку.

Залежно від етіології полінейропатії поділяють на діабетичні, токсичні (алкогольні, медикаментозні, пов'язані з дією важких металів), інфекційні, аутоімунні, спадкові, авітамінозні та ідіопатичні форми. За характером ураження нервового волокна розрізняють аксональні, демієлінізуючі та змішані поліневропатії. За клінічними проявами виділяють сенсорні, моторні, вегетативні та сенсорно-моторні форми, а за перебігом - гострі, підгострі та хронічні [11, 19].

Найбільш поширеною у клінічній практиці є хронічна сенсорно-моторна поліневропатія нижніх кінцівок, зокрема діабетичного походження.

Полінейропатія суттєво знижує якість життя пацієнтів, призводить до порушення працездатності, розвитку хронічного больового синдрому та інвалідизації.

Складність лікування зумовлена багатofакторністю патогенезу, що потребує застосування комплексної терапії, спрямованої на корекцію обміну речовин, зменшення оксидативного стресу, покращення мікроциркуляції та відновлення структури й функції нервових волокон [7, 10, 21, 22, 25, 29].

Саме це обґрунтовує актуальність пошуку та розробки нових ефективних і безпечних лікарських засобів, у тому числі на основі рослинної сировини.

Клінічні прояви полінейропатії зумовлені ураженням периферичних нервів і можуть включати такі симптоми:

- оніміння, відчуття «повзання мурашок», поколювання або біль у дистальних відділах кінцівок (кистях та стопах). Порушення чутливості зазвичай має симетричний характер і проявляється у вигляді «рукавичок» та «шкарпеток»;
- мерзлякуватість або печіння в кінцівках, порушення температурної чутливості;
- набряклість або атрофія дистальних відділів кінцівок;
- м'язова слабкість, млявість або парези;
- порушення трофіки шкіри та тканин кінцівок, що проявляється утворенням виразок і тріщин, які довго не загоюються, а також підвищеною сухістю шкіри;
- вегетативні розлади, зокрема тахікардія, ортостатична гіпотензія, еректильна дисфункція, підвищена пітливість;
- запаморочення, порушення координації рухів і рівноваги.

В таблиці 1.1. наведено основні типи полінейропатії та захворювання при яких вони виникають.

### Типи та прояви полінейропатії

Типи полінейропатій	Захворювання (стани), що спричинюють полінейропатії
1	2
Запальні, автоімунні полінейропатії	гострий полірадикуліт (синдром Гієна-Барре); хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія; полірадікулоневрит з ураженням черепних нервів; полірадикуліт з ураженням корінців кінського хвоста
Полінейропатії генетичного походження	спадкові рухові й сенсорні нейропатії; порфірії; первинний амілоїдоз
Метаболічні полінейропатії	діабетична полінейропатія (симетрична, переважно дистальна сенсорно-моторна; переважно проксимальна; мононейропатія; аміотрофія або мієлопатія); уремія; цироз; подагра; гіпотиреоз
Полінейропатії через недоїдання або неправильне харчування	веганство або сувора вегетаріанська дієта
Полінейропатії через дефіцит вітаміну В <sub>12</sub> та інші мальабсорбційні розлади	хронічний гастрит; стан після гастректомії; чутливість до глютену (ентеропатії, целиакія)
Полінейропатії через інфекційні захворювання	проказа; паротит; інфекційний мононуклеоз; тиф і паратиф; плямиста лихоманка; ВІЛ-інфекція; дифтерія; ботулізм; бореліоз; гепатит С
Полінейропатії при захворюваннях артерій	атеросклероз; ішемічна нейропатія; вузликосий періартеріт; інші колагенози

### 1.5. Аналіз асортименту препаратів для лікування поліневропатії

Сучасна фармакотерапія включає застосування синтетичних, комбінованих та рослинних лікарських засобів. З метою визначення перспектив розробки нового препарату було проведено аналіз асортименту засобів, представлених на фармацевтичному ринку України (табл.1.3.) [4, 8].

*Таблиця 1.3*

#### Асортимент лікарських препаратів синтетичного та комбінованого походження для лікування поліневропатії

№	Торгова назва	Діюча речовина	Фармакологічна дія	Лікарська форма
1	Тіогама	Альфа-ліпоєва кислота	Антиоксидантна, нейропротекторна	Таблетки, розчин
2	Берлітрон	Альфа-ліпоєва кислота	Поліпшення нервової провідності	Таблетки, інфузії
3	Мільгамма	Вітаміни В1, В6, В12	Нейротропна, аналгетична	Ампули, таблетки
4	Нейромультивіт	Вітаміни групи В	Відновлення нервової тканини	Таблетки
5	Габапентин	Габапентин	Знеболювальна, протисудомна	Капсули
6	Прегабалін	Прегабалін	Протибольова при нейропатії	Капсули
7	Актовегін	Гемодериват телячої крові	Метаболічна, ангіопротекторна	Таблетки, ін'єкції
8	Нейробіон	Вітаміни групи В	Нейрорегенеративн	Таблетки, ампули

Аналіз даних таблиці 1.3 свідчить, що основу сучасної фармакотерапії поліневропатії становлять препарати альфа-ліпоєвої кислоти, вітаміни групи В, нейрометаболічні та протисудомні засоби [11, 23, 27, 28]. Слід зазначити, що більшість синтетичних препаратів при тривалому застосуванні можуть викликати побічні реакції, що обмежує їх використання та обґрунтовує пошук більш безпечних. Далі розглянемо препарати на рослинній сировині (табл.1.4).

Таблиця 1.4

**Асортимент лікарських засобів рослинного походження для лікування поліневропатії**

№	Торгова назва	Діюча речовина	Фармакологічна дія	Лікарська форма
1	Мемоплант	Гінкго білоба	Поліпшення мікроциркуляції, нейрозахист	Таблетки
2	Білобіл	Гінкго білоба	Антиоксидантна, ангіопротекторна	Капсули
3	Куркумін	Куркума довга	Протизапальна, нейропротекторна	Капсули
4	Чорниця-форте	Чорниця звичайна	Ангіопротекторна, антидіабетична	Таблетки
5	Ашваганда	Withania somnifera	Адаптогенна, нейрорегенеративна	Капсули
6	Кінський каштан	Aesculus hippocastanum	Поліпшення кровообігу	Таблетки
	Верба біла	Salix alba	Протизапальна, аналгетична	Капсули
	Женьшень	Panax ginseng	Тонізуюча, нейростимулююча	Капсули

Проведений аналіз асортименту лікарських засобів рослинного походження показав, що вони представлені переважно у вигляді монокомпонентних препаратів або біологічно активних добавок та здебільшого використовуються як допоміжні засоби у складі комплексної терапії поліневропатії (в табл.1.2. наведена тільки частка цих препаратів) Водночас за фармакологічними властивостями рослинні екстракти володіють нейропротекторною, протизапальною, ангіопротекторною та антиоксидантною дією, що дозволяє розглядати їх як перспективну основу для створення комбінованих лікарських засобів, що підтверджує доцільність розробки нового комбінованого препарату у формі твердих желатинових капсул на основі сухих рослинних екстрактів куркуміну, чорниці та верби білої для комплексного лікування поліневропатії [8, 20, 24, 26, 30].

### **1.3 Обґрунтування вибору рослинних активних фармацевтичних інгредієнтів для лікування поліневропатії**

Сучасний стан виникнення поліневропатії свідчать, що розвиток захворювання зумовлено поєднанням оксидативного стресу, запальних процесів, порушення мікроциркуляції, дегенеративних змін нервових волокон та метаболічних розладів. У зв'язку з цим ефективна фармакотерапія повинна мати багатоконпонентний механізм дії та бути спрямованою одночасно на кілька патогенетичних ланок. Перспективним напрямом у цьому контексті є використання рослинних активних фармацевтичних інгредієнтів, які характеризуються комплексною фармакологічною активністю, високим профілем безпеки та можливістю тривалого застосування [5, 6].

