

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

Фармацевтичний факультет

Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ
ФІТОПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОДАГРИ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти 5 курсу, групи
Фм21 (4,10) - 03

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

Валерія БАКАЄНКО

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 кваліфікаційній роботі наведено наукове обґрунтування та результати проведених експериментальних досліджень з вибору допоміжних речовин для створення фітопрепарату у формі капсул для лікування подагри. Об'єктом дослідження слугували сухі екстракти листя берези, коренів марени красильної та трави хвоща польового.

Встановлено, що використання МКЦ 102 та лактози забезпечує необхідні пресувальні властивості, а введення 2,0% кремнію діоксиду колоїдного дозволяє нівелювати високу гігроскопічність рослинних екстрактів. Розроблено схему виробництва методом прямого капсулювання.

Загальний зміст роботи викладено на 40 сторінках і містить 5 таблиць та 6 рисунків.

Ключові слова: подагра, сухі екстракти, допоміжні речовини, капсули, МКЦ 102.

ANNOTATION

The qualification thesis presents a scientific rationale and results of experimental studies on the selection of excipients for the development of a herbal medicinal product in the form of capsules for the treatment of gout. The objects of the study were dry extracts of birch leaves, madder roots, and field horsetail herb.

It was established that the use of MCC 102 and lactose provides the necessary flowability, while the introduction of 2.0% colloidal silicon dioxide allows for neutralizing the high hygroscopicity of herbal extracts. A technological scheme for production using the direct encapsulation method has been developed. The obtained samples comply with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) regarding "Average weight" and "Disintegration" parameters. The general content of the work is presented on 40 pages and contains 5 charts and 6 pictures.

Keywords: gout, herbal medicinal product, dry extracts, capsules, MCC 102.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ПОДАГРИ ТА АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ НОВИХ ФІТОПРЕПАРАТІВ	7
1.1. Етіологія, патогенез та сучасні стандарти фармакотерапії подагри	7
1.2 Перспективи використання лікарської рослинної сировини у комплексній терапії гіперурикемії	10
1.3. Аналіз ринку фітопрепаратів для лікування подагри та обґрунтування вибору лікарської форми	13
1.4. Теоретичні аспекти вибору допоміжних речовин при розробці твердих лікарських форм на основі рослинних екстрактів	14
1.5. Фармакотехнологічні особливості сухих рослинних екстрактів як АФІ	15
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	16
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ РОЗРОБЦІ ФІТОПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОДАГРИ	18
2.1. Характеристика АФІ та порошкових сумішей	18
2.2. Методи дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей	20
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	22
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБґРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ФІТОПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОДАГРИ	23
3.1. Обґрунтування вибору лікарської форми фітопрепарату	23
3.2. Дослідження впливу допоміжних речовин на якісні характеристики капсульованої маси	27
3.3. Вибір номеру капсул для капсульної маси під умовною назвою «Фітолик-Г»	31

3.4 Розробка технологічної схеми виробництва фітопрепарату у вигляді твердих желатинових капсул	36
3.5. Оцінка якості отриманого фітопрепарату та пакування	23
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	38
ВИСНОВКИ	39
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	41

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

GMP - Належна виробнича практика

АФІ – активні фармацевтичні інгредієнти

БАР - біологічно активні речовини

ДР – допоміжні речовини

ДФУ- Державна Фармакопея України

МС- модельні склади

ВСТУП

Актуальність. На сучасному етапі розвитку клінічної медицини подагра залишається одним із найпоширеніших метаболічних захворювань суглобів, що характеризується стійкою гіперурикемією та ураженням нирок і серцево-судинної системи. Незважаючи на наявність широкого арсеналу синтетичних уратзнижувальних засобів, їх тривале застосування часто обмежене через виражені побічні ефекти: гепатотоксичність, нефропатію та алергічні реакції. У зв'язку з цим актуальним напрямком сучасної фармації є розробка стандартизованих вітчизняних фітопрепаратів, які мають високий профіль безпеки та можливість тривалого прийому [1].

Комплексна терапія подагри потребує поєднання діуретичної, протизапальної та літолітичної активності. Використання екстрактів листя берези, коренів марени та трави хвоща польового є патогенетично обґрунтованим, проте створення стабільної лікарської форми на їх основі ускладнюється незадовільними технологічними властивостями: високою гігроскопічністю сухих екстрактів, їх низькою сипучістю та схильністю до грудкування [11, 12].

Одним із ключових етапів розробки твердих лікарських форм є науково обґрунтований вибір допоміжних речовин. Вони виступають активними технологічними факторами, що впливають на стабільність фітокомплексу та швидкість вивільнення біологічно активних речовин (БАР). Таким чином, вивчення взаємодії «рослинний екстракт – допоміжна речовина» є необхідною умовою створення ефективного лікарського засобу.

Мета дослідження. наукове та експериментальне обґрунтування складу та технології отримання фітопрепарату для лікування подагри у формі твердих желатинових капсул шляхом раціонального вибору допоміжних речовин для забезпечення оптимальних фармако-технологічних характеристик.

Завдання дослідження:

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Провести аналіз сучасного стану фармацевтичного ринку препаратів для лікування гіперурикемії та подагри.
2. Обґрунтувати вибір рослинної сировини та дослідити фізико-хімічні властивості сухих екстрактів обраних рослин.
3. Здійснити експериментальний скринінг допоміжних речовин різних функціональних груп (наповнювачів, вологорегуляторів, ковзних речовин).
4. Розробити склад та технологічну схему виробництва фітопрепарату у вигляді твердих желатинових капсул.
5. Оцінити якість отриманої лікарської форми за показниками Державної Фармакопеї України (ДФУ).

Об'єкти дослідження. Екстракти листя берези, коренів марени, трави хвоща польового сухі, модельні суміші на їх основі з різними групами допоміжних речовин.

Предмет дослідження. Фармакотехнологічні характеристики фітоекстрактів, підбір допоміжних речовин (МКЦ 102, лактоза, аеросил) та їх вплив на фармакотехнологічні властивості та показники якості готових капсул.

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. Робота має вступ, три розділи досліджень, загальні висновки, перелік використаних джерел. Зміст роботи надруковано на 40 сторінках основного тексту і містить 5 таблиць і 6 рисунків.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ПОДАГРИ ТА АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ НОВИХ ФІТОПРЕПАРАТІВ

Подагра є хронічним метаболічним захворюванням, яке характеризується порушенням пуринового обміну, стійкою гіперурикемією та відкладенням кристалів моноурату натрію у суглобах, нирках та інших тканинах організму. Захворювання супроводжується рецидивуючими нападами гострого артриту, прогресуючим ураженням суглобів і розвитком уратної нефропатії. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність подагри має тенденцію до зростання як у світі, так і в Україні, що пов'язують зі змінами харчових звичок населення, підвищенням рівня ожиріння, метаболічного синдрому та збільшенням тривалості життя [1, 2].

1.1. Етіологія, патогенез та сучасні стандарти фармакотерапії подагри

Етіологія подагри є багатофакторною. Основними причинами розвитку захворювання вважають спадкову схильність, надмірне надходження пуринів з їжею, зниження ниркової екскреції сечової кислоти, а також вплив супутніх захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та хронічної хвороби нирок. Важливу роль відіграє також тривалий прийом деяких лікарських засобів, зокрема діуретиків [1].

Патогенез подагри ґрунтується на дисбалансі між утворенням та виведенням сечової кислоти (рис.1.1). Підвищена концентрація уратів у плазмі крові призводить до їх кристалізації з утворенням кристалів моноурату натрію, які депонуються в синовіальній оболонці суглобів. Фагоцитоз цих кристалів активує протизапальні цитокіни та запускає каскад імунних реакцій, що клінічно проявляється гострим подагричним артритом (рис.1.2) [7, 8].

