DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2024.i2.14773
УДК 615.453.42:615.322:615.246

О. О. Шмалько[1], Л. І. Вишневська[2]
[1]ЧОРНОМОРСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ПЕТРА МОГИЛИ, МИКОЛАЇВ
[2]НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ ТА МЕТОДИК ЇХ АНАЛІЗУ

Вступ. *Захворювання органів травлення є однією з найбільш поширених груп захворювань і становлять близько 10 % усіх хвороб. В Європі кожного року реєструють понад 30 тис. нових випадків коліту на 1 млн населення. Перше місце займають хвороби системи кровообігу – 52,1 і 50,2 %; друге – хвороби органів дихання, цей показник постійний і становить 8,1 %; третє місце належить хворобам органів травлення – 9,4 і 10,1 % відповідно в 2010 та 2017 рр.*

Мета дослідження *– провести експериментальні дослідження з розроблення оригінального лікарського препарату у формі твердих желатинових капсул з поліекстрактом сухим "Поліекс".*

Методи дослідження. *Використовували бібліосемантичні, фармакотерапевтичні, фізико-хімічні, біофармацевтичні й статистичні (Statistica ("StatSoft", США) методи дослідження. Кристалографічні дослідження поліекстракту сухого виконували за допомогою мікроскопічного аналізу на лабораторному мікроскопі Konus-Academy (при збільшенні окуляра в 40 разів) із вбудованою відеокамерою Scope Tek. Насипний об'єм і насипну густину визначали на струшувальному приладі моделі 545-АК-3, сипкість – за допомогою лійки з вібропристроєм ВП-12А. Аналіз біологічно активних речовин проводили методом абсорбційної спектрофотометрії за допомогою спектрофотометра Schimadzu UV-2600 (Японія).*

Результати й обговорення. *Вивчено вихідні технологічні параметри поліекстракту сухого та визначено, що він має завищений показник плинності, що негативно впливатиме на процес інкапсулювання при проведенні технологічного процесу. Враховуючи необхідність зниження показників вологопоглинання поліекстракту сухого та підвищення ефекту плинності капсульної маси, під час експериментальних досліджень обрали такі допоміжні речовини: мікрокристалічної целюлози 145 мг, аеросилу 3 мг і тальку 2 мг. Розроблено методику визначення суми поліфенольних сполук у перерахунку на кислоту галову методом абсорбційної спектрофотометрії. Електронний спектр поглинання 0,005 % водного розчину поліекстракту сухого в ділянці від 220 до 400 нм характеризувався наявністю плеча в ділянці від 260 до 269 нм. При проведенні експерименту капсули через 30 хв показали ступінь розчинення ≥85 % суми поліфенольних сполук у перерахунку на кислоту галову.*

Висновки. *На підставі проведених фармакотехнологічних, кристалографічних, фізико-хімічних і біофармацевтичних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано та розроблено оптимальний склад і визначено деякі технологічні параметри виробництва капсул з фітоекстрактом сухим, а також методику визначення суми поліфенольних сполук у перерахунку на кислоту галову.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **поліекстракт сухий; склад; допоміжні речовини; технологія; фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження.**

ВСТУП. Захворювання органів травлення є однією з найбільш поширених груп захворювань і становлять близько 10 % усіх хвороб. В Європі кожного року реєструють понад 30 тис. нових випадків коліту на 1 млн населення. Перше місце займають хвороби системи кровообігу – 52,1 і 50,2 %; друге – хвороби органів дихання, цей показник постійний і становить 8,1 %; третє місце належить хворобам органів травлення – 9,4 і 10,1 % відповідно в 2010 та 2017 рр. [1]. Розлади шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – третя найпоширеніша причина звернення до лікарів загальної практики серед пацієнтів похилого віку у розвинених країнах. Деякі зміни ШКТ, пов'язані зі старінням, є фізіологічними, інші – патологічними та більш поширені серед людей похилого віку. Старіння впливає на всі функції шлунково-кишкової системи: рухливість, секрецію ензимів та гормонів, травлення, всмоктування. Вона відіграє важливу роль у всмоктуванні ліків та обміні речовин і зазвичай

© О. О. Шмалько, Л. І. Вишневська, 2024.

страждає від побічних ефектів приймання медичних препаратів [2].

Наше завдання полягало у створенні оригінального препарату у формі капсул на основі лікарської рослинної сировини з полівалентною фармакологічною дією вітчизняного виробництва для використання в комплексній терапії хронічного неспецифічного виразкового коліту.

Активним фармацевтичним інгредієнтом капсул є багатокомпонентний екстракт сухий з полівалентною дією, отриманий 20 % водно-етанольною сумішшю на основі лікарської рослинної сировини, під умовною назвою "Поліекс": оман високий, цикорій дикий, грицики звичайні, фенхель звичайний, хвощ польовий, вероніка лікарська, нагідки лікарські, петрушка посівна, кропива дводомна, вовче тіло болотяне [3].

Основними біологічно активними речовинами оману високого є інулін, ефірна олія, макро та мікроелементи, вітаміни С і Е. Він має протимікробну, протизапальну, противірусну, антисептичну, в'яжучу, репаративну, аналгезивну дію [4, 5].