Для розробки твердих желатинових капсул було обрано сухі екстракти: куркуміну, чорниці та верби білої, фармакологічні властивості яких відповідають основним вимогам до засобів для лікування поліневропатії. Куркумін є поліфенольною сполукою з вираженою антиоксидантною та

протизапальною активністю. Він здатний інгібувати утворення вільних радикалів, знижувати активність прозапальних цитокінів, зменшувати нейрозапалення та стимулювати процеси регенерації нервових клітин. Це зазначає його доцільність застосування при токсичних, запальних та діабетичних формах поліневропатії.

Сухий екстракт чорниці містить комплекс біологічно активних речовин, зокрема антоціани, флавоноїди та органічні кислоти, які мають виражену ангіопротекторну, антиоксидантну та гіпоглікемічну дію. Чорниця сприяє зміцненню капілярів, покращенню мікроциркуляції та трофіки нервових тканин, що має особливе значення при діабетичній поліневропатії. Крім того, зниження рівня глюкози в крові сприяє уповільненню прогресування нейродегенеративних змін.

Екстракт верби білої є природним джерелом саліцилатів та фенольних сполук, які забезпечують протизапальну, аналгетичну та жарознижувальну дію. Його застосування сприяє зменшенню больового синдрому, який є одним із провідних клінічних проявів поліневропатії, а також пригнічує запальні процеси в нервових волокнах. На відміну від синтетичних нестероїдних протизапальних засобів, екстракт верби білої характеризується м'якшою дією та кращою переносимістю при тривалому застосуванні.

Комбінація куркуміну, чорниці та верби білої у складі одного лікарського засобу дозволить реалізувати багатовекторний терапевтичний вплив, спрямований на ключові патогенетичні механізми розвитку поліневропатії, а саме: зменшення оксидативного стресу, пригнічення запалення, покращення мікроциркуляції та ослаблення больового синдрому. Такий підхід відповідає сучасним принципам комплексної терапії неврологічних захворювань.

Тому вибір зазначених рослинних сухих екстрактів є науково обґрунтованим і доцільним для створення нового комбінованого лікарського засобу у формі твердих желатинових капсул, призначеного для лікування поліневропатії [1, 2, 9].

#### 1.4. Переваги твердих желатинових капсул, як лікарської форми

Капсули посідають друге місце серед найпоширеніших лікарських форм. За прогнозами, до 2030 року обсяг світового ринку капсул може збільшитись до 5,2 млрд дол. США, що майже вдвічі перевищує показник 2020 року [15, 16, 18]. Розвиток інноваційних технологій дозволяє розробляти більш вдосконалені препарати та поширювати цю ланку. Ми спробували провести аналіз та порівняти переваги твердих капсул з таблетками (оцінювали за декількома критеріями). Отримані результати наведено в табл.1.4.)

Таблиця 1.4

#### Критерії оцінювання та порівняння твердих капсул і таблеток, виготовлених з рослинною сировиною

Критерій порівняння	Тверді капсули	Таблетки
1	2	3
Технологія виробництва	Просте капсулювання порошків і сухих екстрактів, без грануляції та з використанням грануляції	Переважно потребують грануляції, пресування
Вплив механічного тиску	Відсутній, що запобігає руйнуванню БАР	Високий тиск може призводити до деградації БАР
Збереження біологічно активних речовин	Щадний режим отримання	Можлива часткова втрата активності під час пресування
Кількість допоміжних речовин	Мінімальна	Значна (зв'язувальні, дезінтегранти, ковзні)

1	2	3
Ризик взаємодії БАР з допоміжними речовинами	Низький	Високий
Час розпадання і вивільнення	Швидкий і прогнозований	Залежить від сили пресування та складу
Біодоступність	Вища для рослинних екстрактів	Може бути нижчою
Маскування смаку і запаху	Повне	Часткове або відсутнє
Зручність застосування	Легше ковтати, кращий комплаєнс	Можливі труднощі ковтання
Стабільність при зберіганні	Вища за умови належного пакування	Нижча через пористу структуру таблетки
Гнучкість дозування	Висока	Обмежена
Тривалість розробки	Коротша	Довша

Аналіз двох твердих лікарських форм показує, що за технологією виготовлення капсули з рослинної сировини є простішими у виробництві, оскільки потребують меншу кількість технологічних стадій і не мають етапу пресування. Капсули мають швидкий час розпадання та кращу біодоступність. Невелика кількість допоміжних речовин у складі капсул знижує ризик фізико-хімічних взаємодій з компонентами рослинної сировини. Препарати в капсулах дозволяють маскувати смак та запах, а також зручні при ковтанні (підвищують комплаєнс пацієнтів) [12, 13, 17].

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. За літературним аналізом встановлено, що полінейропатія є поширеним захворюванням периферичної нервової системи з

багатофакторним патогенезом і різноманітними клінічними проявами, що суттєво знижують якість життя пацієнтів. Аналіз сучасної фармакотерапії показав домінування синтетичних і комбінованих препаратів, тривале застосування яких може супроводжуватися побічними реакціями, тоді як засоби рослинного походження представлені обмежено та переважно в якості профілактичних.

2. Рослинні екстракти куркуміну, чорниці та верби білої мають науково обґрунтовані нейропротекторні, антиоксидантні, протизапальні, ангіопротекторні та анагетичні властивості, що дозволяє впливати на ключові патогенетичні механізми розвитку полінейропатії. Їх комбінація забезпечує комплексний терапевтичний ефект.

3. Тверді желатинові капсули є раціональною лікарською формою для препаратів на основі рослинної сировини, оскільки забезпечують збереження біологічно активних речовин, кращу біодоступність і високий комплаєнс. Тому розробка комбінованого препарату у формі твердих желатинових капсул для лікування полінейропатії є доцільною та перспективною.

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА**  
**РОЗДІЛ 2**  
**ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**2.1. Характеристика сухого екстракту куркуміну, чорниці та верби білої**

В якості діючих речовин обрано сухі екстракти: куркуміну, чорниці та верби білої [14]. Основні фізико-хімічні властивості екстрактів наведено в табл.2.1.

*Таблиця 2.1*

**Властивості сухих екстрактів**

Показник	Опис
1	2
<i>сухий екстракт куркуміну</i>	
Зовнішній вигляд	Дрібнодисперсний порошок жовто-оранжевого кольору
Запах	Слабкий, специфічний
Смак	Гіркуватий
Розчинність	Практично нерозчинний у воді, розчинний у спирті, ацетоні, ДМСО
Вологість	Не гігроскопічний
Температурна стабільність	Стабільний при кімнатній температурі, термолабільний при нагріванні
<i>сухий екстракт чорниці</i>	
Зовнішній вигляд	Порошок темно-фіолетового або синьо-чорного кольору
Запах	Слабкий, фруктовий
Смак	Кисло-солодкий, злегка терпкий

1	2
Розчинність	Добре розчинний у воді, частково - у спирті
Вологість	Не гігроскопічний
Температурна стабільність	Стабільний при помірних температурах
<i>сухий екстракт верби білої</i>	
Зовнішній вигляд	Порошок світло-коричневого або жовтуватого кольору
Запах	Слабкий, деревний
Смак	Гіркий
Розчинність	Помірно розчинний у воді, добре - у спирті
Гігроскопічність	Низька–помірна
Температурна стабільність	Стабільний при кімнатній температурі

Для створення твердих желатинових капсул із сухими рослинними екстрактами куркуміну, чорниці та верби білої було обрано допоміжні речовини, що забезпечують належні фізико-хімічні та технологічні властивості суміші, стабільність активних компонентів та ефективне вивільнення біологічно активних речовин.

## 2.2. Допоміжні речовини для створення капсул

Для створення складу капсул використовували наступні групи речовин:

*Наповнювачі* (МКЦ, лактоза, крохмаль) - забезпечують однорідність дозування, покращують плинність і об'ємну щільність порошкової маси, сприяють покращенню технологічних властивостей суміші.