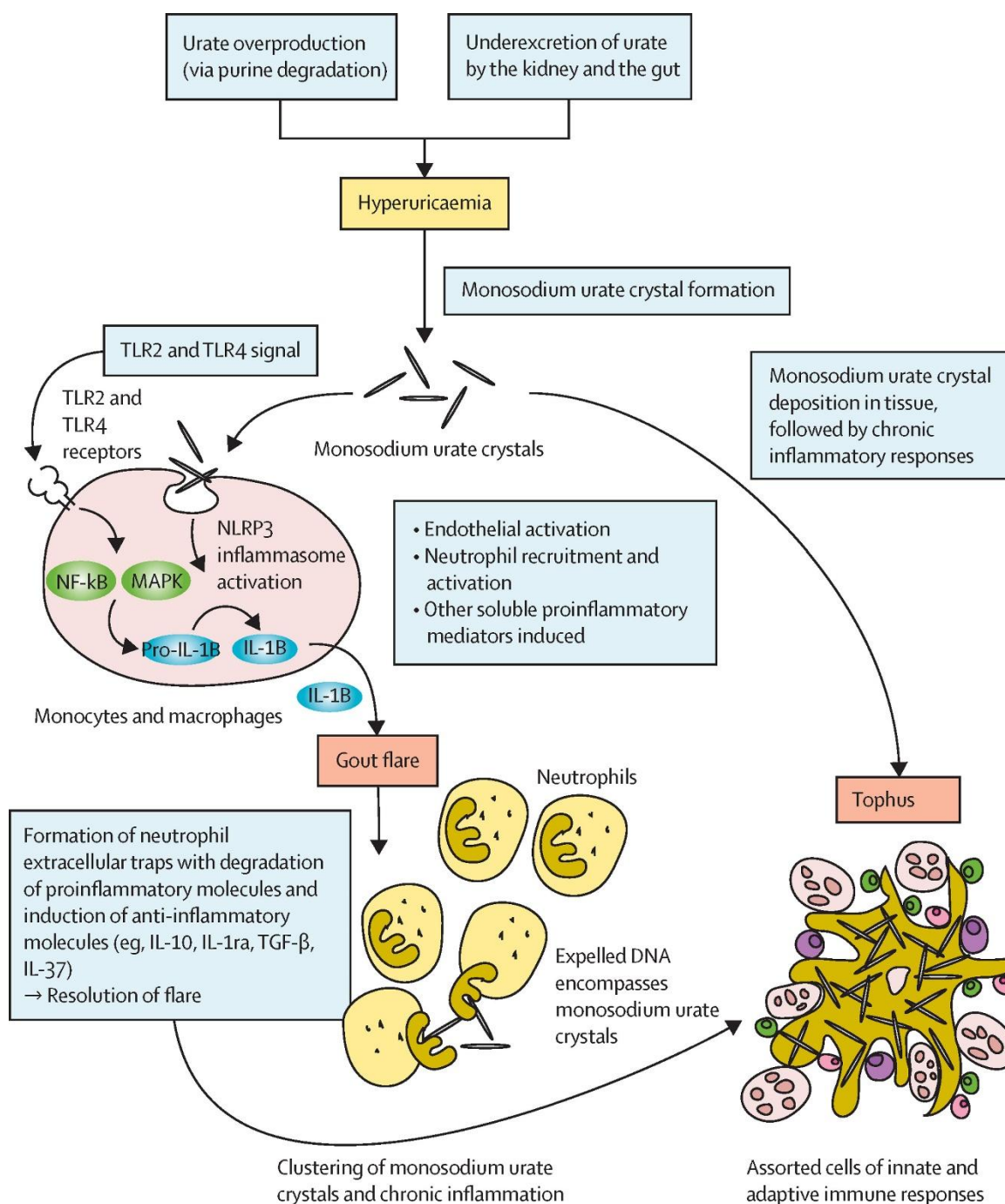


Рис. 1.1 Схема патогенезу подагри: від підвищеного рівня сечової кислоти до запальної відповіді у суглобі.

Згідно з рекомендаціями Європейської протиревматичної ліги (EULAR) та уніфікованого клінічного протоколу МОЗ України, фармакотерапія подагри включає лікування гострих нападів та тривалу урат знижувальну терапію. Для

купірування гострого болю та запалення застосовують нестероїдні протизапальні засоби, колхіцин та глюкокортикостероїди. З метою зниження рівня сечової кислоти використовують інгібітори ксантиноксидази (алопуринол, фебуксостат) та урикозуричні засоби [10, 15].

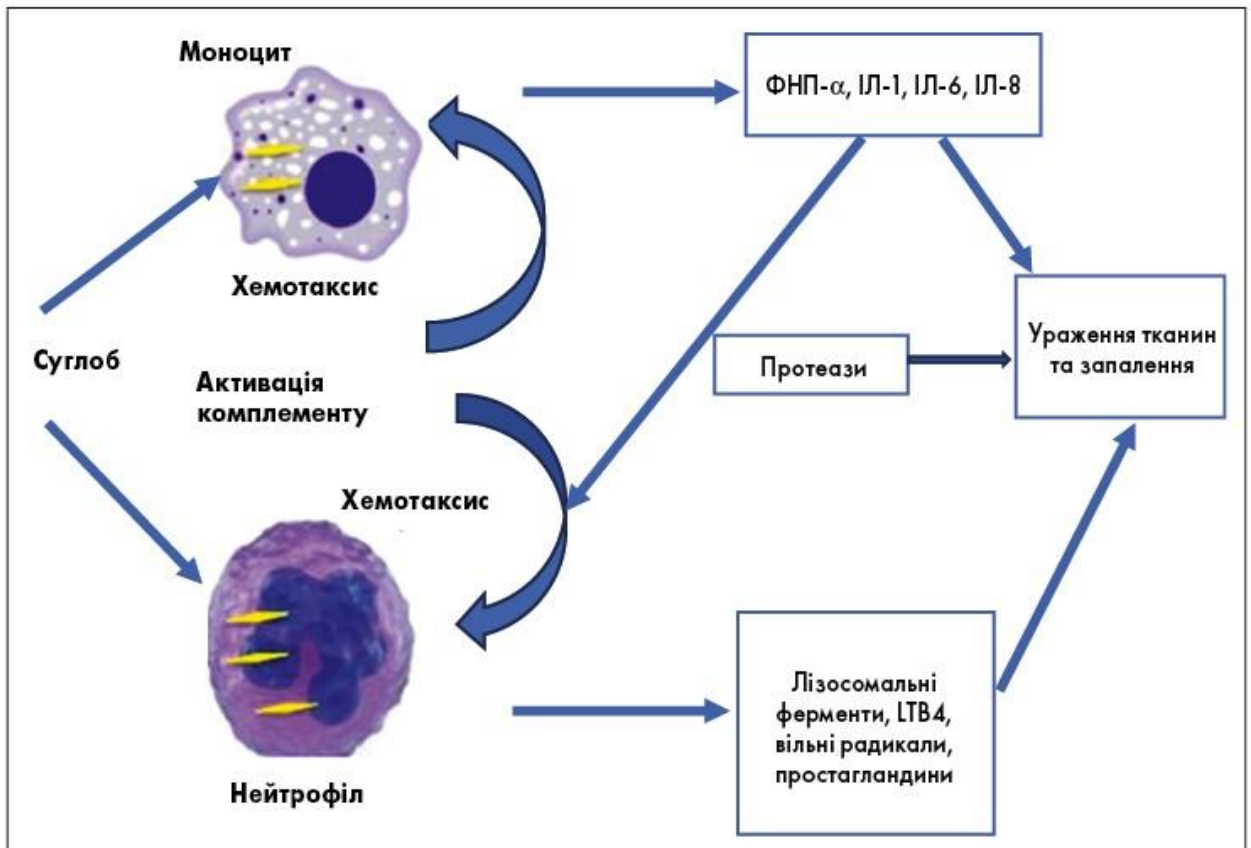


Рис. 1.2 Патогенез гострого подагричного запалення

Разом з тим, тривале застосування синтетичних препаратів часто обмежується розвитком побічних ефектів, зокрема гастропатій, нефро- та гепатотоксичності, а також алергічних реакцій. Це зумовлює актуальність пошуку більш безпечних альтернативних засобів, зокрема рослинного походження, які можуть застосовуватися тривалий час у складі комплексної терапії подагри [16, 20, 22].

1.2 Перспективи використання лікарської рослинної сировини у комплексній терапії гіперурикемії

Гіперурикемія є ключовою ланкою патогенезу подагри та асоціюється з низкою метаболічних порушень, включаючи ожиріння, інсулінорезистентність, серцево-судинні захворювання та хронічну хворобу нирок. Незважаючи на наявність ефективних синтетичних урат-знижувальних препаратів, таких як інгібітори ксантиноксидази, їх застосування може супроводжуватися побічними ефектами, лікарськими взаємодіями та обмеженнями у певних групах пацієнтів. У цьому контексті зростає інтерес до використання лікарської рослинної сировини як складової комплексної терапії гіперурикемії, що обумовлено її багатоконпонентністю, відносною безпечністю та потенційною можливістю тривалого застосування [5, 9, 13].

Однією з основних переваг фітотерапії є багатовекторність фармакологічної дії. Рослинні компоненти можуть впливати одночасно на декілька патогенетичних ланок гіперурикемії: знижувати синтез сечової кислоти, посилювати її виведення, проявляти протизапальні, антиоксидантні та нефропротекторні властивості. Зокрема, значна увага приділяється рослинам, що містять флавоноїди, фенольні кислоти, сапоніни та органічні кислоти, здатні інгібувати активність ксантиноксидази - ключового ферменту у метаболізмі пуринів [14].

