**МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ КАПСУЛ
«ФІТОГЕЛЬМІН»****Ключові слова:** методологія, фармацевтична розробка, капсули, протигельмінтні засобиК. V. SEMCHENKO, (<https://orcid.org/0000-0003-3824-8899>),L. I. VYSHNEVSKA (<https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>)*National University of Pharmacy, Kharkiv***METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE DEVELOPMENT OF THE
CAPSULES «PHYTOHELMIN» COMPOSITION****Key words:** methodology, pharmaceutical development, capsules, anthelmintic drugs

Історія фармації налічує століття праць із пошуку лікарських речовин, вивчення і вдосконалення технологічних прийомів через виготовлення різних лікарських форм та розроблення методик контролю якості одержаного продукту.

Серед існуючого різноманіття лікарських форм особливої уваги заслуговують капсули, оскільки саме інкапсуляція лікарських засобів залишається популярним способом введення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Із точки зору практичності застосування, тверді желатинові капсули зручніші у порівнянні з таблетками і порошками за рахунок поєднання можливості варіювання складу препарату і точності дозування [1–3, 6].

Незважаючи на наявність великої кількості статей, присвячених розробленню лікарських засобів у такій лікарській формі, аналізу методологічних аспектів розроблення капсул не здійснювали.

Тому, метою нашого дослідження є вивчення методологічних підходів до розроблення лікарського засобу у формі капсул, зокрема препарату «Фітогельмін», для застосування у III фазі лікування гельмінтозів травної системи.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами дослідження виступили діюча нормативна документація стосовно фармацевтичної розробки лікарських препаратів та загальна стаття Державної фармакопеї України (ДФУ) 2 вид., т. 1. «Капсули».

Під час виконання роботи використовували методи бібліосемантичного аналізу, систематизації та узагальнення даних. При розробленні технології капсул використовували фармакотехнологічні методи дослідження.

Результати дослідження та обговорення

У процесі розроблення лікарського засобу для лікування гельмінтозів травної системи у III фазі (усунення наслідків захворювання та відновлення функцій шлунково-кишкового тракту (ШКТ)) нами була обрана лікарська форма тверді капсули.

Застосування лікарської рослинної сировини (ЛРС) є фундаментальною основою народної медицини, що охоплює досвід багатьох поколінь та стало основою для створення безлічі лікарських препаратів. Не є виключенням і лікування гельмінтозів.

Проаналізувавши дані літератури [5, 7–9] на основі дерева рішень, яке наведено на рис. 1, нами була обрана лікарська рослинна сировина, що якнайкраще забезпечить потреби організму пацієнта у стадії усунення наслідків захворювання та відновлення функцій ШКТ після гельмінтозів.

Рис. 1. Дерево рішень із вибору лікарської рослинної сировини для розроблення капсул «Фітогельмін»

Частоту застосування ЛРС у складі найбільш вживаних моно- та полі-компонентних протигельмінтних засобів наведено на рис. 2.

Рис. 2. Частота застосування лікарської рослинної сировини у складі моно- та полікомпонентних протигельмінтних зборів ЛРС, що зустрічається у поодиноких зборах, на рис. 2 не відображали.

Комп'ютерне прогнозування фармакологічної активності основних біологічно активних речовин за допомогою програми PASS analysis [4] дало змогу встановити композицію ЛРС, що забезпечуватиме протигельмінтну, антипаразитарну, проти-запальну, антибактеріальну, антисептичну, гепатопротекторну, нефропротекторну, послаблювальну, протиалергійну, спазмолітичну, знеболювальну, заспокійливу активності (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Склад капсул «Фітогельмін»

Назва АФІ	НД	Кількісний вміст, мас.%
Сухий екстракт пижма квіток	№ UA/7116/01/01	15,0
Сухий екстракт полину гіркого трави	ДФУ 2.0, с. 428-430	15,0
Сухий екстракт золототисячнику трави	№ UA/8472/01/01	15,0
Сухий екстракт полину цитварного квіток	СПЦ	10,0
Сухий екстракт крушини кори	ДФУ 2.0, С. 360-361	10,0
Сухий екстракт оману кореневищ із коренями	№ UA/5682/01/01	10,0
Сухий екстракт кульбаби трави з коренями	ДФУ 2.0, С. 364	10,0
Сухий екстракт імбиру кореневищ	ДФУ 2.0, С. 336	5,0
Сухий екстракт валеріани коренів	ДФУ 2.0, С. 257-260	5,0
Сухий екстракт ромашки квіток	ДФУ 2.0, С. 445-448	5,0