Основними біологічно активними речовинами цикорію дикого є вуглеводи (інулін), стерини, вітаміни С і В, фенолкарбонові кислоти та їх похідні, ефірна олія, жирна олія. Він має протизапальну, протимікробну, аналгезивну, репаративну, загальнозміцнювальну, десенсибілізувальну дію [6].

Грицики звичайні містять вітаміни С і K_1, каротиноїди, алкалоїди, азотовмісні сполуки, вуглеводи, органічні кислоти, флавоноїди, макро- та мікроелементи, дубильні речовини. Мають протизапальну, протимікробну, спазмолітичну, гемостатичну, аналгезивну, в'яжучу, репаративну, андрогенну дію, підвищують тонус міометрія, моторику шлунка, прискорюють перистальтику кишечника [7].

Фенхель звичайний містить ефірну олію, флавоноїди, кумарини, органічні кислоти, жирну олію. Має протизапальну, спазмолітичну, вітрогінну, дезінфікувальну, секретолітичну, антибактеріальну дію [3, 8].

Хвощ польовий містить флавоноїди, органічні кислоти, дубильні речовини, вітамін С, жирну олію, макро- та мікроелементи. Має протизапальну, сечогінну дію, стимулює кровотворення, покращує згортання крові, виводить з організму токсини, зокрема свинець [9].

Вероніка лікарська містить флавоноїди, органічні кислоти, глікозиди вероніцин та аукубін, ефірну олію, сапоніни, органічні кислоти, дубильні й гіркі речовини, вітамін С. Має протимікробну, протизапальну, кровоспинну, секретолітичну, ранозагоювальну, аналгезивну, антитоксичну, репаративну, протиспазматичну, фунгіцидну, депуративну, антитоксичну дію, підвищує секрецію шлунка [10].

Нагідки лікарські містять каротиноїди, смоли, слиз, гіркоти (календен), флавоноїди, кислоти саліцилову та яблучну, тритерпенові глікозиди, сапонін, фітонциди; концентрують цинк, мідь, молібден і селен. Має протизапальну, бактерицидну, противірусну, антимікотичну, ранозагоювальну, спазмолітичну, регенераційну, онкопротективну дію, збуджує секреторну активність травних органів, стимулює жовчоутворення та жовчовиділення [11].

Петрушка посівна містить ефірну олію, флавоноїди, кумарини, макро- та мікроелементи. Має загальнозміцнювальну, антисептичну, протизапальну, тонізувальну, регенераційну дію, підвищує тонус міометрія і товстої кишки [3, 8].

Кропива дводомна містить вітаміни K_1, С, В, Е, РР, каротиноїди, хлорофіл, вуглеводи, органічні й фенолкарбонові кислоти, флавоноїди, кумарини, макро- та мікроелементи, дубильні речовини. Має загальнозміцнювальну, антисептичну, протизапальну, тонізувальну, регенераційну дію, підвищує тонус міометрія і товстої кишки [12, 13].

Вовче тіло болотяне містить дубильні речовини, флавоноїди, органічні кислоти, смоли, ефірну олію. Має протизапальну, в'яжучу, болетамувальну і кровоспинну дію [14].

Мета дослідження – провести експериментальні дослідження з розроблення оригінального лікарського препарату у формі твердих желатинових капсул з поліекстрактом сухим "Поліекс".

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Використовували бібліосемантичні, фармакотерапевтичні, фізико-хімічні, біофармацевтичні й статистичні (Statistica ("StatSoft", США) методи дослідження. Кристалографічні дослідження поліекстракту сухого виконували за допомогою мікроскопічного аналізу на лабораторному мікроскопі Konus-Academy (при збільшенні окуляра в 40 разів) із вбудованою відеокамерою Scope Tek. Насипний об'єм і насипну густину визначали на струшувальному приладі моделі 545-АК-3, сипкість – за допомогою лійки з вібропристроєм ВП-12А. Аналіз біологічно активних речовин проводили методом абсорбційної спектрофотометрії за допомогою спектрофотометра Schimadzu UV-2600 (Японія).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Згідно з результатами проведеного аналізу за оптичною мікроскопією (рис. 1), було з'ясовано, що частинки поліекстракту сухого є полідисперсною субстанцією розміром 25–200 мкм. Вони мають

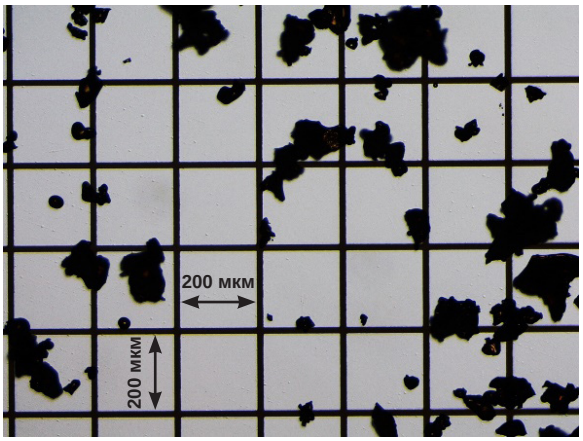

Рис. 1. Мікросвітлина поліекстракту сухого (збільшення в 40 разів).