*Дезінтегранти* (натрій кроскармелоза) забезпечують швидкому розпаданню капсул та повному вивільненню активних речовин у шлунково-кишковому тракті.

*Ковзні та змащувальні* речовини (кремнію діоксид, магнію стеарат) запобігають злежуванню та прилипанню до обладнання під час капсулювання.

*Антиоксиданти* (аскорбінова кислота) захищають чутливі компоненти, такі як куркумін і антоціани чорниці, від окислення.

*Вологорегулятори* (кальцію фосфат) підвищують стабільність суміші, особливо у вологих умовах.

В таблиці 2.2. наведено представники кожної групи допоміжної речовини.

Таблиця 2.2

### Короткий опис допоміжних речовин

Допоміжна речовина	Функція	Короткий опис
1	2	3
Кремнію діоксид колоїдний	Ковзна речовина	Голубувато-білий порошок без запаху та смаку; покращує плинність і запобігає злежуванню суміші
Крохмаль картопляний	Наповнювач	Білий або жовтувато-білий порошок; набухає гарно у воді, утворює капіляри
Лактоза моногідрат	Наповнювач	Отримують з цукру-сирцю або молочної сироватки; забезпечує рівномірність дозування, покращує плинність
Натрій кроскармелоза	Дезінтегрант	Зшитий полімер натрію карбоксиметилцелюлози; забезпечує швидкому розпаданню капсул; концентрація 10–25%

1	2	3
Магнію стеарат	Змазувальна речовина	Білий порошок, практично нерозчинний у воді; знижує тертя при капсулюванні та таблетуванні
Аскорбінова кислота	Антиоксидант	Безбарвні або білуваті кристали; захищає чутливі активні компоненти від окиснення
Кальцію фосфат безводний	Коректор вологості / наповнювач	Білий порошок, практично нерозчинний у воді; стабілізує суміш, зменшує вплив вологи
Мальтодекстрин	Наповнювач / стабілізатор	Білий порошок, розчинний у воді; покращує текучість та стабільність порошкової маси
Стеаринова кислота	Змащувальна речовина	Білий або кремовий порошок, практично нерозчинний у воді; зменшує тертя під час капсулювання
Целюлоза мікрокристалічна (МСС)	Наповнювач	Білий порошок, практично нерозчинний у воді; покращує плинність і стабільність капсульної маси

### 2.3. Методи дослідження при виробництві капсул з сухими екстрактами

Фармакотехнологічні характеристики порошоків та сумішей для капсул вивчали за такими методами [3] (табл.2.3.):

Таблиця 2.3

## Методи досліджень та їх характеристика

Метод	Мета проведення	Опис проведення та параметри
Дисперсійність порошків	Оцінка розміру частинок та фракційного складу	Визначають середній розмір частинок та розподіл за фракціями.
Плинність порошків	Характеристика здатності порошку текти	100 г порошку поміщали в лійку (діаметр 12 мм) з вібропристроєм; вмикали вібрацію; фіксували час повного витікання. Результат у секундах.
Насипний об'єм та насипна густина	Оцінка об'єму, густини та здатності до усадки	100 г порошку засипали у сухий циліндр; струшували 10, 500, 1250 разів; фіксували об'єми $V_0$ , $V_{1250}$ ; розраховували густину та здатність до усадки.
Вологовміст	Визначення вологовмісту у порошку	Сушіння на експрес-вологомірі (0,2 г наважки); визначали масу до і після сушіння; розраховували % вологи: $W = (G_0 - G_s)/G_0 \times 100\%$ .
Кут природного скосу	Непряма характеристика плинності	50 г порошку засипали у лійку приладу ВП-12А; вимірювали кут конуса на поверхні.
Пресованість порошку	Оцінка здатності частинок до зчеплення	0,3 г порошку пресували на гідравлічному пресі (120 МПа), формували запресовку діаметром 9 мм; визначали стійкість до роздавлювання отриманої пресовки.

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Для виробництва твердих капсул обрано сухі екстракти куркуміну, чорниці та верби білої, які мають специфічні фізико-хімічні властивості (колір, запах, смак, розчинність, стабільність).

2. Вивчено асортимент допоміжних речовин (наповнювачі, дезінтегранти, ковзні, антиоксиданти, стабілізатори), які забезпечують плинність, однорідність, стабільність суміші та ефективне вивільнення активних компонентів.

3. Розглянуто методи які використовують для оцінки фармако-технологічних характеристик порошків: плинність, дисперсність, насипний об'єм, кут природного скосу, вологовміст і стійкість запресовки.

## РОЗДІЛ 3

### РОЗРОБКА СКЛАДУ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОЛІНЕЙРОПАТІЙ

На сьогодні особливе значення надається застосуванню лікарських засобів у раціональних лікарських формах. Серед них особливу увагу приділяють твердим желатиновим капсулам, які відзначаються високою біодоступністю та простотою технологічного виготовлення.

Желатинові капсули швидко набухають, розчиняються і всмоктуються у шлунково-кишковому тракті, а також дозволяють приховувати неприємний смак, запах і колір діючих речовин, що підвищує естетичність та комплаєнс пацієнтів.

Для досягнення оптимальних характеристик капсульних мас важливо правильно визначити співвідношення діючих і допоміжних речовин, забезпечити однорідність суміші, текучість, стабільність і ефективне вивільнення діючих компонентів у шлунково-кишковому тракті, що гарантує високу якість готової лікарської форми та її фармакологічну ефективність.

#### **3.1. Вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей сухих екстрактів з метою створення твердих желатинових капсул**

З метою розробки твердих желатинових капсул та встановлення оптимальних кількісних показників складу, а також технологічних параметрів і режимів виготовлення, було досліджено основні фармако-технологічні та фізико-хімічні властивості сухих екстрактів: куркуміну, чорниці та верби білої, зокрема їх кристалографічні характеристики.

Кристалографічні особливості сухих екстрактів вивчали методом мікроскопії: для цього невелику кількість порошку екстракту наносили на

предметне скло, додавали розчин в якому не розчинний екстракт та досліджували під мікроскопом (рис.31-3.3).

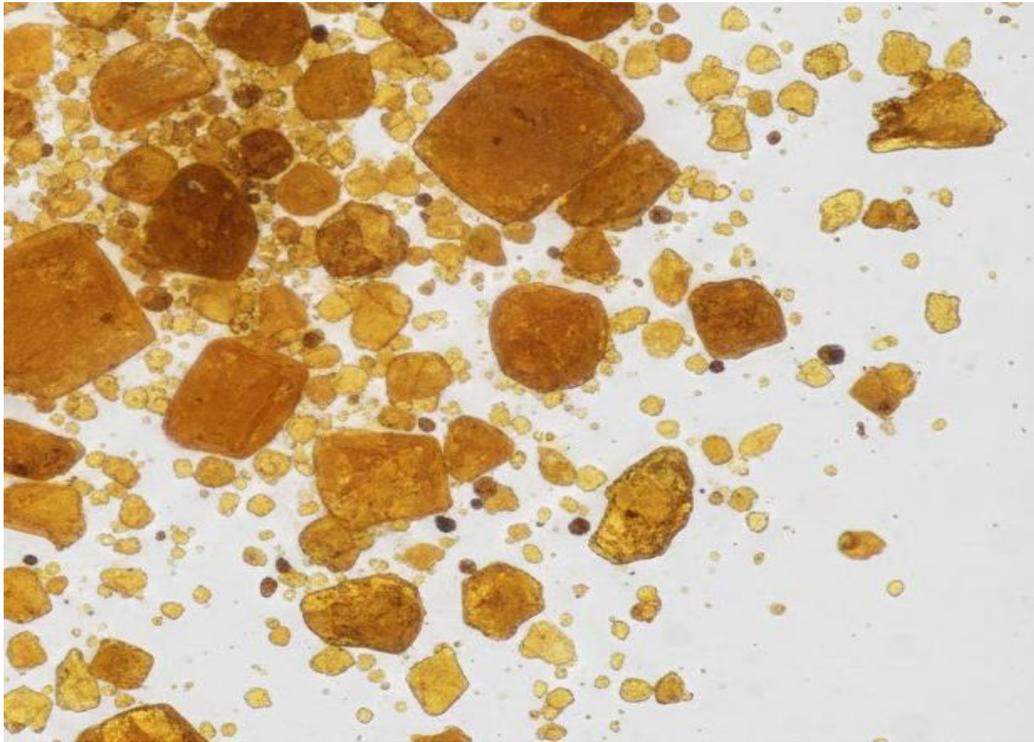


Рис. 3.1. Мікрофотознімок порошку сухого екстракту куркуми (збільшення у 200 разів)