Перспективними джерелами біологічно активних речовин є такі види лікарської рослинної сировини, як марена фарбувальна (*Rubia tinctorum* L.), хвощ польовий (*Equisetum arvense* L.), листя берези (*Betula pendula* Roth), мучниця звичайна (*Arctostaphylos uva-ursi*), ортосифон тичинковий (*Orthosiphon stamineus*) та інші. Їх фармакологічна дія пов'язана з наявністю комплексу активних сполук, які забезпечують діуретичний ефект, сприяють елімінації уратів та зменшенню кристалізації сечової кислоти в тканинах [11, 12, 24].

Особливий інтерес становлять рослини з вираженою урикозуричною дією. Наприклад, препарати на основі ортосифону та хвоща польового сприяють підвищенню клубочкової фільтрації та зменшенню реабсорбції сечової кислоти в ниркових каналцях. Це створює передумови для їх використання у складі комбінованих фітопрепаратів при хронічній гіперурикемії. Водночас рослини, багаті на антиоксиданти, знижують оксидативний стрес, який відіграє важливу роль у розвитку запального процесу при подагрі [25].

Ще одним перспективним напрямом є використання рослинної сировини з протизапальними властивостями. Біологічно активні речовини рослин здатні інгібувати синтез прозапальних цитокінів, зменшувати активність ферментів циклооксигеназного та ліпоксигеназного шляхів, що сприяє зменшенню інтенсивності запалення у суглобах. Це особливо актуально для профілактики загострень подагричного артриту.

Важливим аспектом є також нефропротекторна дія лікарських рослин. Оскільки нирки відіграють провідну роль у виведенні сечової кислоти, підтримка їх функціонального стану є критичною у лікуванні гіперурикемії. Рослини з антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями сприяють зниженню ушкодження ниркової тканини та покращенню екскреторної функції [26-28].

Сучасні підходи до використання лікарської рослинної сировини передбачають створення стандартизованих фітопрепаратів із контрольованим вмістом активних компонентів. Це дозволяє підвищити відтворюваність фармакологічного ефекту та забезпечити належний рівень якості й безпеки. Особливу увагу приділяють розробці нових лікарських форм (екстракти, капсули, гелі, супозиторії), що сприяють підвищенню біодоступності біологічно активних речовин.

Перспективним є також поєднання фітотерапії з традиційними фармакологічними засобами. Комплексний підхід дозволяє зменшити дози синтетичних препаратів, знизити ризик побічних ефектів та підвищити

загальну ефективність лікування. Однак необхідно враховувати можливі фармакокінетичні та фармакодинамічні взаємодії між рослинними та синтетичними компонентами.

Лікарська рослинна сировина розглядається як перспективний напрям у складі комплексної терапії гіперурикемії, оскільки забезпечує багатогранний вплив на основні ланки патогенезу, характеризується сприятливим профілем безпеки та придатна для тривалого застосування. Її обґрунтоване використання може виступати важливим елементом індивідуалізованих підходів до лікування пацієнтів із порушеннями обміну сечової кислоти. Фітотерапія займає вагоме місце у комплексному лікуванні подагри та гіперурикемії, оскільки лікарські рослини здатні одночасно впливати на кілька патогенетичних механізмів захворювання. На відміну від синтетичних лікарських засобів, фітопрепарати відзначаються більш м'якою дією, сприятливим профілем безпеки та можливістю тривалого застосування без істотного ризику розвитку побічних ефектів [28].

Особливу увагу в сучасних дослідженнях приділяють рослинам, які проявляють діуретичну, урикозуричну, протизапальну та нефропротекторну дію. Саме такий комплекс ефектів є патогенетично доцільним при лікуванні подагри, оскільки сприяє зниженню рівня сечової кислоти, зменшенню запалення та запобіганню утворенню уратних конкрементів [29]. Хочемо зупинитись на таких об'єктах, які наведено нижче.

Листя берези містить флавоноїди, сапоніни та фенольні кислоти, які зумовлюють виражену діуретичну та протизапальну дію. На відміну від синтетичних діуретиків, препарати берези не подразнюють ниркову тканину та не порушують електролітний баланс, що є важливим при тривалому застосуванні у хворих на подагру [25, 30].

Корені марени красильної є джерелом антраценпохідних сполук, які сприяють розпушенню та виведенню сечових каменів, у тому числі уратного

походження. Застосування екстрактів марени дозволяє зменшити ризик розвитку уратного нефролітіазу, що є частим ускладненням подагри [27].

Трава хвоща польового багата на кремнієві сполуки та флавоноїди. Встановлено, що хвощ проявляє помірну діуретичну та нефропротекторну дію, сприяє виведенню продуктів азотистого обміну та зменшує кристалізацію солей у сечових шляхах [23].

Отже, комбінування екстрактів листя берези, коренів марени красильної та трави хвоща польового є науково обґрунтованим і перспективним підходом до розробки комбінованого фітопрепарату, призначеного для комплексної терапії подагри [13].

1.3 Аналіз ринку фітопрепаратів для лікування подагри та обґрунтування вибору лікарської форми

Аналіз фармацевтичного ринку України свідчить, що сегмент препаратів для лікування подагри та супутньої гіперурикемії представлений переважно синтетичними лікарськими засобами та комбінованими фітопрепаратами імпорного виробництва. Частина рослинних засобів реалізується у вигляді біологічно активних добавок, що обмежує їх клінічне застосування [8,10].

Серед препаратів рослинного походження, представлених на ринку, слід відзначити «Марелін», «Цистон», «Канефрон Н» та «Уролесан». Проте більшість із них або не містить компонентів із вираженою урикозуричною дією (марена красильна), або має високу вартість та є імпортною продукцією, що знижує їх доступність для пацієнтів [5, 9].

Значна кількість фітозасобів на основі берези та хвоща представлена у вигляді фіточаїв, настоянок або рідких екстрактів. Такі лікарські форми мають низку недоліків, зокрема неточність дозування, наявність етанолу, специфічні органолептичні властивості та обмежений термін придатності [9].

У зв'язку з цим доцільним є розроблення вітчизняного комбінованого фітопрепарату у формі твердих лікарських форм. Порівняльний аналіз таблеток і капсул свідчить, що для гігроскопічних рослинних екстрактів більш раціональним є застосування твердих желатинових капсул. Така лікарська форма забезпечує захист активних компонентів від дії вологи, сприяє маскуванню небажаних органолептичних властивостей і дозволяє уникнути використання вологої грануляції, здатної негативно впливати на стабільність біологічно активних речовин [14].

1.4 Теоретичні аспекти вибору допоміжних речовин при розробці твердих лікарських форм на основі рослинних екстрактів

Розробка твердих лікарських форм на основі сухих рослинних екстрактів є складним багатофакторним процесом, що потребує науково обґрунтованого підходу до вибору допоміжних речовин. Рослинні екстракти, на відміну від синтетичних активних фармацевтичних інгредієнтів, характеризуються складним хімічним складом, високою гігроскопічністю та варіабельністю фізико-хімічних властивостей, що суттєво ускладнює їх використання у технології твердих лікарських форм [17].

Допоміжні речовини у складі фітопрепаратів виконують не лише формоутворювальну функцію, але й істотно впливають на фармако-технологічні характеристики готового лікарського засобу. Основними завданнями допоміжних речовин [6] при створенні твердих лікарських форм на основі рослинних екстрактів є:

1. Корегування властивостей порошкової маси (покращення сипучості, зменшення злежуваності, підвищення насипної густини).
2. Забезпечення однорідності дозування (шляхом стабілізації плинності маси та рівномірного наповнення капсул або матриць таблетпреса).

3. Підвищення стабільності лікарської форми при зберіганні (за рахунок зменшення гігроскопічності та захисту біологічно активних речовин від деградації).

4. Забезпечення належного вивільнення біологічно активних речовин у шлунково-кишковому тракті відповідно до вимог ДФУ [3, 4].

Однією з ключових груп допоміжних речовин при роботі з рослинними екстрактами є наповнювачі. Особливе місце серед них займає мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), яка широко використовується у фармацевтичній технології завдяки здатності до пластичної деформації, високій хімічній інертності та сумісності з більшістю біологічно активних сполук рослинного походження. Використання МКЦ дозволяє частково нейтралізувати негативний вплив гігроскопічності екстрактів і покращити фармако-технологічні властивості порошкових мас [6].

Для забезпечення належної сипучості та стабільної роботи технологічного обладнання до складу твердих лікарських форм вводять ковзні та антифрикційні речовини. Кремнію діоксид колоїдний (аеросил) є ефективним вологорегулятором, здатним адсорбувати значну кількість вологи та запобігати злежуванню порошкових мас. Магнію стеарат застосовується для зменшення тертя між частинками суміші та поверхнями обладнання, однак його концентрація потребує чіткого обґрунтування, оскільки надлишок може негативно впливати на процес розпадання лікарської форми [6, 19].

Вибір конкретних речовин залежить від властивостей екстрактів (гігроскопічність, текучість, вологість, стабільність).