Для подальшої роботи з обґрунтування вибору допоміжних речовин та технології виготовлення капсул у промислових та аптечних умовах нами були вивчені вимоги Настанови 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» та загальної статті ДФУ 2 вид., т. 1 «Капсули».

На основі вимог вищевказаної Настанови та ДФУ нами був запропонований алгоритм фармацевтичного розроблення капсул «Фітогельмін» (рис. 3).

Відповідно до 3 етапу запропонованого алгоритму розроблення капсул «Фітогельмін» було проведено дослідження з вибору допоміжних речовин для забезпечення належної якості капсульної маси. Зокрема, було проведено дослідження визначення кута природного укосу і швидкості течії через насадку [2]. Було встановлено, що найкращі показники текучості капсульної маси забезпечуються у разі введення до її складу таких допоміжних речовин як лактоза (6,8 мас.%), аеросил (5,0 мас.%), тальк (2,0 мас.%) та магнію стеарат (0,5 мас.%).

Експериментально встановлено, що оптимальним розміром капсул обраного складу є «0».

На основі сукупності проведених досліджень та вивчення сучасного наукового досвіду з розроблення технології твердих желатинових капсул [10–12] запропоновано технологічну схему виготовлення капсул «Фітогельмін» (рис. 4).

Приготовлені за вищеописаною технологією зразки капсул оцінювали за такими показниками якості як органолептичний контроль, однорідність дозованих одиниць, однорідність маси, час розчинення. Результати досліджень наведено у табл. 2.

Рис. 3. Алгоритм фармацевтичного розроблення капсул «Фітогельмін»

Результати дослідження якості капсул «Фітогельмін»

Показник якості	Результат
Опис (ДФУ 2 вид., Т. 1., загальна стаття «Капсули»)	Тверді желатинові капсули № 0 із білим непрозорим корпусом і зеленою непрозорою кришкою. Вміст капсули світло-коричневого кольору порошок зі специфічним запахом
Середня маса вмісту капсули, г	0,69 ± 0,03
Однорідність маси вмісту капсули, %	± 4,3%
Розпадання	15 хв 27 с ± 32 с

Рис. 4. Технологічна схема виготовлення капсул «Фітогельмін»

Як впливає з наведених у табл. 2 результатів, капсули під умовною назвою «Фітогельмін», виготовлені за запропонованою технологією, відповідно до розробленого алгоритму фармацевтичної розробки, відповідають вимогам ДФУ за такими показниками якості: опис, середня маса вмісту капсули, однорідність маси, розпадання.

Висновки

1. Наведено дерево рішень із вибору перспективної лікарської рослинної сировини для подальшого розроблення капсул «Фітогельмін», на основі якого здійснювали аналіз джерел літератури стосовно лікування гельмінтозів травної системи.

2. Запропоновано загальний алгоритм фармацевтичної розробки капсул з урахуванням вимог Настанови 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» і Державної фармакопеї України та описано основні етапи її для капсул «Фітогельмін».

3. На основі виконаних досліджень відповідно до наведеного алгоритму фармацевтичної розробки розроблено технологічну схему виготовлення капсул «Фітогельмін». Встановлено, що зразки капсул, виготовлені за цією технологією, відповідають вимогам ДФУ за показниками зовнішнього вигляду, середньої маси вмісту капсули, однорідності маси, розпадання.