Має яскраво-жовті або насичено-помаранчеві частинки з розміром від 40 до 70 мкм. Дрібна фракція за розміром від 1 до 10 мкм. Частки мають чітку кристалічну структуру з прямокутною або ромбоподібною формою, а менші, аморфні (неправильні).

На наступному рис. 3.2. зображено сухий екстракт верби білої, світло-бежевого кольору. Мають розмір від 50 до 80 мкм. Частинки розподілені нерівномірно, утворюючи скупчення (агломерати).

На рис. 3.3. зображено сухий екстракт плодів чорниці. Він являє собою суміш аморфних та кристалічних частинок різного розміру (від 10 до 100 мкм). Чітко вираженої кристалічної форми не спостерігається, що характерно для аморфних або частково кристалізованих рослинних екстрактів.

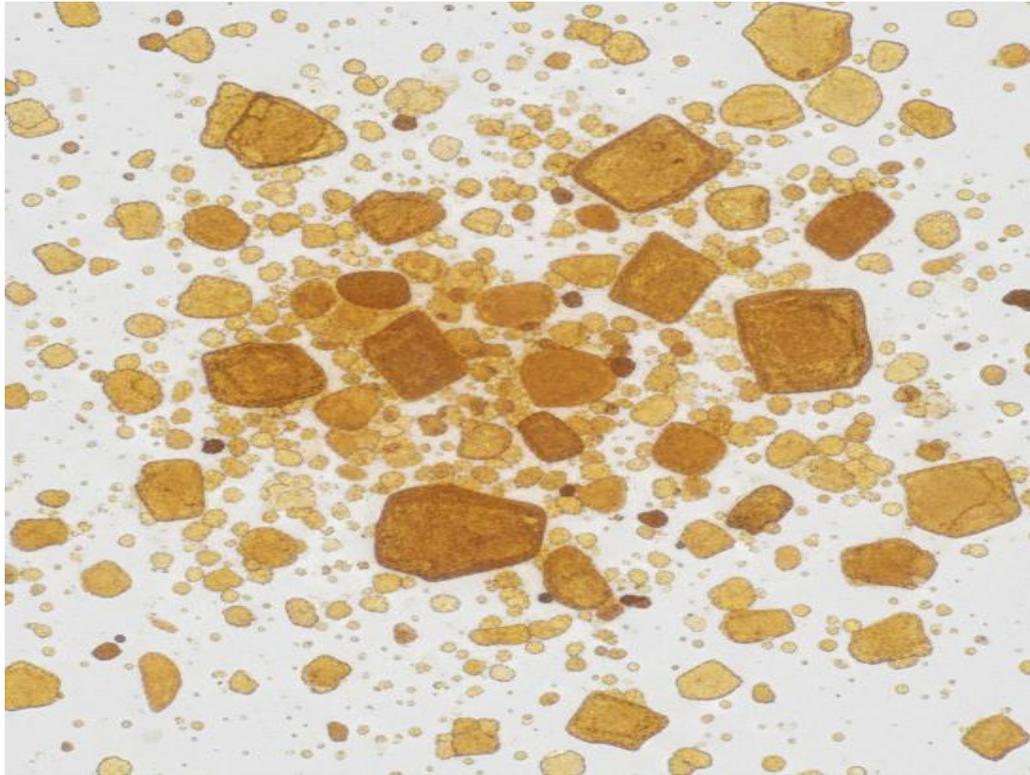


Рис. 3.2. Мікрофотознімок порошку сухого екстракту верби білої (збільшення у 150 разів)



Рис. 3.3. Мікрофотознімок порошку сухого чорниці (збільшення у 200 разів)

При виробництві капсул на основі наведених екстрактів можна спрогнозувати наступне: через значну частку дрібної фракції та полідисперсність порошків існує високий ризик нестабільного дозування, оскільки порошок може налипати на стінки дозувальних дисків або шнеків капсульних машин. Виражена кристалічна структура більших часток забезпечує певний каркас, але для досягнення необхідної насипної щільності та запобігання комкуванню (особливо для гігроскопічних екстрактів чорниці та верби) необхідно вводити ковзні речовини, такі як колоїдний діоксид кремнію або стеарат магнію. Крім того, оскільки кристали гідрофобних сполук (куркуми) можуть мати уповільнене вивільнення всередині капсули, необхідне додавання дезінтегрантів, які сприятимуть швидкому розпаданню капсульної маси в шлунковому соку та забезпечать повну біодоступність активних речовин. Для повноти отримання більш розгорнутих результатів та подальших дій, нами проведено вивчення фармакотехнологічних та фізико-хімічних властивостей, таких, як: пресуємість, текучість, об'єм до усадки та після, насипна густина до та після ущільнення, вміст вологи та ін. Визначення проводили за методиками, наведеними у розділі 2. Результати наведено у табл. 3. 1.

Таблиця 3.1

### Фармакотехнологічні властивості сухих екстрактів

Параметр досліджень	Одиниця вимірювання	Результат досліджень
1	2	3
сухий екстракт куркуми		
Об'єм до усадки, $V_0$	мл	67,21±0,23
Об'єм після усадки, $V_{500}$	мл	42,36±0,11
Насипна густина до усадки, $m/V_0$	г/мл	0,53±0,03
Насипна густина після усадки, $m/V_{1250}$	г/мл	1,12±0,04

1	2	3
Пресуємість	Н	67,2±1,3
Текучість	с/100 г	57,25±1,54
Вологовміст	%	2,27±0,02
сухий екстракт верби білої		
Об'єм до усадки, $V_0$	мл	57,25±0,14
Об'єм після усадки, $V_{500}$	мл	62,36±0,12
Насипна густина до усадки, $m/V_0$	г/мл	0,61±0,02
Насипна густина після усадки, $m/V_{1250}$	г/мл	1,24±0,04
Пресуємість	Н	47,2±0,25
Текучість	с/100 г	52,25±1,14
Вологовміст	%	2,37±0,01
сухий екстракт чорниці		
Об'єм до усадки, $V_0$	мл	87,25±0,24
Об'єм після усадки, $V_{500}$	мл	92,16±0,11
Насипна густина до усадки, $m/V_0$	г/мл	0,73±0,02
Насипна густина після усадки, $m/V_{1250}$	г/мл	1,12±0,04
Пресуємість	Н	67,2±1,2
Текучість	с/100 г	67,25±1,04
Вологовміст	%	2,15±0,02

Отримані результати свідчать, що сухий екстракт куркуми мав показники зменшенням об'єму після усадки з  $67,21\pm 0,23$  мл до  $42,36\pm 0,11$  мл, що обґрунтовує збільшення насипної густини з  $0,53\pm 0,03$  г/мл до  $1,12\pm 0,04$  г/мл. Такі дані свідчать про значну здатність порошку до ущільнення. Показник пресуємісті становив  $67,2\pm 1,3$  Н, що вказує на гарні властивості до спресовуємісті. Текучість можна оцінити як задовільну, а вологовміст

підтверджує стабільність екстракту та відсутність ризику до значного злипання частинок.