1.5 Фармакотехнологічні особливості сухих рослинних екстрактів як АФІ

Сухі рослинні екстракти являють собою складні багатокомпонентні системи, що містять широкий спектр біологічно активних речовин різної

хімічної природи. Включення субстанцій до складу твердих лікарських форм супроводжується рядом специфічних технологічних труднощів [19].

Однією з визначальних характеристик сухих екстрактів є аморфна структура, яка обумовлює їх підвищену гігроскопічність і здатність до сорбції вологи з навколишнього середовища. Надмірне вологопоглинання призводить до зниження сипучості, агрегації частинок та утворення агломератів, що ускладнює процеси дозування і капсулювання. Найбільш вираженими такі властивості є для екстрактів, багатих на полісахариди, флавоноїди та фенольні сполуки, зокрема екстрактів листя берези та коренів марени красильної [23].

Окрім гігроскопічності, сухі рослинні екстракти часто характеризуються низькою насипною густиною та незадовільними реологічними властивостями, що негативно впливає на рівномірність наповнення капсул і може спричиняти варіабельність маси доз. Зазначені особливості зумовлюють необхідність проведення фармакотехнологічного скринінгу та оптимізації складу порошкових сумішей із використанням раціонально підібраних допоміжних речовин [6].

Важливим аспектом також є оцінка фізико-хімічної сумісності рослинних екстрактів із допоміжними речовинами. Окремі речовини здатні взаємодіяти з фенольними сполуками або антраценпохідними, що може призводити до зниження стабільності препарату чи зміни кінетики вивільнення біологічно активних компонентів. У зв'язку з цим вибір допоміжних речовин повинен ґрунтуватися на даних щодо їх хімічної інертності та відповідності вимогам нормативної документації [19].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. У результаті аналізу літературних джерел у розділі 1 узагальнено сучасні наукові дані щодо етіології, патогенезу та фармакотерапії подагри, а

також обґрунтовано доцільність використання лікарської рослинної сировини у комплексному лікуванні даного захворювання.

2. Встановлено, що подагра є хронічним метаболічним захворюванням, розвиток якого зумовлений порушенням пуринового обміну, стійкою гіперурикемією та відкладенням кристалів моноурату натрію у тканинах організму. Незважаючи на наявність ефективних синтетичних лікарських засобів, їх тривале застосування часто обмежується розвитком побічних реакцій, що зумовлює необхідність пошуку безпечніших альтернативних або допоміжних терапевтичних підходів.

3. Аналіз фармацевтичного ринку України засвідчив обмежену кількість вітчизняних лікарських засобів рослинного походження для лікування подагри, що підтверджує актуальність розробки нового комбінованого фітопрепарату.

4. Проведений аналіз фармакологічних властивостей лікарської рослинної сировини показав, що екстракти листя берези, коренів марени красильної та трави хвоща польового проявляють діуретичну, урикозуричну, протизапальну та нефропротекторну дію, що є патогенетично обґрунтованим при лікуванні подагри та супутньої гіперурикемії. Поєднання зазначених рослин у складі комбінованого фітопрепарату дозволить впливати на основні ланки розвитку захворювання.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ РОЗРОБЦІ ФІТОПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОДАГРИ

2.1 Характеристика АФІ та порошкових сумішей

З метою створення комбінованого фітопрепарату для лікування подагри були обрані три АФІ: сухий екстракт листя берези, коренів марени та твоцца польового. В табл. 2.1 наведено характеристику та опис екстрактів.

Таблиця 2.1.

Основні характеристики обраних АФІ

Параметр	Екстракт листя берези	Екстракт коренів марени красильної	Екстракт трави хвоцца польового
1	2	3	4
Зовнішній вигляд	світло- до темно-коричневий аморфний порошок	червоно-коричневий або бурий аморфний порошок	зеленувато-коричневий або бурий аморфний порошок
Запах і смак	слабкий запах, гіркувато-в'язучий смак	слабкий запах, гіркуватий смак	слабкий трав'янистий запах, трохи гіркуватий смак
Структура	аморфна	аморфна	аморфна
Гігроскопічність	висока	помірна–підвищена	помірна

Продовж.табл.1

1	2	3	4
Текучість	незадовільна	незадовільна	помірно незадовільна
Насипна густина	низька	середня	низька
Розчинність	добре у воді та водно-спиртових розчинах	у воді, краще у водно-спиртових	частково у воді, краще у водно- спиртових
Основні БАР	флавоноїди, фенольні кислоти, дубильні речовини, сапоніни	антраценпохідні, органічні кислоти, дубильні речовини	флавоноїди, кремнієві сполуки, сапоніни
Стабільність	чутливий до вологи, світла, кисню	чутливий до світла та рН	відносно стабільний, чутливий до вологи
Термостійкість	низька (термолабільний)	помірна	помірна
Схильність до окиснення	висока	помірна	низька– помірна
Особливості при роботі	злежування, грудкування, погана текучість	нерівномірність дозування, взаємодії з речовинами	варіабельна розчинність, вплив вологості

Проведено порівняльний аналіз фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей сухих екстрактів листя берези, коренів марени красильної та

трави хвоща польового свідчить про їх суттєві відмінності за показниками гігроскопічності, сипучості, насипної густини та стабільності. Усі досліджувані екстракти характеризуються аморфною структурою, що зумовлює їх підвищену чутливість до впливу вологи та схильність до агрегації. Екстракт листя берези відзначається високою гігроскопічністю та незадовільними реологічними властивостями. Екстракт коренів марени красильної характеризується помірною гігроскопічністю та підвищеною чутливістю до факторів середовища, тоді як екстракт хвоща польового має відносно кращі технологічні властивості, зокрема більш стабільну сипучість. Отримані дані обґрунтовують необхідність застосування допоміжних речовин із абсорбуючими, ковзними та стабілізуючими властивостями, а також доцільність використання твердих капсул для мінімізації негативного впливу вологи та забезпечення однорідності дозування.

Це створює передумови для раціональної розробки комбінованого фітопрепарату з прогнозованими фармакотехнологічними характеристиками.

2.2 Методи дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей

Насипну густину визначали шляхом заповнення мірного циліндра точно зваженою порцією порошку. Це дозволяє оцінити сипучість і передбачити поведінку суміші при фасуванні у капсули.

Розрахунок насипної густини:

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

де:

- m — маса порошку (г),
- V — об'єм посудини (см³).

На основі отриманих даних розраховували індекс Карра (ІК) для оцінки здатності маси до пресування та сипучості.

Розрахунок індексу Карра (СІ) для оцінки сипучості:

$$CI = \frac{\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{bulk}}}{\rho_{\text{tapped}}} \times 100\%$$

- МС-3: $\rho_{\text{bulk}} = 0,45 \text{ г/см}^3$, $\rho_{\text{tapped}} = 0,52 \text{ г/см}^3$
- $CI = 14\% \rightarrow$ добре

Визначення сипучості (кута природного укосу)

Дослідження сипучості проводили за методом визначення кута природного укосу (ДФУ 2.9.36). Для цього порошкову суміш пропускали через воронку з фіксованим діаметром отвору, яка була закріплена на певній висоті над горизонтальною поверхнею. Після висипання порошку утворювався конус, у якого вимірювали:

висоту конуса (h), см

радіус основи конуса (r), см

Далі розраховували кут природного укосу (α) за формулою:

$$\tan \alpha = \frac{h}{r}$$

Цей метод дозволяє моделювати поведінку порошкової маси під час фасування, оцінюючи її плинність і схильність до злежування [4].

Примітка: Значення кута α :

$\leq 25^\circ$ - дуже добре;

$26-30^\circ$ - добре;

$31-35^\circ$ - задовільно;

$36 - 40^\circ$ - погано;

45° - незадовільно.

Дослідження вологопоглинання (гігроскопічності)

Для оцінки взаємодії екстрактів з допоміжними речовинами в умовах підвищеної вологості використовували метод ексикатора. Наважки

досліджуваних сумішей (близько 1,0 г) поміщали в заздалегідь зважені бюкси і залишали в герметичній ємності (аналог ексикатора), на дні якої знаходився насичений розчин натрію хлориду (що забезпечує відносну вологість близько 75% при кімнатній температурі). Зміну маси фіксували гравіметричним методом через 2, 4, 6 та 24 години.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Досліджено сухі екстракти листя берези, коренів марени красильної та трави хвоща польового, які характеризуються аморфною структурою та комплексним складом біологічно активних речовин, що зумовлює їх специфічні фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості. Встановлено, що всі екстракти є гігроскопічними, схильними до агрегації та мають незадовільну або обмежену сипучість, що ускладнює їх використання у технології твердих лікарських форм без відповідної корекції.

2. Розглянуто методи дослідження (визначення насипної густини, індексу Карра, кута природного укусу та гігроскопічності), які дозволять комплексно оцінити поведінку порошкових систем у процесі виробництва.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ФІТОПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОДАГРИ

3.1 Обґрунтування вибору лікарської форми фітопрепарату

Вибір капсульованої лікарської форми для досліджуваних сухих рослинних екстрактів є технологічно та фармацевтично обґрунтованим з огляду на сукупність їх фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей.

