



УДК: 615.322:638.16:615.453.42:616.8-008.615:613.73:615.214.24
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.3.113645

О. С. Шпичак¹, О. І. Тихонов¹, В. М. Коваль², С. Г. Бобро¹, А. О. Шпичак¹

Розробка технології комплексного апіфітопрепарату «Апісед» у формі капсул загальнозміцнювальної та седативної дії

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна,

²Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

Мета роботи – на підставі фармако-технологічних і фізико-хімічних досліджень теоретично обґрунтувати та експериментально розробити в аптечних умовах та умовах промислового виробництва технологію виготовлення комплексного апіфітопрепарату у формі желатинових капсул під умовною назвою «Апісед» для лікування нервових розладів і психоемоційних стресових станів в екстремальних умовах, зокрема у спортивній медицині.

Матеріали та методи. Як об'єкти дослідження використані експериментальні зразки капсул «Апісед» та їхня суміш мас для капсулювання, до складу яких входять активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ): стандартизована субстанція меду порошокподібного (МП), лікарська рослинна сировина (трава меліси лікарської, шишки хмелю звичайного, суцвіття лаванди вузьколистої) та допоміжні (антифрикційні) речовини: аеросил (кремнію діоксид колоїдний безводний) або суміш аеросилу та кальцію стеарату (3:1) у кількості 2 %, а також зволожувач – 5 % розчин Plasdone K29/32.

Результати. Результати експериментальних досліджень використали під час розроблення блок-схеми технологічного процесу виготовлення капсул «Апісед» в умовах аптечного виробництва та технологічної інструкції на досліджуваній препарат. З урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ, що входять до складу лікарського засобу, розроблено блок-схему технологічного процесу виробництва комплексного апіфітопрепарату в промислових умовах і проект технологічного регламенту, обґрунтовано технологічні параметри його виготовлення, розраховано оптимальну кількість допоміжних речовин і зволожувача, що необхідні для належного технологічного процесу, а також здійснено контроль послідовності змішування діючих і допоміжних речовин, зволоження та одержання вологих гранул, сушіння, калібрування гранул, отримання капсульної маси та інших контрольних параметрів, що впливають на якість і стабільність препарату, технологія капсул «Апісед» апробована в аптечних і промислових умовах.

Висновки. Теоретично обґрунтували та експериментально розробили технологію виробництва капсул «Апісед», а також блок-схеми технологічного процесу їхнього виготовлення в умовах аптечного та промислового виробництва. Результати експерименту використані під час розробки проектів технологічної інструкції та технологічного регламенту на розроблений препарат, а технологія його виробництва апробована в аптечних і промислових умовах.

Ключові слова: мед, лікарська рослинна сировина, капсули «Апісед», седативні лікарські засоби, спортивна медицина.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 3(25). – С. 355–363

Разработка технологии комплексного апифитопрепарата «Аписед» в форме капсул общеукрепляющего и седативного действия

О. С. Шпичак, А. И. Тихонов, В. Н. Коваль, С. Г. Бобро, А. О. Шпичак

Цель работы – по результатам проведенных фармако-технологических и физико-химических исследований теоретически обосновать и экспериментально разработать в аптечных условиях и условиях промышленного производства технологию изготовления комплексного апифитопрепарата в форме желатиновых капсул под условным названием «Аписед» для лечения нервных расстройств и психоэмоциональных стрессовых состояний в экстремальных условиях, в частности в спортивной медицине.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования использованы экспериментальные образцы капсул «Аписед», а также их смеси масс для капсулирования, в состав которых входят активные фармацевтические ингредиенты (АФИ): стандартизованная субстанция меда порошкообразного (МП), лекарственное растительное сырье (трава мелиссы лекарственной, шишки хмеля обыкновенного, цветки лаванды узколистной) и вспомогательные (антифрикционные) вещества: аеросил (кремния диоксид коллоидный безводный) или смесь аеросила и кальция стеарата (3:1) в количестве 2 %, а также увлажнитель – 5 % раствор Plasdone K29/32.

Результаты. Полученные результаты экспериментальных исследований использованы при разработке блок-схемы технологического процесса изготовления капсул «Аписед» в условиях аптечного производства и технологической инструкции на исследуемый препарат. С учетом физико-химических свойств АФИ, входящих в состав лекарственного средства, разработана блок-схема технологического процесса производства комплексного апифитопрепарата в промышленных условиях и проект технологического регламента, обоснованы технологические параметры его изготовления, рассчитано оптимальное количество вспомогательных веществ и увлажнителя, необходимых для надлежащего технологического процесса, а также проведен контроль последовательности смешивания действующих и вспомогательных веществ, увлажнения и получения влажных гранул, сушки и калибровки гранул, получения капсульной массы и других контрольных параметров, влияющих на качество и стабильность препарата, а технология капсул «Аписед» апробирована в аптечных и промышленных условиях.

Выводы. Теоретически обоснована и экспериментально разработана технология изготовления капсул «Аписед». Разработаны блок-схемы технологического процесса их изготовления в условиях аптечного и промышленного производства. Результаты эксперимента были использованы при разработке проектов технологической инструкции и технологического регламента на разработанный препарат, а технология его производства апробирована в аптечных и промышленных условиях.