Аналізуючи отримані показники сухого екстракту верби білої об'єм до усадки та після усадки та насипну густину можна зробити висновок про зміну структури порошку під час механічного впливу. Пресуємість екстракту була дещо нижчою, порівняно з іншими зразками, проте залишалася у межах, прийнятних для отримання твердих лікарських форм. Показник текучості характеризує, що екстракт має задовільну текучість, а вологовміст відповідає нормативним вимогам, які висуваються до сухих екстрактів.

Сухий екстракт чорниці мав показники найбільші за об'ємом до усадки ( $87,25 \pm 0,24$  мл) та після усадки ( $92,16 \pm 0,11$  мл), а також відносно високу насипну густину до усадки ( $0,73 \pm 0,02$  г/мл), яка після ущільнення зростала до  $1,12 \pm 0,04$  г/мл. Пресуємість екстракту була на рівні екстракту куркуми. Але слід зазначити, що текучість була найгіршою серед досліджуваних зразків що може потребувати корекції складу допоміжними речовинами. Вологовміст мав задовільні показники.

Отже, всі досліджувані сухі екстракти характеризуються низьким вологовмістом, достатньою насипною густиною після усадки та прийнятними показниками пресуємісті, що підтверджує їх перспективність для використання у технології твердих лікарських форм, зокрема капсул.

З метою розробки складу твердих желатинових капсул до складу було введено наступні речовини: мікрокристалічна целюлоза (МСС 101) для забезпечення стабільності суміші та рівномірного наповнення капсул; лактозу моногідрат для покращення текучості; прежелатинізований крохмаль покращує розпадання вмісту капсули; кроскармелоза натрію, як речовину для покращення розпадання та підвищення біодоступності АФІ; аеросил та магнію стеарат як антифрикційні речовини. Кількість АФІ вводили за літературними даними (інформацією, яку наведено в наукових публікаціях та довідниках). Так до складу було обрано сухий екстракт куркуми та верби білої по 150 мг та 100 мг сухого екстракту чорниці.

### 3.2. Підбір допоміжних речовин для приготування капсульної маси з сухими екстрактами

З урахуванням фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей сухих екстрактів було створено чотири експериментальні склади капсульної маси, які відрізнялися якісним та кількісним складом допоміжних речовин з метою регулювання текучості, пресуємості та розпадання. Отримані склади наведено в табл.3.2.

Таблиця 3.2

#### Склад експериментальних зразків

Компонент	Функція	Склад №1	Склад №2	Склад №3	Склад №4
Сухий екстракт куркуми	діюча речовина	150 мг	150 мг	150 мг	150 мг
Сухий екстракт верби білої	діюча речовина	150 мг	150 мг	150 мг	150 мг
Сухий екстракт чорниці	діюча речовина	100 мг	100 мг	100 мг	100 мг
Мікрокристалічна целюлоза (МСС 101)	наповнювач	60 мг	35 мг	35 мг	35 мг
Лактоза моногідрат	наповнювач	—	30 мг	—	—
Крохмаль прежелатинізований	дезінтегрант	—	—	30 мг	-
Кроскармелоза натрію	дезінтегрант	—	—	-	30 мг
Колоїдний діоксид кремнію (аеросил)	антифрикційна речовина	5 мг	5 мг	-	-
Магнію стеарат	антифрикційна речовина	5 мг	-	5мг	5 мг
Разом		470 мг	470 мг	470 мг	470 мг

Наступним кроком необхідно було вивчити фармакотехнологічні властивості кожного складу. Отримані результати наведено в табл.3.3.

Таблиця 3.3

**Фармакотехнологічні показники експериментальних складів  
капсульних мас**

Показник	Одиниці вимірювання	Вимоги ДФУ	Склад №1	Склад №2	Склад №3	Склад №4
Текучість	с/100 г	$\leq 60$	48,2 ± 1,6	34,8 ± 1,4	41,6 ± 1,8	44,9 ± 1,7
Кут природного скосу	°	$\leq 40$	36,1 ± 1,1	29,8 ± 0,9	33,7 ± 1,0	35,4 ± 1,2
Насипна густина	г/мл	$\geq 0,40$	0,67 ± 0,03	0,73 ± 0,02	0,65 ± 0,03	0,66 ± 0,03
Пресуємість	Н	$\geq 40$	61,8 ± 2,3	53,1 ± 2,0	56,2 ± 2,1	55,4 ± 2,2
Вологовміст	%	$\leq 5,0$	2,46 ± 0,11	2,69 ± 0,13	2,82 ± 0,12	2,75 ± 0,14
Час розпадання капсул	хв	$\leq 30$	13,6 ± 1,0	11,4 ± 0,9	7,8 ± 0,8	5,9 ± 0,6
Однорідність маси	% відхилення	$\pm 7,5$	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає

Примітка: n=5, P=95%

Склад №1 містить мінімальну кількість допоміжних речовин. Наявність мікрокристалічної целюлози у кількості 60 мг забезпечує однорідність

порошкової суміші з достатньою насипною густиною. Введення аеросилу та магнію стеарату сприяє зниженню тертя мвж часточками та покращенню текучості даної капсульної маси. За фармакотехнологічними показниками склад характеризується задовільною текучістю та кутом природного укосу, достатньою пресуємістю, але час розпадання знаходиться майже на межі і при щільнішій підпресовці може не відповідати вимогам ДФУ для твердих желатинових капсул.

Склад №2 відрізняється частковою заміною мікрокристалічної целюлози на лактозу моногідрат, що позитивно впливає на текучість суміші. Лактоза, завдяки кристалічній структурі та низькому коефіцієнту тертя, сприяє зменшенню кута природного скосу та покращенню однорідності капсульної маси. За фармакотехнологічними характеристиками цей склад демонструє кращі показники текучості серед досліджуваних зразків, що робить його перспективним для промислового капсулювання. Водночас відсутність дезінтегрантів зумовлює час розпадання капсул.

У складі №3 для покращення розпадання використано прежелатинізований крохмаль у кількості 30 мг. Ця речовина поєднує властивості наповнювача та дезінтегранта, забезпечуючи набухання частинок і прискорення руйнування капсульної маси у водному середовищі.

Фармако-технологічні показники складу №3 мають задовільну текучість та пресуємість. Час розпадання капсул є меншим порівняно зі складами №1 і №2, що свідчить про позитивний вплив крохмалю на розпадання.

Склад №4 містить кроскармелозу натрію як супердезінтегрант, що забезпечує інтенсивному капілярному змочуванню та швидкому набухання капсульної маси. Це зумовлює найбільш короткий час розпадання серед усіх досліджуваних складів.

Незважаючи на відсутність аеросилу, введення магнію стеарату дозволяє зберегти прийнятний рівень текучості та забезпечити стабільність процесу капсулювання. Пресуємість капсульної маси залишається

достатньою для однорідності заповнення капсул. Проведені дослідження дали змогу визначити, що саме склад №4 має кращі результати. Остаточний склад наведено нижче.

Компонент	Кількість на 1 капсулу, мг	% від загальної маси капсули
Сухий екстракт куркуми	150	31,9 %
Сухий екстракт верби білої	150	31,9 %
Сухий екстракт чорниці	100	21,3 %
Мікрокристалічна целюлоза (МСС 101)	35	7,4 %
Кроскармелоза натрію	30	6,4 %
Магнію стеарат	5	1,1 %
Разом	470	100 %

Нами також вивчено вологопоглинання капсульної маси. Дослідження проведені при відносній вологості повітря 45 і 75 %, які наведено на рис. 3.4.