По-перше, усі три екстракти (листя берези, коренів марени красильної та трави хвоща польового) характеризуються аморфною структурою, підвищеною гігроскопічністю та незадовільною або обмеженою сипучістю. Такі властивості ускладнюють використання даних субстанцій у таблетованих формах без попередньої складної обробки (грануляції, сушіння, введення значної кількості допоміжних речовин). Натомість тверді желатинові капсули дозволяють інкапсулювати порошкові суміші з мінімальними технологічними затратами, що знижує ризик зміни властивостей біологічно активних речовин.

По-друге, висока гігроскопічність екстрактів зумовлює їх чутливість до вологи та схильність до злежування і грудкування. Капсульна оболонка виконує бар'єрну функцію, частково захищаючи вміст від впливу навколишнього середовища (вологи, кисню, світла), що сприяє підвищенню стабільності препарату під час зберігання [19].

По-третє, досліджувані екстракти мають незадовільні реологічні характеристики (низька текучість, нерівномірність дозування), що створює труднощі при прямому пресуванні таблеток. Капсулювання дозволяє забезпечити більш точне дозування порошкових сумішей навіть при їх обмеженій сипучості (особливо за умови використання ковзних і наповнювальних допоміжних речовин).

Також екстракти мають специфічні органолептичні властивості (гіркуватий смак, слабкий або характерний запах), які можуть знижувати прихильність пацієнтів до лікування. Капсульна форма ефективно маскує смак і запах, покращуючи комплаєнс.

Крім того, для рослинних екстрактів, що містять термолабільні біологічно активні речовини (флавоноїди, сапоніни, антраценпохідні), капсулювання є щадною технологією, оскільки не потребує впливу високих температур і тиску, характерних для таблетування.

Отже, використання твердих капсул забезпечує:

- мінімізацію впливу несприятливих факторів навколишнього середовища;
- покращення точності дозування та однорідності суміші;
- збереження стабільності біологічно активних речовин;
- підвищення технологічності виробництва;
- покращення органолептичних характеристик препарату.

Таким чином, капсульована лікарська форма є оптимальною для розробки комбінованого фітопрепарату на основі досліджуваних екстрактів і дозволяє забезпечити належну якість, ефективність та стабільність готового лікарського засобу.

Спочатку необхідно було скласти експериментальні склади (табл.3.1).

Отримані склади оцінювали за показниками текучості порошкової маси, кут природного укосу, насипну густину, індекс Карра, вологовміст (гігроскопічність), схильність до злежування та однорідність дозування (табл.3.2.).

Порівняльний аналіз модельних сумішей МС-1 - МС-4 за показниками сипучості та вологовмісту показав, що склад і співвідношення допоміжних речовин суттєво впливають на фармакотехнологічні властивості порошкових сумішей.

Встановлено, що суміші з високим вмістом мікрокристалічної целюлози без додавання речовин, які покращують текучість (МС-1), характеризуються

незадовільною сипучістю та підвищеною схильністю до злежування. Це обумовлено поєднанням гігроскопічних рослинних екстрактів і високодисперсної структури МКЦ.

Таблиця 3.1

Склад та фармако-технологічне призначення компонентів модельних сумішей (МС)

Назва компонента	Функціональне призначення	МС-1 (%)	МС-2 (%)	МС-3 (%)	МС-4 (%)
1	23	3	4	5	6
Суміш сухих екстрактів (береза, марена, хвощ)	АФІ	50	50	50	50
Целюлоза мікрокристалічна (МКЦ 102)	Наповнювач, розпушувач	45	25	35	30
Лактози моногідрат (Tabletose 80)	Наповнювач	-	20	10	-
Крохмаль картопляний	Розпушувач	4	4	-	15
Кремнію діоксид колоїдний (Аеросил 200)	Ковзна речовина	1	1	2	2
Магнію стеарат	Змащувальна речовина	-	-	3	3

Таблиця 3.2

Характеристика отриманих модельних сумішей

Показник	МС-1	МС-2	МС-3	МС-4
1	2	3	4	5
Особливості складу	Високий вміст МКЦ, відсутня лактоза	Наявна лактоза, знижений вміст МКЦ	Оптимальне поєднання МКЦ, лактози, аеросилу та стеарату	Високий вміст крохмалю
Сипучість	Незадовільна	Задовільна	Добра	Задовільна (ближче до поганої)
Причини впливу на сипучість	Гігроскопічні екстракти + МКЦ, відсутність глідантів	Лактоза покращує текучість	Аеросил + стеарат зменшують тертя	Крохмаль погіршує текучість
Вологовміст / гігроскопічність	Середній/ підвищений	Середній	Низький/ середній	Підвищений
Схильність до злежування	Висока	Помірна	Низька	Висока
Технологічна оцінка	Потребує оптимізації	Оптимальна	Найбільш технологічна	Небажана без корекції
Придатність до капсулювання	Обмежена	Добра	Відмінна	Обмежена

Введення лактози моногідрату (МС-2) сприяє суттєвому покращенню сипучості суміші завдяки її кристалічній структурі та меншій гігроскопічності. Такий склад забезпечує більш стабільні реологічні властивості та є технологічно доцільним.

Найкращі показники продемонструвала суміш МС-3, у якій оптимально поєднані наповнювачі та ковзні речовини. Підвищений вміст кремнію діоксиду колоїдного разом із магнію стеаратом забезпечує зменшення міжчастинкового тертя, покращення сипучості та зниження вологопоглинання, що позитивно впливає на стабільність суміші.

Суміш МС-4 характеризується погіршенням технологічних властивостей через високий вміст крохмалю, який сприяє поглинанню вологи та утворенню агломератів, що негативно позначається на сипучості та однорідності.

Отже, встановлено, що ключовими факторами оптимізації порошкових сумішей є:

- введення компонентів із доброю сипучістю (лактоза);
- використання ковзних і вологорегулюючих речовин (аеросил);
- обмеження вмісту компонентів, що погіршують текучість (крохмаль у високих концентраціях).

За сукупністю досліджених показників найбільш перспективними для подальшої розробки є суміші МС-2 та МС-3, які забезпечують оптимальні фармакотехнологічні характеристики та придатність до капсулювання.

3.2. Дослідження впливу кількості допоміжних речовин на якісні характеристики капсульованої маси

Для досягнення стабільності було проведено уточнювальний скринінг концентрацій допоміжних речовин (ДР) у складі обраної модельної суміші №3 (МС-3). Основним завданням було визначення оптимальної кількості кремнію

діоксиду колоїдного (Аеросилу 200) для забезпечення стабільної вологості маси [].

Розглянемо як впливає кількість аеросилу на сипучість та вологопоглинання (рис.3.1). в складі МС-3.

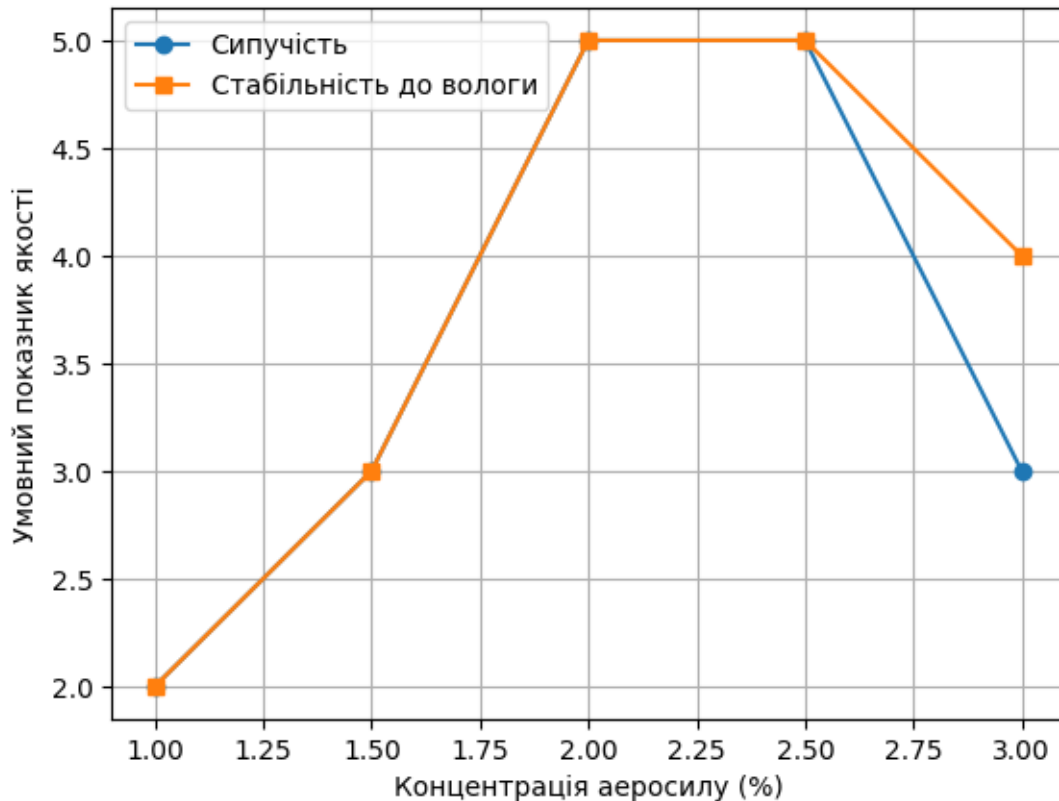


Рис.3.1. Вплив вмісту аеросилу на сипучість та стабільність до вологи складу МС-3.