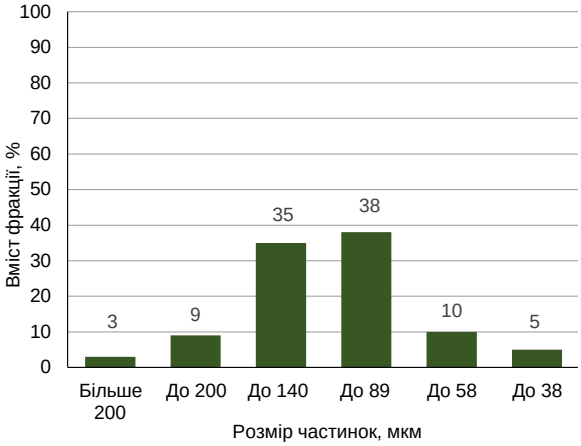

Рис. 2. Фракційний склад поліекстракту сухого "Поліекс".

ізодіаметричну форму, поверхня пориста з нерівними краями світло-коричневого кольору.

При проведенні дослідження розчинності екстракту [15] було встановлено, що він розчинний у воді очищеній у співвідношенні 1:10–30.

Визначення фракційного складу поліекстракту сухого із застосуванням ситового аналізу дало можливість дослідити розподіл частинок у його складі (рис. 2).

Згідно з даними, наведеними на рисунку 2, найбільшу (73 %) частку в складі поліекстракту сухого становлять частинки розміром від 58 до 140 мкм. Наявність у суміші частинок однакового розміру може в подальшому обумовлювати незадовільні фармакотехнологічні властивості.

Для отримання технологічної капсульної суміші необхідно було вивчити вихідні технологічні параметри поліекстракту сухого (табл. 1).

Як свідчать результати, наведені в таблиці 1, досліджувана субстанція за вологовмістом відповідає вимогам ДФУ до сухих екстрактів. Слід відзначити завищений показник плинності, що негативно впливатиме на процес інкапсулювання при проведенні технологічного процесу.

Поліекстракт сухий заклали на зберігання у скляному контейнері з пластиковою кришкою та досліджували його гігроскопічність. Результати з визначення вологопоглинання поліекстракту сухого при відносній вологості повітря 45 і 75 % наведено на рисунку 3.

За даними, наведеними на рисунку 3, в поліекстракті сухому вологовміст збільшувався протягом 6 діб до близько 4,0 %, далі продовжував поступово зростати, і через 24 доби частинки повністю згрудкувалися. При відносній вологості повітря 75 % вологовміст субстанції впродовж перших 3 діб підвищився до 7,5 %, у суцільну масу його частинки злиплися на 7-му добу.

Для покращення властивостей сипкості й попередження грудкування частинок поліекстракту сухого ми використали такий біофармацевтичний прийом, як додавання допоміжних речовин.

Враховуючи необхідність зниження показників вологопоглинання капсульної маси та підвищення ефекту плинності суміші, до складу модельних зразків додатково вводили такі допоміжні речовини, як МКЦ 101, магнію оксид, магнію стеарат, аеросил, тальк (табл. 2).

З метою визначення оптимальної комбінації допоміжних речовин досліджували фармакотехнологічні характеристики отриманих капсульних сумішей (табл. 3).

Таблиця 1 – **Фармакотехнологічні властивості екстракту сухого комбінованого (100,00 г)**

Параметр досліджень	Одиниця вимірювання	Результат досліджень
Об'єм до усадки, V_0	Мл	107,25±0,24
Об'єм після усадки, V_{10}	Мл	99,68±0,19
Об'єм після усадки, V_{500}	Мл	82,36±0,15
Об'єм після усадки, V_{1250}	Мл	74,41±0,09
Здатність до усадки, V_{10}–V_{500}	–	17,32±0,06
Насипна густина до усадки, m/V_0	г/мл	0,93±0,03
Насипна густина після усадки, m/V_{1250}	г/мл	1,34±0,06
Пресуємість	Н	97,2±1,3
Плинність	с/100 г	47,25±1,54
Вологовміст	%	2,97±0,02

Примітка. Тут і в таблиці 3: n=5, P=95 %.