Ключевые слова: мед, лекарственное растительное сырье, капсулы «Аписед», седативные лекарственные средства, спортивная медицина.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 3(25). – С. 355–363

The technology development for the complex Api-phyto product “Apised” in the form of capsules with the restorative and sedative action

O. S. Shpychak, O. I. Tikhonov, V. M. Koval, S. G. Bobro, A. O. Shpychak

The aim of the study is to substantiate and experimentally develop the technology for the complex api-phyto product “Apised” (which is used to treat nervous disorders and the psycho-emotional stress in extreme conditions, in particular in sports medicine) in the form of gelatin capsules in pharmacy conditions and in conditions of industrial production based on the pharmaceutical-technological and physical-chemical studies.

Materials and methods. As the research objects the experimental samples of “Apised” capsules, as well as their mixtures of masses for encapsulation were used. These mixtures contain such active pharmaceutical ingredients (API) as a standardized substance of powdered honey (PH), medicinal plant raw material (Melissa herb, hop cones, true lavender flowers) and the following excipients (antifriiction substances): aerosil (anhydrous colloidal silicon dioxide) or the mixture of aerosil and calcium stearate (3:1) in the amount of 2 %, as well as a wetting agent – 5 % solution of Plasdone K29/32.

Results. The obtained results of the experimental studies were used when developing the flowcharts of the manufacturing process for “Apised” capsules in pharmacy conditions and in conditions of the standard operating procedure for the drug. Taking into account the physical-chemical properties of API included in the composition of the drug the flowchart of the manufacturing process for the complex api-phyto product in conditions of industrial production and the project of the specification were developed, the technological parameters of its manufacturing were substantiated, the optimal amount of excipients and a wetting agent required for performing the proper technological process was calculated, as well as the control over the sequence of mixing of active substances and excipients, moisturizing and obtaining of wet granules, drying and sizing of granules, obtaining of the encapsulated mass and other control parameters affecting the quality and stability of the drug were conducted. The technology for “Apised” capsules was tested in pharmacy and industrial conditions.

Conclusions. The technology for “Apised” capsules has been theoretically substantiated and experimentally developed. The flowcharts for their manufacturing process in pharmacy conditions and in conditions of industrial production have been developed. The results of the experiment were used when developing the projects of the standard operating procedure and the specification for the drug under research. The technology has been tested in pharmacy and industrial conditions.

Key words: honey, medicinal plant raw material, “Apised” capsules, sedatives, sports medicine.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (3), 355–363

Розвиток фізичної культури та спорту є невіддільною складовою частиною соціального суспільства, що впливає на стан здоров'я людини й профілактику різних захворювань [1]. У сучасних умовах із визнанням статусу професійного спорту все більшої актуальності набувають питання впливу несприятливих факторів, котрі очікують на спортсменів у процесі тривалої спортивної діяльності, що пов'язана з чималим фізичним навантаженням, а також впровадження нових комплексних підходів до їх фармакотерапії та реабілітації після травм [2–10]. Тому одним із важливих завдань галузі охорони здоров'я та практичної фармації є розроблення нових ефективних лікарських препаратів для застосування у спортивній медицині та екстремальних соціальних умовах, котрі створені на основі доступної вітчизняної сировини, які б відповідали сучасним вимогам лікування спортивного травматизму та його наслідків і проявляли широкий спектр фармакологічної дії.

На наш погляд, до таких сполук належать продукти бджільництва, які тривалий час успішно використовуються в медицині та фармації з метою профілактики та лікування різних патологічних процесів, а їхні біологічно активні стандартизовані субстанції – у виробництві лікарських препаратів [11–13].

Відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Створення стандартизованих біологічно активних субстанцій та лікарських препаратів на основі продуктів бджільництва» (номер державної реєстрації НДР 0114U000963, науковий керівник – академік Національної академії наук України, професор О. І. Тихонов) нами розроблена низка лікарських апіпрепаратів, що перебувають на різних етапах

впровадження у вітчизняну фармацевтичну промисловість [14].

Одним із таких лікарських засобів є розроблений нами комплексний апіфітопрепарат «Апісед» у формі капсул загальнозміцнювальної та седативної дії, що призначений для застосування переважно у спортивній медицині в період загострення психоемоційних стресових станів і нервових розладів, які виникають унаслідок травматизму та перетренувань спортсменів, для прискорення відновлення функцій організму, а також як додаткове джерело вітамінів, органічних і мінеральних кислот, ефірних олій, алкалоїдів, флавоноїдів, фенольних сполук, антиоксидантів тощо [15].