Аналіз показав, що концентрація кремнію діоксиду колоїдного суттєво впливає на основні фармакотехнологічні характеристики модельної суміші МС-3. Зі збільшенням вмісту аеросилу від 1,0% до 2,0% спостерігається поступове покращення сипучості та підвищення стабільності системи до дії вологи, що зумовлено ефективною адсорбцією надлишкової вологи та зниженням міжчастинкового тертя.

Максимальні значення досліджуваних показників досягаються при концентрації аеросилу близько 2,0%, що свідчить про оптимізацію реологічних властивостей порошкової маси. Подальше збільшення

концентрації до 2,5–3,0% не призводить до покращення характеристик і в окремих випадках супроводжується тенденцією до погіршення сипучості через надмірну когезію дрібнодисперсних частинок.

Наступним кроком розглянемо як впливає кількість лактози на текучість (рис.3.2.)

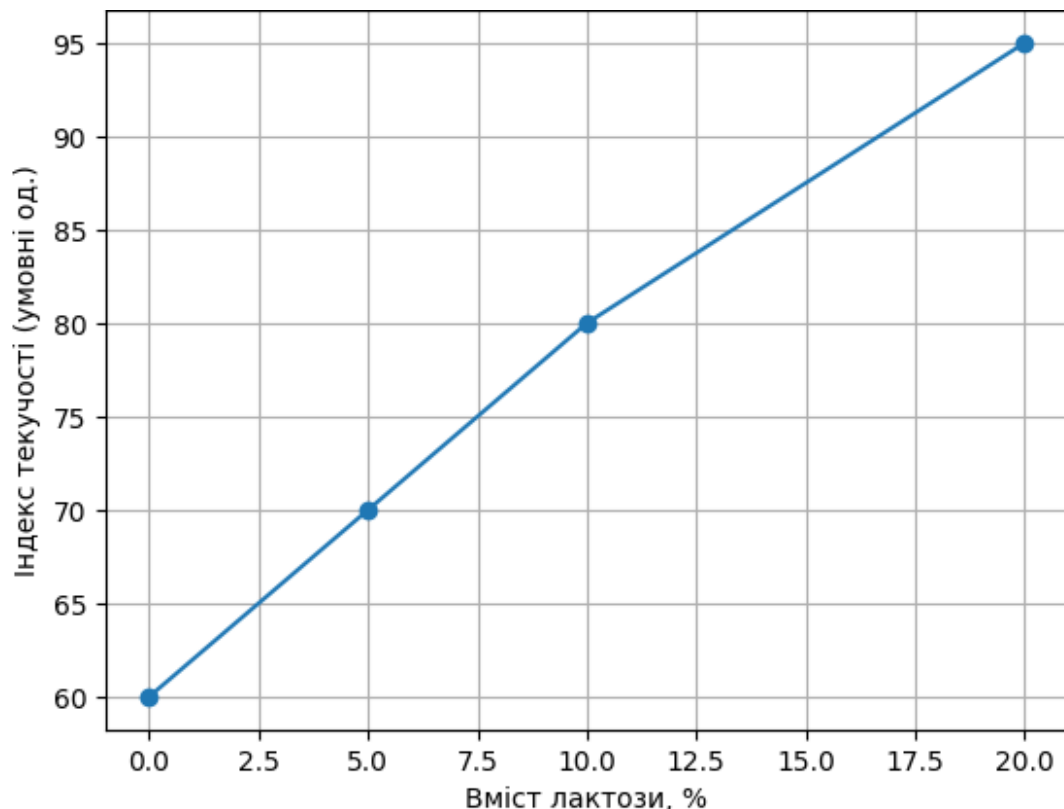


Рис.3.2. Вплив вмісту лактози на текучість

Зі збільшенням вмісту лактози в порошковій суміші спостерігається зростання текучості. Це пояснюється тим, що лактоза виконує функцію наповнювача з добрими гранулометричними властивостями, зменшує міжчастинкове зчеплення та покращує ковзання частинок у системі.

При низькому вмісті лактози (0–5%) суміш характеризується недостатньою плинністю через переважання волокнистої структури МКЦ. У діапазоні 5–10% відбувається стабілізація технологічних властивостей, а при 10–20% спостерігається виражене покращення текучості.

Ще розглянемо, як впливає зміна лактози у складі на текучість та однорідність (табл.3.3).

Таблиця 3.3

Вплив кількості лактози у складі суміші на текучість та однорідність

Вміст МКЦ (%)	Отриманий результат
1	2
20%	Забезпечує високу текучість суміші, однак характеризується недостатньою когезією, що може призводити до часткової неоднорідності та ризику розшарування компонентів.
35%	Є оптимальним варіантом: досягається збалансоване поєднання доброї текучості та високої однорідності, що забезпечує стабільність суміші та технологічність.
40%	Підвищує однорідність суміші за рахунок зростання зв'язувальної здатності, однак суттєво знижує текучість, що може ускладнювати дозування та підпресовку.

При дослідженні складу МС-2, бачимо, що зміна кількості лактози (табл.3.4) та МКЦ (рис.3.3.) у складі на показник текучості змінюється лінійно, але змінюється і однорідність.

Таблиця 3.3

Вплив кількості лактози у складі суміші МС-2 на текучість та однорідність

Вміст лактози (%)	Текучість	Однорідність маси
15	Задовільна	Середня
20	Добра	Висока
25	Висока	Висока

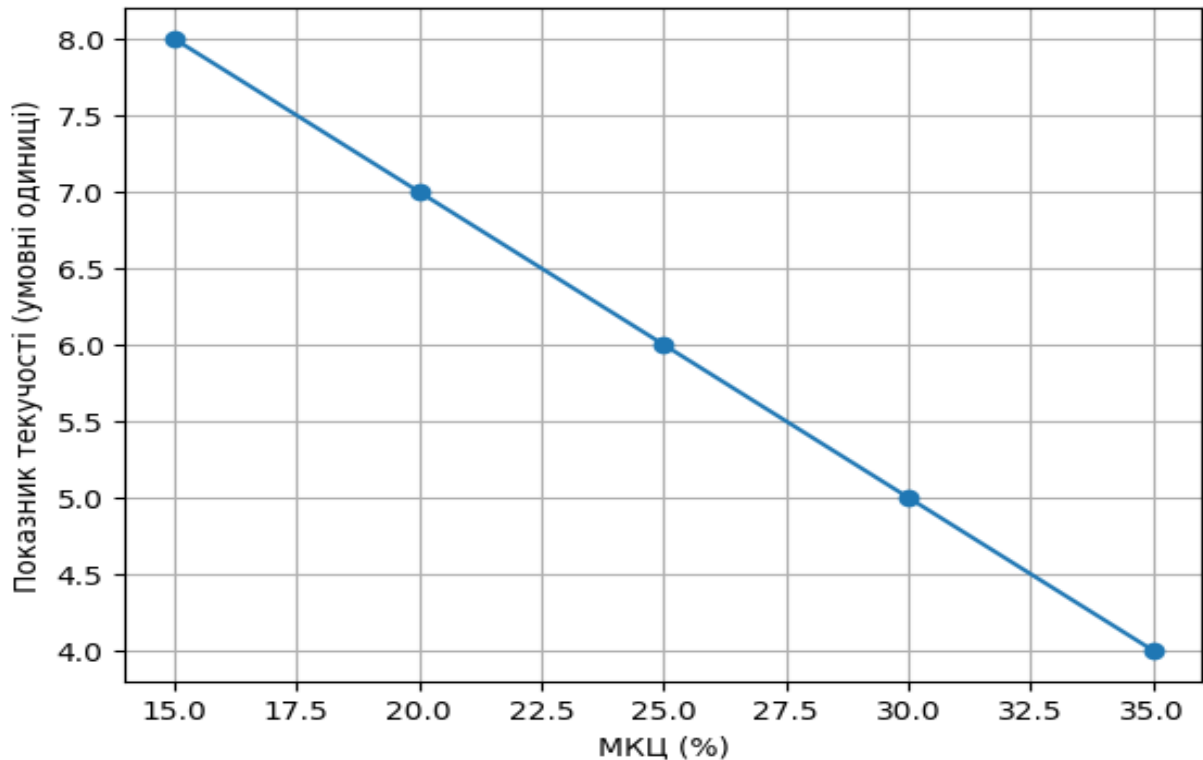


Рис.3.3. Вплив вмісту МКЦ на текучість маси МС-2

Проведені експериментальні дослідження дозволили із двох складів обрати склад МС-3 та визначити оптимальні значення допоміжних речовин.