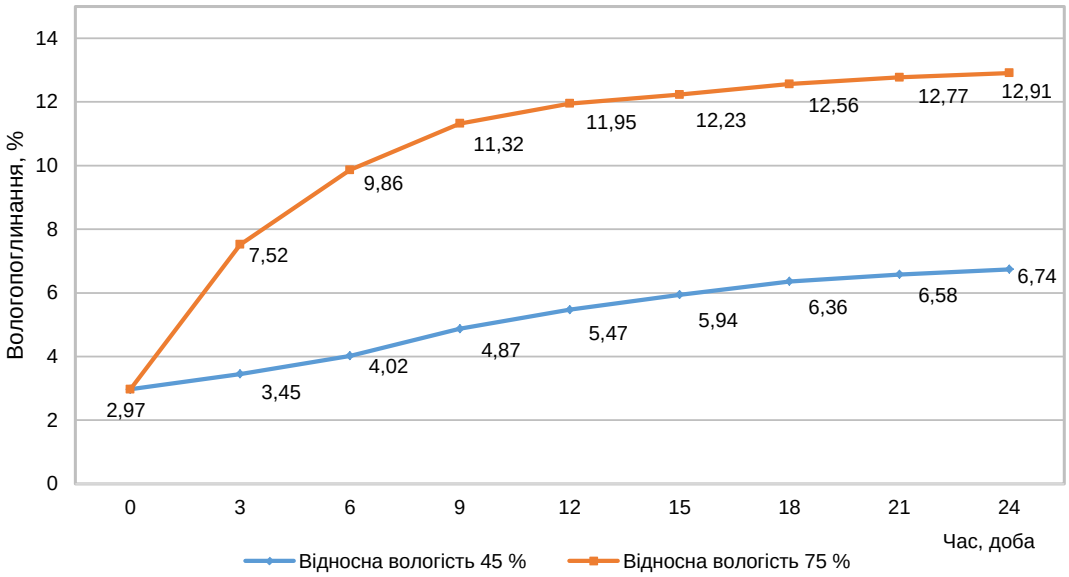

Рис. 3. Вплив відносної вологості повітря на вологопоглинання поліекстракту сухого.

Таблиця 2 – **Склад модельних зразків капсульних сумішей**

Інгредієнт, г/100,00	Модельний зразок					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Поліекстракт сухий	17,40					
МКЦ 101	78,60	80,20	81,05	77,60	78,10	80,30
Магнію оксид	–	–	–	1,00	–	0,80
Магнію стеарат	–	–	–	–	1,00	–
Аеросил	3,00	1,50	0,75	4,00	3,50	1,50
Тальк	1,00	0,90	0,80	–	–	–
Разом	100,00					

За результатами, наведеними в таблиці 3, серед досліджених складів оптимальним є склад капсульної суміші № 2, що має задовільні технологічні характеристики, які дозволяють обрати пряме змішування компонентів при наповненні капсул, забезпечуватимуть точність дозування та безперервність оптимальної роботи капсулонаповнювальної машини.

Таблиця 3 – **Фармакотехнологічні характеристики експериментальних зразків капсульних сумішей**

Параметр, розмірність	Модельний зразок					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Однорідність	Однорідний					
Плинність, с/100 г	18,78±0,04	15,24±0,07	22,25±0,07	28,36±0,05	29,54±0,06	32,48±0,08
Насипна густина до усадки, г/мл	0,70±0,03	0,65±0,02	0,72±0,03	0,71±0,03	0,77±0,03	0,82±0,07
Насипна густина після усадки, г/мл	0,78±0,03	0,75±0,04	0,82±0,04	0,81±0,04	0,85±0,04	0,89±0,08

Отже, на підставі проведених фармакотехнологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано вибір допоміжних речовин у складі маси для інкапсулювання, а саме: мікрокристалічної целюлози 145 мг, аеросилу 3 мг і тальку 2 мг.

Технологічний процес отримання розроблених капсул у промислових умовах складається із 6 стадій:

Стадія 1. Підготовка сировини.

Стадія 2. Отримання маси для інкапсулювання.

Стадія 3. Інкапсулювання.

Стадія 4. Фасування капсул у блістери.

Стадія 5. Пакування блістерів у пачки.

Стадія 6. Пакування пачок у коробки.

Обов'язковими фармакотехнологічними показниками для твердих капсул є визначення "Однорідності маси для одиниці дозованого

лікарського засобу" (ДФУ 2.9.5), "Однорідності дозованих одиниць" (ДФУ 2.9.40) та "Розчинення" (ДФУ 2.9.3) [15].

Капсули витримують випробування "Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу", оскільки жодна з двох індивідуальних мас не відхиляється від середньої маси на величину, яка не перевищує ±10,0 % (табл. 4).

Отже, за даними таблиці 4, відхилення від середньої маси вмісту капсули для найменшої кількості становить 3,79 %, для найбільшої – 4,68 %, що менше припустимого відхилення за вимогами ДФУ.

Тест "Однорідність дозованих одиниць" виконують згідно з вимогами ДФУ 2.9.40, він регулює межі вмісту діючої речовини в кожній дозованій одиниці серії. Цей вміст повинен перебувати в прийнятих межах від номінального вмісту (тобто вказаного в розділі "Склад"). Випробування проводили відповідно до вимог методом прямого визначення однорідності вмісту.

Метод прямого визначення оснований на кількісному визначенні вмісту діючої речовини в кожній з декількох одиниць дозованого лікарського засобу, і застосовують його в усіх випадках. Вміст біологічно активних речовин екстракту сухого комбінованого визначали методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці спектра. Розрахунок вмісту проводили методом стандарту, яким була кислота галова. Поліекстракт сухий розчинний у воді. Електронний спектр поглинання 0,005 % водного розчину поліекстракту сухого в ділянці від 220 до 400 нм характеризувався наявністю плеча в ділянці від 260 до 269 нм. В електронному спектрі водного вилучення з капсульної маси, що містить таку саму кількість поліекстракту сухого, спостерігали наявність такого самого плеча, що може свідчити про вміст у зразку речовин поліфенольної структури, подібних за будовою до кислоти галової, максимум якої за цих умов відзначали при 261 нм (рис. 4).

Методика проведення випробування.