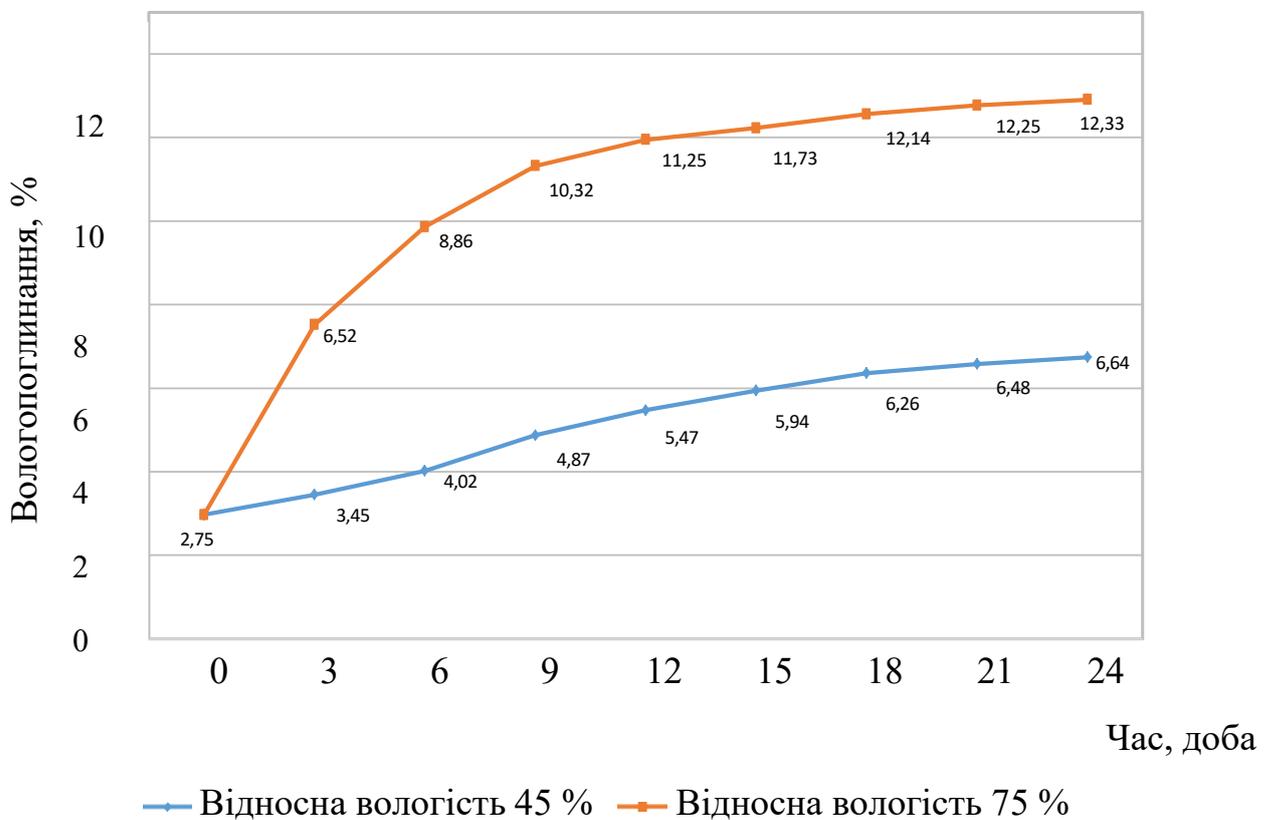


Рис. 3. 4. Вплив відносної вологи повітря на вологопоглинання капсульної маси

Дослідження показали, що капсульна маса здатна підвищувати вологовміст за добу на 7% та на 12,93% при 45% та 75% відносній вологості повітря відповідно. Тому слід проводити капсулювання зразу після приготування капсульної маси в перші 6-9 годин.

### 3.3. Підбір номеру капсул для капсульної маси

Для твердої желатинової капсули стандартні об'єми та орієнтовна маса наповнення для рослинних капсульних сумішей (насипна щільність від 0,5–0,7 г/мл) приблизно такі:

Номер капсули	Об'єм капсули (мл)	Орієнтовна маса (мг)
000	1,37	900–1200
00	0,95	600–800
0	0,68	400–600
1	0,50	300–500
2	0,37	200–350
3	0,30	150–250
4	0,21	100–150
5	0,13	50–100

Щільність нашої капсульної маси: 0,675 г/мл (67,5 % від 1 г/мл).

Маса, яку треба помістити в капсулу: 470 мг = 0,47 г    Формула для розрахунку об'єму:

$$V = \frac{m}{\rho}$$

$$V = \frac{0,47 \text{ г}}{0,675 \text{ г/мл}} \approx 0,696 \text{ мл}$$

Із розрахунків бачимо, що більше підходить капсула з номером «00».

### 3.4. Технологічний процес отримання капсул та контроль якості

Виробництво капсул здійснюється з дотриманням санітарно-гігієнічних вимог, спрямованих на запобігання мікробному забрудненню сировини, напівпродуктів і готової продукції. Для цього проводиться комплексна санітарна підготовка виробництва, що охоплює підготовку приміщень, технологічного обладнання та персоналу до роботи, відповідно до вимог, викладених у Досьє виробничої ділянки капсульованих лікарських форм кожного фармацевтичного підприємства. Технологічну схему наведено на рис. 3.5.



Рис. 3.5 Технологічна схема промислового виробництва капсул з сухими екстрактами

Речовини, що надходять на стадію підготовки сировини, підлягають обов'язковому вхідному контролю якості та повинні супроводжуватися повним комплектом документації, що підтверджує їх відповідність вимогам чинної нормативно-технічної документації. Кожна серія сировини повинна мати аналітичний паспорт відповідно до вимог НТД та відповідати нормам мікробіологічної чистоти. Маркування сировинних матеріалів містить інформацію про підприємство-виробника, номер серії (партії), дату виготовлення, термін придатності та умови зберігання.

Формування серії лікарського засобу здійснюється залежно від місткості змішувального обладнання. Компоненти лікарської форми відважують на аналітичних терезах відповідно до затвердженого складу та піддають просіюванню з метою забезпечення однорідності гранулометричного складу і видалення можливих механічних домішок. Магнію стеарат просіюють крізь сито № 250 з розміром отворів ( $250 \pm 10$ ) мкм, тоді як сухі рослинні екстракти, натрію кроскармелозу та мікросталічну целюлозу - крізь сито № 500 з розміром отворів ( $500 \pm 18$ ) мкм.

Змішування здійснюють у змішувачі періодичної дії (типу V-подібного або барабанного), що забезпечує інтенсивне перемішування порошкоподібних матеріалів без порушення їх фізико-хімічних властивостей. Завантаження компонентів у змішувач проводять поетапно. Спочатку вводять основну масу наповнювача (мікросталічну целюлозу), після чого додають сухі рослинні екстракти. Далі послідовно вводять дезінтегранти (натрію кроскармелозу) та, на завершальному етапі магнію стеарат.

Тривалість процесу змішування становить ( $10 \pm 2$ ) хв, що було встановлено експериментальними дослідженнями. Менший час змішування призводив до недостатньої однорідності суміші, тоді як надмірне перемішування могло спричинити сегрегацію частинок або зміну насипної щільності капсульної маси. Оптимальні параметри змішування забезпечували формування однорідної порошкової суміші з добрими сипкими властивостями.

Під час змішування контролювали рівномірність розподілу компонентів, що оцінювали шляхом відбору проб із різних зон змішувача та подальшого визначення маси та за потреби, вмісту діючих речовин. Однорідність капсульної маси також підтверджувалася результатами випробувань на однорідність маси вмісту капсул після наповнення.

Отримана капсульна маса характеризувалася однорідною порошкоподібною консистенцією, відсутністю агломератів, стабільною

Наповнення твердих желатинових капсул є завершальною стадією лікарського засобу, на якій забезпечується точність дозування, однорідність вмісту та цілісність оболонки капсул. Якість виконання цієї операції безпосередньо впливає на відповідність готового лікарського засобу фармакопейним вимогам і стабільність його показників якості.