Список використаної літератури

1. Gullapalli R. P., Mazzitelli C. L. Gelatinand Non-Gelatin Capsule Dosage Forms // J. Pharm. Sci. – 2017. – V. 106, N 6. – P. 1453–1465. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.02.006>
2. Loidolt P., Madlmeir S., Khinast J. G. Mechanistic modeling of a capsule filling process // Int. J. Pharm. – 2017. – V. 532, N 1. – P. 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.08.125>
3. Pharmaceutical Compounding and Dispensing. 2nd / Ed. J. F. Marriott, K. A. Wilson, Ch. A. Langley, D. Belcher. – London: Pharmaceutical Press, 2010. – 288 p.
4. Tolochko K. V., Vyshnevska I. L. Scientific justification of anthelmintic medicines based on medicinal plant material // Inter. J. Green Pharmacy. – 2017. – V 11, N 3. – P. 154–159. <http://dx.doi.org/10.22377/ijgp.v11i03.1119>
5. Крмарьов С. О., Загордонець Л. В. Лікування гельмінтозів. Сучасний погляд на проблему // Актуальна Інфектологія. – 2019. – № 7 (5). – С. 252–258. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.7.5.2019.183704>
6. Сайко І. В. Капсули // Фармацевтична енциклопедія: електрон. наук. фахове вид. – URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3436/kapsuli>
7. Сборник по народной медицине и нетрадиционным способам лечения / Сост. Г. З. Минеджян. – М.: Адрес-Пресс, 2003. – 512 с.
8. Станкевич В. В., Тарабарова С. Б., Черевко Е. М. Гігієнічна проблема забрудненості гельмінтами довкілля та профілактичні заходи боротьби з гельмінтозами (огляд) // Гігієна населених місць. – 2019. – № 69 – С. 237–242. <https://doi.org/10.32402/hygiene2019.69.237>
9. Филицкова О. В., Набока О. И. Паразиты, патогены и человек. Монография. – Харьков: Полосатая типография, 2016. – 212 с.
10. Владутурова І. N. Розроблення промислової технології одержання капсул «Тиреофіт» // Фармац. журн. – 2012. – № 6. – С. 55–60. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/448>
11. Slipchenko G. D. Determination of the critical parameters of the technological process of obtaining solid dosage forms with dry extract and crushed roots and roots of *Scutellaria baicalensis* // Фармац. журн – 2019. – № 3. – С. 56–64. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.07>
12. Тихонов О. І., Ромась К. П. Розробка технології капсул «Апінін» // Фармац. журн – 2009. – №. 5. – С. 87–93. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/920>

References

1. Gullapalli R. P., Mazzitelli C. L. Gelatinand Non-Gelatin Capsule Dosage Forms // J. Pharm. Sci. – 2017. – V. 106, N 6. – P. 1453–1465. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.02.006>
2. Loidolt P., Madlmeir S., Khinast J. G. Mechanistic modeling of a capsule filling process // Int. J. Pharm. – 2017. – V. 532, N 1. – P. 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.08.125>
3. Pharmaceutical Compounding and Dispensing. 2nd / Ed. J. F. Marriott, K. A. Wilson, Ch. A. Langley, D. Belcher. – London: Pharmaceutical Press, 2010. – 288 p.
4. Tolochko K. V., Vyshnevska I. L. Scientific justification of anthelmintic medicines based on medicinal plant material // Inter. J. Green Pharmacy. – 2017. – V 11, N 3. – P. 154–159. <http://dx.doi.org/10.22377/ijgp.v11i03.1119>
5. Kramarov S. O., Zakordonets L. V. Likuvannia helmintoziv. Suchasnyi pohliad na problemu // Aktualnaa Infektologiya. – 2019. – № 7 (5). – S. 252–258. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.7.5.2019.183704>

6. Saiko I. V. Kapsuly // Farmatsevtichna entsyklopediia: elektron. nauk. fakhove vyd. – URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3436/kapsuli>
7. Sbornyk po narodnoi medytseye y netradytsonnym sposobam lecheniya / Sost. H. Z. Mynedzhian. – M.: Adres-Press, 2003. – 512 s.
8. Stankevych V. V., Tarabara S. B., Cherevko E. M. Hihienichna problema zabrudnenosti helmintamy dovkilla ta profilaktychni zakhody borotby z helmintozamy (ohliad) // Hihiena naselenykh mist. – 2019. – № 69 – S. 237–242. <https://doi.org/10.32402/hygiene2019.69.237>
9. Filipczova O. V., Naboka O. I. Parazyty, patogeny i chelovek. Monografiya. – Khar'kov: Polosataya tipografiya, 2016. – 212 s.
10. Vladymyrova I. M. Rozroblennia promyslovoi tekhnolohii oderzhannia kapsul «Tyreofit» // Farmats. zhurn. – 2012. – № 6. – S. 55–60. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/44810>.
11. Slipchenko G. D. Determination of the critical parameters of the technological process of obtaining solid dosage forms with dry extract and crushed roots and rootlets of *Scutellaria baicalensis* // Фармац. журн – 2019. – № 3. – С. 56–64. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.07>
12. Tykhonov O. I., Romas K. P. Rozrobka tekhnolohii kapsul «Apinin» // Farmats. zhurn – 2009. – №. 5. – S. 87–93. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/920>