3.3. Вибір номеру капсул для капсульної маси під умовною назвою «Фіголик-Г»

Для твердих желатинових капсул стандартні об'єми та орієнтовна маса наповнення для рослинних сумішей (насипна щільність від 0,5–0,7 г/мл) приблизно виглядає, як наведено в табл. 3.4. Насипний об'єм нашої маси складає 0,65 7 г/мл.

Розрахуємо відповідний номер капсули для маси наповнення 0,4 г (400 мг) при насипній щільності 0,65 г/мл.

1. Розрахунок необхідного об'єму:

$$V = \frac{m}{\rho} = \frac{0,4}{0,65} \approx 0,615 \text{ мл}$$

Отже, потрібний об'єм капсули $\approx 0,62$ мл

Таблиця 3.4

Норми наповнення капсул

Номер капсули	Об'єм капсули (мл)	Орієнтовна маса (мг)
1	2	3
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

Проводимо порівняння зі стандартами:

Номер капсули	Об'єм (мл)	Відповідність
000	1,37	занадто велика
00	0,95	завелика
0	0,68	найближча відповідність
1	0,50	замала
2	0,37	замала

Найбільш оптимальним є капсула №0, оскільки її об'єм 0,68 мл найближчий до розрахованого значення 0,62 мл і дозволяє розмістити 400 мг порошкової суміші без надмірного ущільнення або недозаповнення.

3.3. Розробка технологічної схеми виробництва фітопрепарату у вигляді твердих желатинових капсул

Розробка технологічної схеми виготовлення капсул ґрунтувалася на необхідності збереження стабільності термолабільних речовин і зниження механічного навантаження на крихку структуру сухих екстрактів []. З огляду на те, що суміш екстрактів берези, марени та хвоща характеризується



Рис. 3.4 Технологічна схема промислового виробництва капсул з сухими екстрактами берези, марени та хвощу

достатньою здатністю до ущільнення, але водночас є гігроскопічною, обрано підхід прямого капсулювання без застосування стадії вологої грануляції [19]. Технологічний процес побудовано відповідно до принципів Належної виробничої практики (GMP) (рис.3.4.). Ключову увагу зосереджено на контролі критичних параметрів процесу (CPPs), зокрема тривалості змішування та рівня відносної вологості у виробничій зоні (не вище 75%), що є визначальним для запобігання гігроскопічності екстрактів [19].

Послідовність стадій технологічного процесу:

Включають підготовку персоналу, санітарну обробку обладнання та приміщень класу чистоти D. На цій стадії проводиться зважування компонентів згідно нормативній документації.

На початковому етапі здійснюється приймання всієї вхідної сировини, допоміжних речовин і пакувальних матеріалів відповідно до встановлених процедур. Кожна серія супроводжується сертифікатами якості та підлягає вхідному контролю у відділі контролю якості. Проводиться ідентифікація компонентів (зокрема сухих екстрактів берези, марени та хвоща), а також перевірка їх фізико-хімічних показників: вологовмісту, гранулометричного складу, сипучості, насипної густини, мікробіологічної чистоти та відсутності сторонніх домішок.

Особливу увагу приділяють гігроскопічним властивостям рослинних екстрактів, тому забезпечуються контрольовані умови зберігання (захист від вологи, світла, температурних коливань). Сировина маркується, розміщується у карантинній зоні та допускається до виробництва лише після офіційного дозволу. Допоміжні речовини (наповнювачі, ковзні, антифрикційні агенти) також проходять аналогічний контроль. Проміжна продукція, що утворюється на наступних стадіях, зберігається у відповідних умовах із дотриманням вимог до чистоти та запобігання перехресній контамінації.

Технологічний процес виготовлення капсул починається з підготовки компонентів. Сировина за необхідності просіюється для усунення агломератів

і забезпечення однорідного гранулометричного складу. Далі здійснюється точне дозування кожного компонента згідно нормативній документації та робочим прописом.

Змішування проводиться у змішувачі з дотриманням визначеного часу та режиму, що забезпечує рівномірний розподіл активних і допоміжних речовин у суміші. Враховуючи крихкість частинок сухих екстрактів, процес організується таким чином, щоб мінімізувати механічний вплив і запобігти їх руйнуванню. Після цього суміш подається на стадію наповнення твердих желатинових капсул методом прямого капсулювання. Контролюється точність дозування, рівномірність наповнення та цілісність капсул. У разі необхідності капсули проходять очищення від залишків порошку (дедастинг). Завершальним етапом є фасування у первинну упаковку (блістери або флакони) з подальшим маркуванням.

Контроль у процесі виробництва здійснюється безперервно та охоплює всі критичні стадії технологічного процесу. На етапі змішування перевіряється однорідність порошкової суміші шляхом відбору проб із різних зон змішувача. Оцінюються технологічні параметри, зокрема текучість, насипна густина та вологість суміші.

Під час капсулювання проводиться контроль маси вмісту капсул, відхилень дозування, а також візуальний огляд на предмет дефектів (тріщини, деформації, неповне наповнення). Паралельно контролюються параметри виробничого середовища - температура та відносна вологість повітря (особливо важливо підтримувати її на рівні не вище 75%).

Усі результати фіксуються у виробничій документації та підлягають аналізу. У разі виявлення відхилень від встановлених норм проводяться коригувальні дії. Такий підхід забезпечує стабільність процесу, відтворюваність якості продукції та відповідність вимогам Належної виробничої практики.

3.4. Оцінка якості отриманого фітопрепарату та пакування

Отримані дослідні зразки капсул (умовна назва "Фітолик-G") були перевірені за основними показниками ДФУ, які наведено в табл.3.4.

Таблиця 3.4

Фармако-технологічні показники якості розроблених капсул

Показник	Вимоги ДФУ (норма)	Результати дослідження	Відповідність вимогам
1	2	3	4
Опис (зовнішній вигляд)	Тверді желатинові капсули; вміст - однорідний порошок	Капсули коричневого кольору, без деформацій; вміст однорідний	Відповідає
Середня маса вмісту, г	0,400 ± 7,5% (діапазон: 0,370 – 0,430)	0,402 ± 0,008	Відповідає
Однорідність маси	Відхилення індивідуальної маси не більше ± 7,5%	Відповідає вимогам ДФУ 2.9.5	Відповідає
Час розпадання, хв	Не більше 15 хвилин	8,0 ± 2,0	Відповідає
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 5,0 %	3,2 %	Відповідає

Досліджувані капсули відповідають фармакопейним вимогам - мають коричневий колір, не деформовані, а їх вміст є однорідним порошком, що свідчить про належну якість формування та стабільність дозованої форми.

Фактичне значення вмісту становить $0,402 \pm 0,008$ г, що знаходиться в межах допустимого діапазону (0,370–0,430 г). Це підтверджує точність дозування та стабільність технологічного процесу.

Відхилення індивідуальної маси не перевищує $\pm 7,5\%$, що відповідає вимогам ДФУ (2.9.5) і свідчить про рівномірність наповнення капсул.

Показник розпадання становить $8,0 \pm 2,0$ хв, що значно менше максимально допустимого значення (15 хв). Це забезпечує швидке вивільнення діючих речовин у шлунково-кишковому тракті.

Усі досліджувані показники повністю відповідають вимогам ДФУ, що підтверджує якість, однорідність та технологічну стабільність отриманих твердих желатинових капсул.

Для пакування твердих желатинових капсул найбільш доцільним є використання блістерної форми, зокрема типу Alu/Alu або PVC/Alu. Таке пакування забезпечує надійний захист препарату від впливу вологи, світла та кисню, що особливо важливо для капсул із рослинними екстрактами та гігроскопічними компонентами. Кожна капсула ізолюється в окремій комірці, що мінімізує ризик механічного пошкодження та контамінації, а також забезпечує точність дозування і зручність застосування для пацієнта.

Додатково варіантом є пакування у полімерні флакони з кришкою, що контролює перше відкриття, із обов'язковим використанням осушувача. Такий формат є економічнішим і зручним для фасування великої кількості капсул, однак поступається блістеру за рівнем захисту від зовнішніх факторів. Враховуючи фізико-хімічні властивості досліджуваних капсул і вимоги до стабільності, оптимальним рішенням залишається саме блістерне пакування типу Alu/Alu.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. У ході експериментального обґрунтування складу та технології фітопрепарату для лікування подагри встановлено доцільність використання твердих желатинових капсул як оптимальної лікарської форми для сухих рослинних екстрактів берези, марени та хвоща.