Приготування випробовуваного розчину. Вміст кожної капсули вносять у мірну колбу на 100,0 мл, ретельно збовтують з 50,0 мл води, доводять водою до мітки, перемішують і фільтрують, відкидаючи перші 30 мл фільтрату. 10,0 мл отриманого розчину доводять водою до 50,0 мл.

Приготування розчину порівняння. 0,0501 г (точна наважка) *ФСЗ кислоти галової* розчиняють у 50,0 мл води *Р* при нагріванні на водяній бані, охолоджують і доводять об'єм розчину тим же розчинником до 100 мл. 1 мл отриманого розчину доводять водою дистильованою *Р* до 50,0 мл.

Компенсаційний розчин. Вода дистильована *Р.*

Визначають оптичну густину випробовуваного розчину і розчину порівняння при довжині хвилі 261 нм. Розраховують вміст діючої речовини в кожній капсулі, виходячи з витягнутої з капсули індивідуальної маси і результату кількісного визначення (табл. 5).

Приймальне число (*AV*) розраховували, отримуючи значення *A,* виражене у відсотках від номінального вмісту. За 100 % концентрацію поліфенольних сполук у 80 мг поліекстракту сухого обирали 6,80 мг (табл. 6).

Таблиця 4 – **Результати визначення середньої маси вмісту капсул**

№ з/п	Маса капсули, г	Маса порожньої капсули, г	Середня маса вмісту капсули, г
1	0,2958	0,0798	0,2160
2	0,3096	0,0806	0,2290
3	0,3075	0,0725	0,2350
4	0,3106	0,0806	0,2300
5	0,3011	0,0811	0,2200
6	0,3041	0,0813	0,2228
7	0,3152	0,0837	0,2315
8	0,3141	0,0837	0,2304
9	0,3019	0,0816	0,2203
10	0,2999	0,0812	0,2187
11	0,3054	0,0823	0,2231
12	0,3032	0,0793	0,2239
13	0,3021	0,0825	0,2196
14	0,3091	0,0802	0,2289
15	0,3069	0,0807	0,2262
16	0,2842	0,0778	0,2064
17	0,3078	0,0786	0,2292
18	0,3081	0,0780	0,2301
19	0,3048	0,0738	0,2310
20	0,2975	0,0792	0,2183
Середня маса вмісту капсули 0,2245 г			

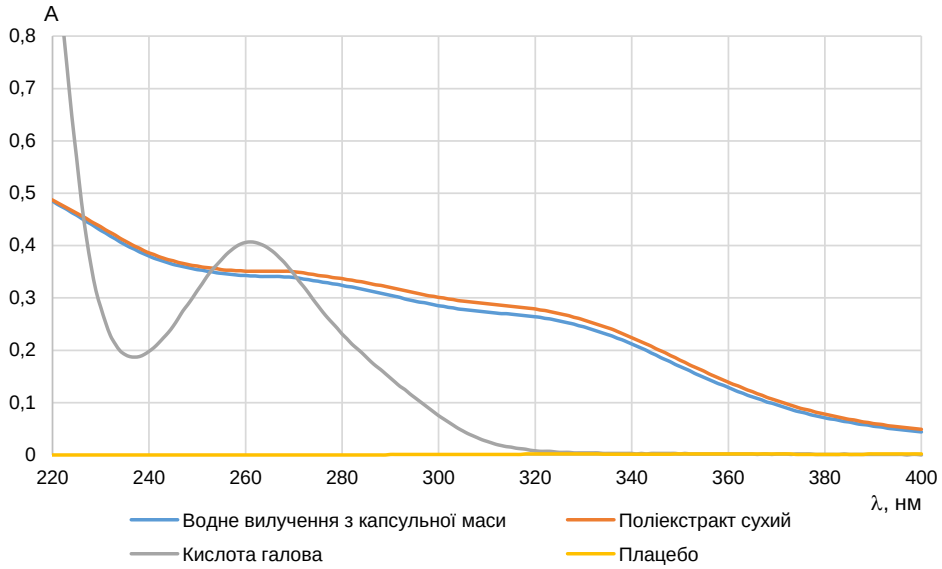

Рис. 4. Електронний спектр поглинання 0,005 % водного розчину досліджуваного поліекстракту сухого, водного вилучення з капсульної маси і 0,001 % водного розчину кислоти галової.

Таблиця 5 – **Результати визначення кількісного вмісту поліфенольних сполук у поліекстракті сухому капсул при визначенні "Однорідності дозованих одиниць"**

№ з/п	Маса вмісту капсули, г	Оптична густина	Кількість поліфенольних сполук	
			мг	%
1	0,2160	0,538	7,05	103,68
2	0,2350	0,515	6,74	99,12
3	0,2228	0,532	6,97	102,50
4	0,2304	0.529	6,93	101,91
5	0,2231	0,546	7,15	105,15
6	0,2289	0,551	7,31	107,50
7	0,2064	0,504	6,60	97,06
8	0,2292	0.508	6,65	97,79
9	0,2301	0,517	6,77	99,56
10	0,2183	0,543	7,11	104,56

Таблиця 6 – **Розрахунок приймального числа і метрологічні характеристики**

X_i	$X_i–X_{сер}$	$(X_i–X_{сер})^2$	k	S	RSD	M	AV
103,68	1,797	3,229209	2,4	3,4326	3,3692	101,8830	8,2383
99,12	-2,763	7,634169					
102,5	0,617	0,380689					
101,91	0,027	0,000729					
105,15	3,267	10,673289					
107,5	5,617	31,550689					
97,06	-4,823	23,261329					
97,79	-4,093	16,752649					
99,56	-2,323	5,396329					
104,56	2,677	7,166329					
$X_{сер}$ 101,88	Sum	106,04541					

Розраховували AV, замінюючи індивідуальний вміст в одиницях на розрахунковий вміст за методикою, наведеною в ДФУ [15].