Надійшла до редакції 5 вересня 2020 р.
Прийнято до друку 28 жовтня 2020 р.

К. В. Семченко (<https://orcid.org/0000-0003-3824-8899>),
Л. І. Вишнеvsька (<https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ КАПСУЛ «ФІТОГЕЛЬМІН»

Ключові слова: методологія, фармацевтична розробка, капсули, протигельмінтні засоби

А Н О Т А Ц І Я

Існуючий асортимент лікарських засобів представлений різноманіттям лікарських форм. Серед них вагому частину становлять пероральні тверді лікарські форми, зокрема капсули. Введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу капсул не потребує додавання коригентів та потребує значно меншої кількості допоміжних речовин порівняно з формуванням таблеткових лікарських форм.

У разі розроблення лікарських форм на основі екстрактів лікарської рослинної сировини важливим є раціональний вибір лікарської форми. Використання капсул дає змогу зробити композицію з декількох екстрактів, забезпечуючи належні споживчі характеристики готового продукту.

Метою цього дослідження є вивчення методологічних підходів до розроблення лікарського препарату «Фітогельмін», запропонованого для застосування в III фазі лікування гельмінтозів травної системи.

Як об'єкти дослідження було обрано наукові праці вітчизняних та закордонних авторів, бази даних та власні дослідження. Під час виконання власних досліджень використовували методи бібліосемантичного аналізу, систематизації та узагальнення даних.

Охарактеризовано капсули як лікарську форму: наведено визначення, класифікацію, особливості, переваги та недоліки. Оскільки під час розроблення лікарського засобу для лікування гельмінтозів травної системи у III фазі (усунення наслідків захворювання та відновлення функцій ШКТ) нами була обрана лікарська форма тверді капсули, наведено дерево рішень із 6 етапів із вибору лікарської рослинної сировини для обґрунтування складу капсул під умовною назвою «Фітогельмін».

Описано 7 ступенів загального алгоритму фармацевтичного розроблення капсул та приведено рішення за кожним етапом безпосередньо для капсул запропонованого складу.

На основі одержаних результатів сформульовано основні методологічні підходи до розроблення лікарських препаратів у формі капсул, зокрема наведено характеристику та класифікацію капсул, проаналізовано переваги та недоліки цієї лікарської форми. Наведено дерево рішень із вибору лікарської рослинної сировини під час розроблення лікарських засобів та кінцевий склад капсул «Фітогельмін», одержаний на основі його застосування. Описано загальний алгоритм фармацевтичного розроблення капсул та відповідні рішення з розроблення капсул «Фітогельмін» на його основі відповідно до вимог Настанови 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка».

Е. В. Семченко (<https://orcid.org/0000-0003-3824-8899>),

Л. И. Вишневская (<https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>)

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА КАПСУЛ «ФИТОГЕЛЬМИН»

Ключевые слова: методология, фармацевтическая разработка, капсулы, противогельминтные средства

А Н Н О Т А Ц И Я

Существующий ассортимент лекарственных средств представлен многообразием лекарственных форм. Среди них значительную часть составляют пероральные твердые лекарственные формы, в частности капсулы. Введение активных фармацевтических ингредиентов в состав капсул не требует добавления корригентов и требует значительно меньшего количества вспомогательных веществ по сравнению с формированием таблеточных лекарственных форм.