2. Проведені дослідження модельних сумішей дозволили встановити вплив допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості порошкових систем. Найкращі результати за показниками сипучості, однорідності та стабільності продемонструвала суміш МС-3, у якій раціонально поєднані наповнювачі та ковзні речовини (МКЦ, лактоза, аеросил, магнію стеарат). Доведено, що саме баланс між цими компонентами забезпечує оптимальні умови для прямого капсулювання.

3. Дослідження впливу концентрацій допоміжних речовин підтвердило, що ключовими факторами оптимізації є вміст кремнію діоксиду колоїдного та лактози. Збільшення аеросилу до оптимального рівня (близько 2%) покращує сипучість і вологостабільність, тоді як підвищення вмісту лактози позитивно впливає на текучість і однорідність маси. Водночас надлишок крохмалю або дисбаланс компонентів призводить до погіршення технологічних характеристик.

4. Розроблено та обґрунтовано технологічну схему виробництва капсул за умов GMP із застосуванням прямого капсулювання, що дозволяє мінімізувати вплив температури та механічних навантажень на активні речовини. Особливу увагу приділено контролю критичних параметрів процесу, зокрема вологості, часу змішування та однорідності дозування, що забезпечує стабільність якості готового продукту.

5. Оцінка якості отриманого фітопрепарату («Фітолик-Г») підтвердила його відповідність вимогам ДФУ за всіма основними показниками, включаючи зовнішній вигляд, середню масу, однорідність дозування, час розпадання та вологовміст.

ВИСНОВКИ

1. У результаті виконаної роботи узагальнено сучасні уявлення про подагру як хронічне метаболічне захворювання, пов'язане з порушенням пуринового обміну та розвитком стійкої гіперурикемії. Встановлено, що існуючі стандарти фармакотерапії, хоча й є ефективними, часто супроводжуються побічними реакціями при тривалому застосуванні, що обґрунтовує необхідність пошуку безпечніших альтернатив, зокрема фітотерапевтичних засобів. Проаналізовано фармацевтичний ринок та доведено недостатню представленість вітчизняних комбінованих фітопрепаратів для лікування подагри.

2. На основі вивчення лікарської рослинної сировини встановлено, що екстракти листя берези, коренів марени красильної та трави хвоща польового володіють комплексною діуретичною, урикозуричною, протизапальною та нефропротекторною дією, що дозволяє вважати їх науково обґрунтованою комбінацією для створення нового фітопрепарату.

3. У ході експериментальних досліджень встановлено, що сухі рослинні екстракти характеризуються високою гігроскопічністю, низькою сипучістю та нестабільними реологічними властивостями, що ускладнює їх використання у твердих лікарських формах. Проведено обґрунтований вибір допоміжних речовин, доведено їх суттєвий вплив на фармакотехнологічні властивості порошкових сумішей. Найбільш оптимальною виявилася модельна суміш МС-3, яка забезпечує найкращі показники текучості, однорідності та стабільності.

4. Розроблено технологічний підхід до створення твердих желатинових капсул із застосуванням прямого капсулювання, що дозволяє мінімізувати вплив технологічних факторів на термолабільні компоненти. Обґрунтовано вибір капсул розміру №0 як найбільш відповідних для маси наповнення 0,4 г, що забезпечує оптимальне дозування без ущільнення суміші.

5. Проведено оцінку якості отриманого фітопрепарату «Фітолик-Г», яка підтвердила повну відповідність вимогам ДФУ за всіма основними фармакотехнологічними показниками, зокрема однорідністю маси, часом розпадання та вологовмістом. Це свідчить про стабільність технологічного процесу та належну якість розробленої лікарської форми.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Биндас М. М., Білоус С. Б., Шалата В. Я. Сучасні підходи до лікування подагри та вивчення асортименту лікарських засобів для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату на сучасному фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний часопис*. 2023. № 3. С. 33–41
2. Головач І. Уратзнижуюча терапія при подагрі у практиці сімейного лікаря. *Ліки України*. 2016. № 10(206). С. 7–12.
3. Державна Фармакопея України. Доповнення 4 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. 600 с.
4. Державна Фармакопея України. Доповнення 7 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2024. Т. 1. 296 с.
5. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua> (дата звернення: 11.02.2026).
6. 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.
7. Особливості перебігу подагри в жінок: дані літератури та власні спостереження / Т. А. Карасевська та ін. *Проблеми остеології*. 2015. Т. 62, № 4. С. 42–46.
8. Клінічний перебіг подагри у військовослужбовців на сучасному етапі / Т. В. Куц та ін. *Український журнал військової медицини*. 2021. Т. 2, № 2. С. 43–48.
9. Компендіум – лікарські препарати. URL: <https://compendium.com.ua/> (дата звернення: 15.01.2026).

10. Кондратюк В. Є., Тарасенко О. М., Синиця Ю. П. Особливості харчування хворих на подагру. *Проблеми харчування*. 2016. № 1. С. 37–42.
11. Кравцова Ю. В., Запорожець Ю. В., Мельник (Ткачук) Н. А. Аналіз фракційного складу хмельової сировини. *Наукові здобутки молоді – вирішенню проблем харчування людства у XXI столітті* : матеріали 89-ї Міжнар. наук. конф. молодих учених, аспірантів і студентів, 3-7 квіт. 2023 р. Київ : НУХТ, 2023. Ч. 2. С. 131.
12. Марена красильна (*Rubia tinctorum* L.): хімічний склад та фармакогностична характеристика. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1324/marena> (дата звернення: 11.01.2026).
13. Атлас морфолого-анатомічних ознак сировини дикорослих споріднених видів лікарських рослин України / В. М Мінарченко та ін. Київ : Паливода А. В., 2022. 406 с.
14. Міщенко О. Я., Слободянюк М. М. Сучасні підходи до стандартизації лікарської рослинної сировини. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2023. № 1. С. 34–40.
15. Подагра : монографія / В. М. Коваленко та ін. Київ : Моріон, 2022. 72 с.
16. Полстяной А. О. Подагра: короткий історичний огляд. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4, № 2. С. 33–37
17. Семченко К., Вишнеvsька Л. Методологічні підходи до розроблення складу капсул «Фітогельмін». *Фармацевтичний журнал*. 2020. № 6. С. 78–86. DOI: 10.32352/0367-3057.6.20.08.
18. Сташенко С. Г., Запорожець Ю. В., Бурлака Т. В. Отримання біологічно активних речовин із рослинної сировини. *Наукові здобутки молоді – вирішенню проблем харчування людства у XXI столітті* : матеріали 88-ї Міжнар. наук. конф. молодих учених, аспірантів і студентів. Київ : НУХТ, 2022. Ч. 2. С. 102.

19. Технологічні аспекти створення лікарських засобів на основі рослинної сировини : навч. посіб. / О. А. Рубан та ін. Харків : НФаУ, 2018. 120 с.
20. Ткаченко М. В. Гіпоурикемічна терапія для профілактики та лікування подагри: актуальний стан проблеми. *Світ медицини та біології*. 2017. № 4(62). С. 197–203.
21. Ткачова О. В. Протиподагричні засоби: дослідження асортименту, соціально-економічної доступності та обсягів споживання в Україні. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 2(55). С. 36–40.
22. Оздоровчо-лікувальні чинники застосування засобів фітотерапії (огляд літератури) / Ю. Вихляєв та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. № 3. С. 110–118. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-3-110.
23. Фармакогнозія : базовий підруч. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. IV рівня акредитації / В. С. Кисличенко та ін. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. 736 с.
24. Фармакопейні вимоги до методик контролю якості лікарської рослинної сировини : метод. рек. / А. Г. Котов та ін. Харків : Вид-во ФОП Петров В.В., 2016. 54 с.
25. Чумак О. О., Безрукавий Є. А., Малоштан Л. М Вивчення антиексудативної активності густого екстракту листя берези бородавчастої. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Харків, 2018. Вип. 5. С. 409–410.
26. *Rubia tinctorium* L. Rubiaceae / K. Batsatsashvili et al. *Ethnobotany of the Caucasus*. Cham : Springer International Publishing, 2017. DOI: 10.1007/978-3-319-49412-8_47.
27. Development of a method of quantitative determination of rhizome and roots of *Rubiae cordifolium* / M. V. Rybalko et al. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2019. Vol. 11. P. 5538–5540.
28. Eligibility for and Prescription of Urate-Lowering Treatment in Patients With Incident Gout in England / C.-F. Kuo et al. *JAMA*. 2014. Vol. 312(24). P. 2684.

29. Diagnostic features of raw materials of related Equisetum species of Ukrainian flora / V. Minarchenko et al. *Journal of research in pharmacy*. 2022. Vol. 26(6). P. 1780–1788.
30. Sznitowska M. *Farmacja stosowana Technologia postaci leku*. Warszawa : PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 2017. 1246 p.