Отже, вимоги однорідності дозованих одиниць виконані, оскільки AV для перших 10 одиниць становить 8,24, що менше *L1* 15.

Розчинення є одним з обов'язкових показників для твердих капсул.

Згідно з вимогами ДФУ, загальної статті "Капсули", в методики випробувань якості твердої лікарської форми капсули вводять тест "Розчинення". Досліджувані капсули належать до твердих лікарських форм з традиційним вивільненням. Тест "Розчинення" проводили на приладі Pharma Test DT 70 (Німеччина) відповідно до вимог ДФУ 2.9.3, кількість вивільнення біологічно активних речовин поліекстракту сухого встановлювали методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці спектра. Вивчено електронний спектр в

ультрафіолетовій ділянці від 220 до 400 нм у воді (2.2.25, метод стандарту).

Середовище розчинення. Вода Р, 500 мл.

Обладнання. Прилад з лопаттю, швидкість обертання – 75 об./хв.

Час проведення тесту "Розчинення". 60 хв.

Приготування випробовуваного розчину. В середовище розчинення вносять 1 капсулу. При необхідності використовують фільтрат.

Приготування розчину порівняння. Готують розчин *ФСЗ кислоти галової* у воді *Р* з концентрацією кислоти галової 0,001 %.

Компенсаційний розчин. Вода Р.

Визначають оптичну густину випробовуваного розчину і розчину порівняння при довжині хвилі 263 нм відносно компенсаційного розчину.

Нормування. Не менше 85 % від номінальної кількості суми поліфенольних сполук у перерахунку на кислоту галову.

Для визначення часу розчинення по одній досліджуваній капсулі вносили в 500 мл середовища розчинення, попередньо нагрітого до температури (37±0,5) °С, і проводили відбір проб кожні 10 хв (рис. 5).

Результати, наведені на рисунку 5, свідчать про те, що при проведенні експерименту капсули через 30 хв показали ступінь розчинення ≥85 % суми поліфенольних сполук у перерахунку на кислоту галову.

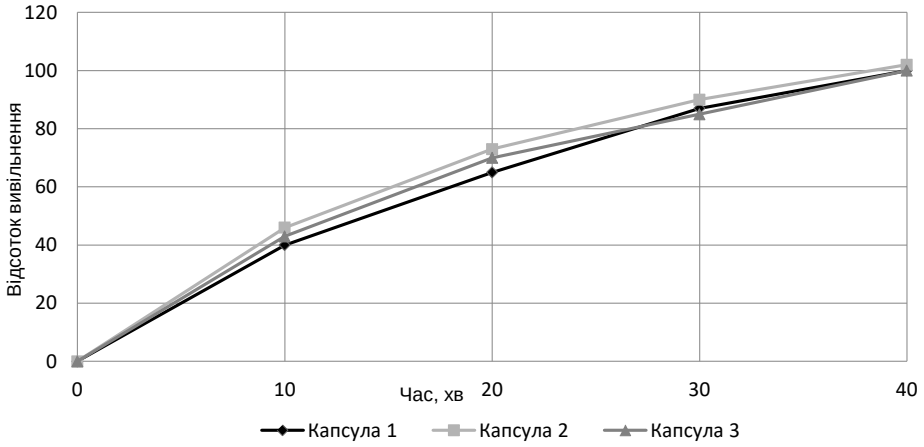

Рис. 5. Вивчення часу вивільнення поліфенольних сполук у перерахунку на кислоту галову.

ВИСНОВКИ. 1. На підставі проведених фармакотехнологічних, кристалографічних, фізико-хімічних і біофармацевтичних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано та розроблено оптимальний склад твердих желатинових капсул для використання в комплексній терапії запальних захворювань кишечника, зокрема і під час його спазмів, а також при хронічному неспецифічному виразковому коліті.

2. Розроблено методику визначення кількісного вмісту речовин поліфенольної структури в перерахунку на кислоту галову методом абсорбційної спектрофотометрії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Показники захворюваності і поширеності та сучасні погляди на профілактику хвороб [Електронний ресурс] / В. В. Чорна, С. С. Хлєстова, Н. І. Гуменюк [та ін.] // Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту. – 2020. – **24**, № 1. – С. 158–164. – Режим доступу : https://dspace.vnmu.edu.ua/ 123456789/5724.

2. Колеснікова О. В. Особливості проявів гастроентерологічних захворювань у людей старшого віку / О. В. Колеснікова, А. О. Радченко // Health-ua.com. Спеціалізований медичний портал. – 01.05.2020.

3. Шмалько О. О. Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах екстракту сухого комплексної дії / О. О. Шмалько, В. К. Яковенко // Вісн. фармації. – 2023. – № 2 (106). – С. 43–50. DOI: 10.24959/nphj.23.124.