Для наповнення використовували тверді желатинові капсули № 00, які попередньо піддавали візуальному контролю з метою відбракування дефектних одиниць (з тріщинами, деформаціями, порушенням цілісності оболонки). Перед початком процесу капсули витримували в умовах контрольованої температури та відносної вологості для запобігання ламкості або надмірній еластичності желатинової оболонки.

Наповнення капсул здійснювали на машині для наповнення капсул типу «ZANASI-75», яка працює за принципом дозування порошкоподібною маси з формуванням щільного шару в корпусі капсули. Капсули автоматично розділялися на корпус і кришечку, після чого корпус фіксувався у матриці дозувального вузла.

Капсульну масу подавали до бункера машини, звідки вона надходила у дозувальну зону. Формування дози відбувалося шляхом багаторазового ущільнення порошку спеціальними штоками, що забезпечувало рівномірне заповнення корпусу капсули та стабільну масу вмісту. Параметри ущільнення підбирали експериментально з урахуванням насипної щільності та сипких властивостей капсульної маси до текучості.

Процес наповнення здійснювали до отримання капсул із масою вмісту ( $0,47 \pm 0,015$ ) г. Точність дозування контролювали шляхом періодичного відбору проб капсул у процесі виробництва з подальшим зважуванням і порівнянням із заданими значеннями. У разі виявлення відхилень проводили коригування параметрів дозування.

Після завершення операції наповнення капсули піддавали автоматичному або ручному з'єднанню корпусу з кришечкою з формуванням герметичного замка. Надалі капсули проходили стадію знепилення з метою видалення залишків порошку з поверхні оболонки, що покращувало зовнішній вигляд і споживчі властивості готового лікарського засобу.

Заповнені та знепилені капсули повторно перевіряли на цілісність оболонки, правильність з'єднання частин капсули та відсутність механічних дефектів. Після завершення контролю капсули збирали у відповідні ємності та направляли на подальші стадії фасування, пакування та маркування готової продукції.

Фасування капсул здійснюють у контурну чарункову упаковку (блістери) відповідно до вимог ГСТ 64-074-91 по 10 шт. Для виготовлення упаковки використовують полівінілхлоридну плівку марки ЕП-73 згідно з ДЕСТ 25250-88 або матеріали імпортного виробництва, а також алюмінієву лаковану друковану фольгу відповідно до ДЕСТ 745-79 або ТУ 48-21-270-94. Процес фасування здійснюють на блістерній машині з дотриманням встановлених технологічних параметрів.

Результати дослідження показників якості твердих желатинових капсул наведені в табл. 3.4.

Візуальна оцінка зовнішнього вигляду показала, що капсули мали правильну геометричну форму, гладку поверхню та не містили механічних пошкоджень або сторонніх включень, що свідчить про належну якість технологічного процесу наповнення та знепилення.

## Показники якості отриманих твердих желатинових капсул

Показник якості	Метод дослідження	Нормативні вимоги (ДФУ)	Отримані результати
Зовнішній вигляд	Візуальний контроль	Капсули правильної форми, без тріщин, деформацій і сторонніх включень	Відповідає
Середня маса капсул	Зважування 20 капсул	Відповідно до НТД	0,47 г
Однорідність маси	Індивідуальне зважування	Відхилення у межах ДФУ	Відповідає
Цілісність оболонки	Візуальний контроль	Відсутність пошкоджень	Відповідає
Час розпадання	Прилад для визначення розпадання, $(37 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$	Не більше 30 хв	$\leq 15$ хв
Вміст вологи	Висушування до постійної маси	У межах НТД	Відповідає
Мікробіологічна чистота	Метод ДФУ	Відповідає вимогам для нестерильних ЛФ	Відповідає

Середня маса вмісту капсул становила 0,47 г (масу вмісту капсул визначали шляхом індивідуального зважування 20 капсул із подальшим розрахунком середнього значення, при цьому показник однорідності маси відповідав фармакопейним вимогам, що підтверджує точність дозування та рівномірність розподілу компонентів у капсульній масі.

Дослідження цілісності оболонки свідчило про її достатню механічну міцність, оскільки під час технологічних операцій фасування та пакування пошкоджень капсул не спостерігалось.

Час розпадання капсул у водному середовищі при температурі ( $37 \pm 0,5$ ) °C не перевищував 15 хв, що свідчить про належні біофармацевтичні властивості розробленої лікарської форми.

Показники вмісту вологи та мікробіологічної чистоти відповідали нормативним вимогам, що підтверджує стабільність капсул і дотримання санітарно-гігієнічних умов виробництва.

Результати проведених досліджень доводять, що розроблені тверді желатинові капсули № 00 з масою вмісту 0,47 г, які містять сухі екстракти повністю відповідають вимогам ДФУ.

### ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Досліджено кристалографічні характеристики сухих екстрактів. Встановлено полідисперсність та часткову аморфність, що потребує використання допоміжних речовин для забезпечення однорідності, текучості та стабільності капсульної маси.

2. Проведено вибір допоміжних речовин. Обрано мікрокристалічну целюлозу, кроскармелозу натрію, магнію стеарат для забезпечення однорідності, текучості та швидкого розпадання капсульної маси. Проведені дослідження фармакотехнологічних показників (текучість, пресуємість, кут природного скосу, час розпадання) дозволили обґрунтовано вибрати оптимальний склад капсульної маси (склад № 4).

3. Встановлено оптимальні режими змішування компонентів капсульної маси ( $10 \pm 2$  хв у змішувачі), підготовки сировини та наповнення капсул. Враховано насипну щільність (0,675 г/мл) та масу вмісту капсули (0,47 г), що допомогло визначити вибір капсули (№ 00).

4. Проведено оцінку показників якості капсул, включно з візуальним контролем, середньою масою, однорідністю маси, цілісністю оболонки, часом розпадання, вологовмістом та мікробіологічною чистотою. Усі показники відповідають вимогам ДФУ, що підтверджує відтворюваність технологічного процесу та стабільність якості продукції.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що полінейропатія є поширеним захворюванням периферичної нервової системи з багатофакторним патогенезом та різноманітними клінічними проявами, що суттєво знижують якість життя пацієнтів. Аналіз сучасної фармакотерапії показав домінування синтетичних і комбінованих препаратів, тривале застосування яких може супроводжуватися побічними ефектами. Засоби рослинного походження представлені обмежено та переважно в профілактичних цілях, що обґрунтовує необхідність розробки нових комбінованих препаратів на основі рослинної сировини.

2. В якості діючих речовин обрано: екстракти куркуми, чорниці та верби білої, які мають науково обґрунтовані нейропротекторні, антиоксидантні, протизапальні, ангіопротекторні та анальгетичні властивості. Їх комбіноване використання дозволить впливати на ключові патогенетичні механізми полінейропатії, забезпечуючи комплексний терапевтичний ефект.

3. Вивчено кристалографічні характеристики екстрактів, полідисперсність і часткову аморфність, що потребує введення допоміжних речовин для стабільності капсульної маси. Обрано допоміжні речовини (мікрокристалічна целюлоза, кроскармелоза натрію, магнію стеарат), що забезпечують однорідність, текучість, стабільність суміші та ефективне вивільнення активних компонентів.