При разработке лекарственных форм на основе экстрактов лекарственного растительного сырья важным является рациональный выбор лекарственной формы. Использование капсул позволяет сделать композицию из нескольких экстрактов, обеспечивая надлежащие потребительские характеристики готового продукта.

Целью этого исследования является изучение методологических подходов к разработке лекарственного препарата «Фитогельмин», предложенного для применения в III фазе лечения гельминтозов пищеварительной системы.

В качестве объектов исследования были выбраны научные труды отечественных и зарубежных авторов, базы данных и собственные исследования. При выполнении собственных исследований использовали методы библиосемантического анализа, систематизации и обобщения данных.

Охарактеризованы капсулы как лекарственная форма: представлено определение, классификация, особенности, преимущества и недостатки. Поскольку при разработке лекарственного средства для лечения гельминтозов пищеварительной системы в III фазе (устранение последствий заболевания и восстановление функций ЖКТ) нами была выбрана лекарственная форма твердые капсулы, приведено дерево решений по 6 этапам выбора лекарственного растительного сырья для обоснования состава капсул под условным названием «Фитогельмин».

Описаны 7 степеней общего алгоритма фармацевтической разработки капсул и приведены решения по каждому этапу непосредственно для капсул предложенного состава.

На основе полученных результатов сформулированы основные методологические подходы к разработке лекарственных препаратов в форме капсул, в частности, приведена характеристика и классификация капсул, проанализированы преимущества и недостатки этой лекарственной формы. Приведено дерево решений по выбору лекарственного растительного сырья при разработке лекарственных средств и конечный состав капсул «Фитогельмин», полученный на основе его применения. Описан общий алгоритм фармацевтической разработки капсул и соответствующие решения по разработке капсул «Фитогельмин» на его основе в соответствии с требованиями Руководства 42-3.1: 2004 «Руководство по качеству. Лекарственные препараты. Фармацевтическая разработка».

K. V. Semchenko (<https://orcid.org/0000-0003-3824-8899>),

L. I. Vyshnevska (<https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE DEVELOPMENT OF THE CAPSULES

«PHYTOHELMIN» COMPOSITION

Key words: methodology, pharmaceutical development, capsules, anthelmintics drugs

A B S T R A C T

The existing range of medicines is represented by a variety of dosage forms. Among them a significant proportion takes oral solid dosage forms, in particular capsules. The introduction of active pharmaceutical ingredients in the capsule composition does not require the addition of flavouring agents and requires a significantly lower amount of excipients compared to the formation of tablet dosage forms.

In the development of dosage forms based on extracts of medicinal plants, the rational choice of the dosage form is important. The use of capsules allows making a composition of several extracts, providing the proper consumer characteristics of the finished product.

The aim of the work is to study methodological approaches to the development of the drug «Phytohelmin», proposed for use in the 3rd phase of the treatment of helminthiasis of the digestive system.

As the objects of research scientific works of domestic and foreign authors, databases and own findings were selected. When conducting the own research, we used methods of bibliosemantic analysis, systematization and generalization of data.

Capsules are characterized as a dosage form: the definition, classification, features, advantages and disadvantages are presented. When developing a medicine for the treatment of helminthiasis of the digestive system in phase III (eliminating the consequences of the disease and restoring the functions of the gastrointestinal tract), we selected the solid capsule dosage form. We present a decision tree for 6 stages of choosing the medicinal plant material to justify the capsule composition under the conditional name «Phytohelmin».

7 Degrees of the general algorithm for pharmaceutical development of capsules are described and solutions for each stage directly for the capsules of the proposed composition are given.

Based on the results obtained, the main methodological approaches to the development of drugs in the form of capsules are formulated, in particular, capsule characteristics and classification are given, and the advantages and disadvantages of this dosage form are analyzed. The tree of decisions on the choice of medicinal plant materials in the development of medicines and the final composition of the capsules «Phytohelmin», obtained on the basis of its application, is given. The general algorithm for the pharmaceutical development of capsules and the corresponding solutions for the development of «Phytohelmin» capsules based on it in accordance with the requirements of Guide 42-3.1: 2004 «Quality Guide. Medications. Pharmaceutical Development» is described.

*Електронна адреса для листування з авторами: tolochko.kv@gmail.com
(Семченко К. В.)*