4. The Analysis of Flavonoids from Inula helenium L. Flowers and Leaves / Nan Monica, Vlase L., Eşianu Sigrid, Tămaş M. // Acta Medica Marisiensis. – 2015. – **57**, No. 3. – P. 319–323.

5. Sesquiterpenoids from the roots of Inula helenium inhibit acute myelogenous leukemia progenitor cells / Y. Ding, W. Pan, J. Xu [et al.] // Bioorganic Chemistry. – 2019. – **86**. – P. 363–367. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.01.055

6. Determination of biologically active substances in taproot of common chicory (Cichorium intybus L.) /

Panteley Denev, Nadezhda Petkova, Ivan Ivanov [et al.] // Scientific Bulletin. Series F. Biotechnologies. – 2014. – **XVIII**. – P. 124–129.

7. Evaluation of nutritional, phytochemical, antioxidant and cytotoxic potential of Capsella bursa-pastoris, a wild vegetable from potohar region of Pakistan / Iqra Riaz, Yamin Bibi, Nabeela Ahmad [et al.] // Kuwait J. Sci. – 2021. – No. 48 (3). – P. 1–11.

8. Jamaluddeen Mohammed Abubakar. Phytochemical and GCMS analysis on the ethanol extract of Foeniculum Vulgare and Petroselinum crispum leaves / Jamaluddeen Mohammed Abubakar, Great Iruoghene Edo, Nur Paşaoğlulari Aydinlik // Int. J. Chem. Technol. – 2021. – No. 5 (2). – P. 117–124. DOI: 10.32571/ijct.911711.

9. Al-Snafi Ali Esmail. The pharmacology of Equisetum arvense-A review / Al-Snafi Ali Esmail // IOSR Journal of Pharmacy. – 2017. – No. 7 (2). – P. 31–42.

10. Investigation of phenolic compounds of the herbs of Veronica Genus / Ivanna Milian, Svitlana Marchyshyn, Solomiia Kozachok & Nazar Yavorivskiy // The Pharma Innovation Journal. – 2016. – No. 5 (7). – P. 41–46.

11. Shneider F. Usage of Calendula officinalis in the prevention and treatment of radiodermatitis: a randomized double-blind controlled clinical trial / Shneider F., Danski M. T. R., Vayego S. A. // Rev. esc. enferm. USP. – 2015. – **49**. – No. 02. DOI: 10.1590/S0080-623420150000200006.

12. Stinging nettle, Urtica dioica L.: botanical, phytochemical and pharmacological overview / L. Grauso, B. de Falco, V. Lanzotti [et al.] // Phytochem Rev. – 2020. – **19**. – P. 1341–1377. DOI: 10.1007/s11101-020-09680-x.

13. Urtica dioica-Derived Phytochemicals for Pharmacological and Therapeutic Applications / Y. Taheri, C.Quispe, J. Herrera-Bravo [et al.] // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2022. – **2022** – 30 p. DOI: 10.1155/2022/4024331.

14. Habitat preferences of Comarum palustre L. in the peatlands of eastern Poland / A. Serafin, M. Pogorzelec, U. Bronowicka-Mielniczuk, K. Spólna // Mires and Peat. – 2022. – **28**. – 16 p. DOI: 10.19189/MaP.2020.OMB.StA.2150.

15. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". – Х. : Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". – 2015. – **1**. – 1128 с.

REFERENCES

1. Chorna, V.V., Khlestova, S.S., Humenyuk, N.I., Makhniuk, V.M., & Sydorchuk, T.M. (2020). Incidence and prevalence indicators and modern views on disease prevention. *News of Vinnytsia National Medical University*, 2020, 24 (1), 158-164. https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/5724 [in Ukrainian].

2. Kolesnikova, O.V., & Radchenko A.O. (2020). Peculiarities of manifestations of gastroenterological diseases in older people. *Health-ua.com. Specialized medical portal.* 01.05.2020 [in Ukrainian].

3. Shmalko, O.O., Iakovenko, V.K. (2023). Substantiation of the composition and technology of obtaining in laboratory conditions of dry extract of complex action. *News of Pharmacy*, 2(106), 43-50. DOI: 10.24959/nphj.23.124 [in Ukrainian].

4. Nan, M., Vlase, L., Eșianu, S., & Tămaș, M. (2015). The analysis of flavonoids from Inula helenium l. Flowers and leaves. *Acta Medica Marisiensis*, 57(3), 319-323.

5. Ding, Y., Pan, W., Xu, J., Wang, T., Chen, T., Liu, Z. … Xie, C. (2019). Sesquiterpenoids from the roots of Inula helenium inhibit acute myelogenous leukemia progenitor cells. *Bioorganic Chemistry*, 86, 363-367. DOI: 10.1016/j.bioorg. 2019.01.055.

6. Denev, P., Petkova1, N. & Ivanov, I. [et al.]. (2014). Determination of biologically active substances in taproot of common chicory (Cichorium intybus L.). *Scientific Bulletin. Series F. Biotechnologies*, XVIII, 124-129.