4. Проведено оцінку фармакотехнологічних показників (текучість, пресуємість, кут природного скосу, час розпадання), що дозволило обґрунтовано вибрати оптимальний склад капсул (склад №4). За усіма показниками якості, отримані капсули відповідають вимогам ДФУ.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Вишнеvsька Л. І., Михайлик Д. О., Постой В. В. Дослідження щодо перспективності розробки лікарських препаратів із корою верби білої // Сучасні проблеми фармакології, косметології та ароматології: Мат. наук.-практ. конф., присвяченій 100-річчю з дня народження видатного українського фармаколога, професора Ярослава Борисовича Максимовича, 10 річчю з дня заснування Одеського медичного інституту МГУ та Дню Фармацевта. – Одеса, 2019. – С. 120–123.
2. Гурєєва, С. М., Альбедхані, О. С., Грошовий, Т. А. (2015). Застосування біофармацевтичної системи класифікації у розробці нових лікарських препаратів. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 3(19), 38-43. <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52383>
3. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
4. Державний реєстр лікарських засобів України. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>.
5. 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.
6. Злагода В. С., Бобрицька Л. О. Багатофункціональність prosolv smss в технології прямого капсулювання. Актуальні питання медикобіологічних і фармацевтичних наук : матеріали III Всеукр. студентської наук.-практ. конф., м. Житомир, 30 берез. 2023 р. Житомир : ЖБФФК, 2023. С. 61- 62.
7. Коваленко, О., Литвин, О., & Гаврищук, Б. (2022). Малопоширені захворювання нервової системи в практиці невролога та сімейного лікаря: енцефалопатія верніке (клінічний розбір та диференційна

- діагностика). *Клінічна та профілактична медицина*, (3), 11-18.  
[https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(21\).2022.02](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(21).2022.02)
8. Компендіум. Лікарські препарати. URL:  
[https://compendium.com.ua/uk\\_](https://compendium.com.ua/uk_) (дата звернення: 19.09.2025).
9. Кошова О. Ю., Вишнеvsька Л. І., Постой В. В., Гращенкова С. А. Протизапальна дія комбінованого гелю з активними фармацевтичними інгредієнтами – верби білої кори та шавлії лікарської листя екстрактами, на моделі гострого термічного запалення лапи мишей / матеріали II Науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю: «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція», 2019. С. 202.
10. Малоштан Л. М., Зегхдані Е. З. А., Шакіна Л. О. Вплив мазі, що містить сухий екстракт кореня солодки, на фагоцитарну активність гранулоцитарних нейтрофілів крові у мурчаків з експериментальним дерматитом // *Фармац. часопис.* – 2016. – № 4. – С. 44–46.  
[http://librarycatalog.tdmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r\\_15/cgiirbis\\_64.exe](http://librarycatalog.tdmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_15/cgiirbis_64.exe)
11. Пашинська К.Ю. (2025) Місце  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти в алгоритмах лікування діабетичної полінейропатії. *Укр. мед. часопис*, 1(167): 88–94. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.262886.
12. Рубан О. А., Колісник Т. Є., Сліпченко Г. Д., Ковалевська І. В. Вивчення технологічних властивостей сухого екстракту для розробки нового протидіабетичного препарату. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24 (5). С. 218–223
13. Салій, О. О., Куришко, Г. Г., Огеренко, З. О., Гетало, О. В. (2020). Порівняльні дослідження профілів вивільнення доксицикліну хіклату з твердих желатинових капсул при зміні виробників діючої речовини. *Bulletin of the Kyiv National University of Technologies and Design. Technical Science Series*, 146(3), 165-174. <https://doi.org/10.30857/1813-6796.2020.3.14>.
14. Сербін А. Г., Сіра Л. М., Слободянюк Т. О. *Фармацевтична ботаніка*. Вінниця : Нова книга, 2015. 488 с.

15. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. (2022). Дослідження з розробки складу та технології твердих капсул із екстрактом сухим фенхелю. *Фармацевтичний часопис*, 2, 4-11. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.2.13335>
16. Шакін Є. С., Асмолова Н. М., Ярних Т. Г. Вивчення фармакотехнологічних показників для стандартизації твердих желатинових капсул на основі субстанції фенібут. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2017. № 1 (49). С. 16-21.
17. Шмалько, О. О., Вишневська, Л. І. (2024). Експериментальні дослідження з розроблення складу і технології твердих желатинових капсул та методик їх аналізу. *Медична та клінічна хімія*, (2), 96–104.
18. Штейнгарт М. В., Ярних Т. Г., Шакин Е. С. Кристалличность смеси, как показатель качества при разработке генерических лекарственных препаратов в твердых лекарственных формах. *Укр. мед. альм.* 2014. Т. 17, № 1. С. 120-121.
19. Alinaghi F., Bennike N. H., Egeberg A. et al. Prevalence of contact allergy in the general population: a systematic review and meta-analysis // *Contact Dermatitis* – 2019. – V. 80 (2). – P. 77–85. <https://doi.org/10.1111/cod.13119>
20. Chen, F.-P. et al. (2015): Nanocomplexation between Curcumin and Soy Protein Isolate: Influence on Curcumin Stability/Bioaccessibility and in Vitro Protein Digestibility. *J. Agric. Food Chem.* 63, 2015. 3559–3569.
21. Gernot Keyßer, Olga Seifert, Inna Frohne, Andreas Michalsen, Alexander Pfeil, Monika Reuß-Borst, Oliver Sander, Empfehlungen der DGRh-Kommission für Komplementäre Heilverfahren und Ernährung zur Anwendung von ausgewählten Phytotherapeutika und pflanzlichen Präparaten in der Rheumatologie, *Zeitschrift für Rheumatologie*, 10.1007/s00393-024-01612-w, 84, 2, (152-163), (2025).
22. Hsieh R.Y., Huang I.C., Chen C., Sung J.Y. (2023) Effects of Oral Alpha-Lipoic Acid Treatment on Diabetic Polyneuropathy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Nutrients*, 15(16): 3634. doi: 10.3390/nu15163634.

23. João Victor Dutra Gomes, Corinna Herz, Simone Helmig, Nadja Förster, Inga Mewis, Evelyn Lamy, Drug-Drug Interaction Potential, Cytotoxicity, and Reactive Oxygen Species Production of Salix Cortex Extracts Using Human Hepatocyte-Like HepaRG Cells, *Frontiers in Pharmacology*, 10.3389/fphar.2021.779801, 12, (2021).

24. Kolisnyk T., Ruban O. Design and evaluation of antidiabetic sustained release matrix tablets containing herbal extract. *Synthesis and analysis of drugs: Abstracts of 47th Conference, Brno, September 12–14, 2018. Czech Republic, Brno: University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, 2018. P. 55.*

25. Kumar and Clark's *Clinical Medicine*. 10th Edition. Editors: Adam Feather David Randall Mona Waterhouse Paperback. Imprint: Elsevier, 2020. P. 1564

26. M. V. Bagal; Aamir Deshmukh, Nihar Thakur, Anmol Valiyare (2020): Curcumin Extraction using Ultra sonication: A Review. *JETIR Volume 7, Issue 6, June 2020.*

27. Mangarov I., Voynikov Y., Petkova V. Et al. (2025) Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Peripheral Neuropathy: Addressing the Challenges and Complexities Surrounding a 70-Year-Old Compound. *Curr. Issues Mol. Biol.*, 47(6): 402. doi: 10.3390/ cimb47060402.

28. Meshkini F, Soltani S, Clark CCT, Tam V, Meyre D, Toupchian O, Saraf-Bank S, Abdollahi S. The effect of vitamin D supplementation on serum levels of fibroblast growth factor- 23: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2022 Jan; 215:106012. doi: 10.1016/j.jsbmb.2021.106012. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34710560.

29. Onishi H., Ishida M., Uchida N., Shintani D., Nishikawa T., Hasegawa K., Fujiwara K., Akechi T. Subclinical thiamine deficiency identified by preoperative evaluation in an ovarian cancer patient: Diagnosis and the need for preoperative thiamine measurement. *Palliat Support Care.* 2018. Aug 31. P. 1-2.

30. Riikka Räisänen, Anja Primetta, Sari Nikunen, Ulla Honkalampi, Heli Nygren, Juha-Matti Pihlava, Ina Vanden Berghe, Atte von Wright, Examining

Safety of Biocolourants from Fungal and Plant Sources-Examples from *Cortinarius* and *Tapinella*, *Salix* and *Tanacetum* spp. and Dyed Woollen Fabrics, Antibiotics, 10.3390/antibiotics9050266, 9, 5, (266), (2020).