7. Iqra, Riaz, Yamin, Bibi & Nabeela, Ahmad. (2021). Evaluation of nutritional, phytochemical, antioxidant and cytotoxic potential of Capsella bursa-pastoris, a wild vegetable from potohar region of Pakistan. *Kuwait J. Sci*., 48 (3), 1-11.

8. Iqra, Riaz, Yamin, Bibi & Nabeela, Ahmad. (2021). Phytochemical and GCMS analysis on the ethanol extract of Foeniculum Vulgare and Petroselinum crispum leaves. *Int. J. Chem. Technol.*, 5 (2), 117-124. DOI: 10.32571/ijct.911711.

9. Al-Snafi, A. E. (2017). The pharmacology of Equisetum arvense-A review. *IOSR Journal of Pharmacy*, 7 (2), 31-42.

10. Milian, I., Marchyshyn, S., Kozachok, S., & Yavorivskiy, N. (2016). Investigation of phenolic compounds of the herbs of Veronica Genus. *The Pharma Innovation Journal,* 5 (7), 41-46.

11. Shneider, F., Danski, M. T. R., & Vayego, S. A. (2015). Usage of Calendula officinalis in the prevention and treatment of radiodermatitis: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Rev. esc. enferm. USP*, 49;02. DOI: 10.1590/S0080-623420150000200006.

12. Grauso, L., De Falco, B., Lanzotti V. & Motti, R. (2020). Stinging nettle, Urtica dioica L.: botanical, phytochemical and pharmacological overview. *Phytochem Rev,* 19, 1341–1377. DOI: 10.1007/s11101-020-09680-x.

13. Taheri, Y., Quispe, C., Herrera-Bravo, J., Sharifi-Rad, J., Ezzat, SM., Merghany, RM., … Shaheen, S. (2022). Urtica dioica-derived phytochemicals for pharmacological and therapeutic applications. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2022, 2022, 30 p. DOI: 10.1155/2022/4024331.

14. Serafin, A., Pogorzelec, M., Bronowicka-Mielniczuk, U., & Spólna, K. Habitat preferences of Comarum palustre L. in the peatlands of eastern Poland. *Mires and Peat*, 28, 16. DOI: 10.19189/MaP.2020.OMB.StA.2150.

15. State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 volumes. SE “Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products”. 2nd edition Kharkiv: State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products”, 2015, 1, 1128 [in Ukrainian].

Отримано 12.04.2024

Адреса для листування: *Л. І. Вишневська, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, Україна, e-mail: liliiavyshnevska@gmail.com.*

O. O. Shmalko[1], L. I. Vyshnevska[2]
[1]PETRO MOHYLA BLACK SEA STATE UNIVERSITY, MYKOLAIV
[2]NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV

EXPERIMENTAL RESEARCH ON THE DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF SOLID GELATIN CAPSULES AND METHODS OF THEIR ANALYSIS

Summary

Introduction. *According to the World Health Organization (WHO), diseases of the digestive tract are one of the most common groups of diseases and account for about 10 % of all diseases. In Europe, more than 30,000 new cases of colitis per million population are registered every year. According to the official data of the Ministry of Health of Ukraine, more than 70 % of the population of Ukraine suffers from diseases of the digestive organs, and colitis is one of the most common inflammatory bowel disease in the country.*

The aim of the study *– to conduct experimental research on the development of an original medicinal product in the form of hard gelatin capsules with dry polyextract.*

Research Methods. *Bibliosemantic, pharmacotherapeutic, physico-chemical, biopharmaceutical and statistical (Statistica (StatSoft, USA)) research methods were used. Crystallographic studies of the dry polyextract were carried out using microscopic analysis on a Konus-Academy laboratory microscope (with a 40-fold eyepiece magnification) with a built-in video camera Scope Tek. Bulk volume and bulk density were determined on a shaker model 545-AK-3, and flowability was determined using a funnel with a VP-12A vibrating device. Biologically active substances analysis was carried out using a Schimadzu UV-2600 spectrophotometer, Japan.*

Results and Discussion. *The initial technological parameters of the dry polyextract were studied and it was determined that it has an overestimated fluidity index, which will negatively affect the encapsulation process during the technological process. Considering the need to reduce the moisture absorption of the polyextract and increase the effect of the fluidity of the capsule mass, the following auxiliary substances were chosen during the experimental studies: microcrystalline cellulose 145 mg, ‘aerosyl’ 3 mg and talc 2 mg. A technique for determining the amount of polyphenolic compounds in terms of gallic acid by absorption spectrophotometry has been developed. The electronic absorption spectrum of a 0.005 % aqueous solution of dry polyextract in the range from 220 to 400 nm is characterized by the presence of a shoulder in the range from 260 to 269 nm. Under the conditions of the experiment, the capsules, after 30 minutes, showed a degree of dissolution of ≥ 85 % of the sum of polyphenolic compounds in terms of gallic acid.*

Conclusions. *Based on the conducted pharmacotechnological, crystallographic, physicochemical and biopharmaceutical studies, the optimal composition was experimentally substantiated and developed, and some technological parameters of the production of capsules with dry phytoextract were determined, as well as the method of determining the amount of polyphenolic compounds in terms of gallic acid.*

KEY WORDS: **dry polyextract; composition; auxiliary substances; technology; physicochemical and pharmacotechnological studies.**