Доклінічними фармакологічними дослідженнями встановлено, що капсули «Апісед» виявляють виражений седативний ефект у дозі 60 мг/кг, який перевищує відповідну дію референт-препарату – капсул «Фітосед» у терапевтичній дозі 108 мг/кг на 10 % [16]. Дані, що одержали, свідчать про здатність розробленого нами препарату ефективніше за препарат порівняння проявляти не тільки седативний, але і слабкий снодійний та анксиолітичний ефекти, що є вкрай важливим у фармакотерапії фізичного та психологічного перезбудження організму та невротичних станів. Результати експерименту також свідчать про доцільність комбінування у складі розробленого апіфітопрепарату ефіроолійної рослинної сировини зі стандартизованою субстанцією меду порошкоподібного, що призводить до стимулюючого впливу на синергізм фармакологічної дії досліджуваного лікарського препарату [14].

За результатами досліджень гострої токсичності капсул «Апісед» встановлена відсутність їхньої токсичної дії під час одноразового внутрішньошлункового введення

щурам-самцям і щурам-самицям у дозі 5000 мг/кг, що свідчить: середньолетальна доза ЛД₅₀ перебуває за межами введеної тваринам дози – 5000 мг/кг. Це дає змогу дійти висновку, що згідно з токсикологічною класифікацією речовин К. К. Сидорова капсули «Апісед» при внутрішньошлунковому введенні належать до V класу токсичності – практично нешкідливих речовин [14,17].

Мета роботи

Експериментальна розробка науково обґрунтованої технології виготовлення в аптечних і виробництва в промислових умовах комплексного апіфітопрепарату «Апісед» у формі твердих желатинових капсул.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктами дослідження були такі зразки активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) капсул «Апісед»: меліси лікарської трави – *Herba Melissa officinalis L.* (реєстраційне посвідчення № UA/8919/01/01, серія 60612) виробництва ПрАТ «Ліктрави» (м. Житомир, Україна); хмелю звичайного шишки – *Strobuili Humuli lupuli L.* (реєстраційне посвідчення № UA/11477/01/01, серія 003) виробництва ПрАТ «Ліктрави» (м. Житомир, Україна); лаванди вузьколистої суцвіття – *Flores Lavandulae angustifoliae Mill.* (ТУ У 02.0-31342973-003-2008), культивованої на території Нікітського ботанічного саду НААНУ; мед порошокподібний – Honey powdered (ТУ У 10.8-39834691-001:2015), виготовлений із додаванням наповнювача методом активаційного сушіння з одночасним подрібненням у тонкодисперсний порошок за ЮВЕТ-технологіями на обладнанні ЮВЕТ ТУ У 29.5-23913766-004:2005 при низьких температурах (не вище 30 °С) відповідно до Настанови з експлуатації АІАК.101136.001 РЕ «Установка активаційна сушильно-подрібнювальна «ЮВЕТ» [18]. Дослідження здійснювались із розрахунку, що одна капсула міститиме 0,245 г діючих речовин [15,19].

У зв'язку з тим, що до складу твердої лікарської форми входить стандартизована субстанція меду порошокподібного та лікарська рослинна сировина, які суттєво відрізняються між собою за фізико-хімічними та фармако-технологічними властивостями, відповідно до вимог нормативної документації [20,21] на етапі фармацевтичної розробки препарату необхідно було обґрунтувати вибір найраціональнішої лікарської форми та здійснити скринінг допоміжних речовин [22–27]. З урахуванням останнього як оптимальну лікарську форму, котра б забезпечувала маскування смаку, запаху та стабільність складу та вмісту, зокрема ефірних олій, запропонована тверда капсула [15,21]. За результатами експериментальних досліджень обґрунтовано та визначено склад допоміжних (антифрикційних) речовин для розроблюваного препарату: аеросил (кремнію діоксид колоїдний безводний) або суміш аеросилу та кальцію стеарату (3:1) у кількості 2 %, а також зволожувач – 5 % розчин Plasdone K29/32 [19].

Технологічні прийоми виробництва твердих лікарських форм у вигляді капсул залежать від цілої низки факторів, які впливають на фармако-технологічні властивості та фармакологічну дію готового лікарського препарату у клінічних умовах: характеру допоміжних речовин, що використовуються у процесі виготовлення лікарського препарату, способу їх введення, технологічного оснащення та апаратурного оформлення виробничого процесу тощо. Тому одним із важливих завдань під час розробки технології капсульованих лікарських форм є всебічне обґрунтування основних стадій технологічного процесу їх виробництва.

У зв'язку з цим під час експериментальної розробки технології досліджуваного апіфітопрепарату масам для капсулювання, котрі отримали, необхідно було надати відповідну плинність, яка вважається важливим фармако-технологічним показником якості під час виготовлення капсульованих лікарських форм і надалі визначає можливість або неспроможність наповнення твердих капсул [20,21].

Результати експериментальних випробувань із визначення технологічних параметрів стандартизованої субстанції меду порошокподібного, лікарської рослинної сировини та їхніх сумішей [19,28] дали можливість встановити відповідне лабораторне обладнання, необхідне для розробки технології та виробництва твердих лікарських засобів у формі твердих желатинових капсул (роторний млин, аналізатор вологості, вібросито, змішувач, автомат для наповнення капсул тощо).

Результати та їх обговорення

Згідно з одержаними даними фізичних, фізико-хімічних і фармако-технологічних досліджень АФІ та їхніх сумішей із допоміжними речовинами [14,15,19,28], нами теоретично обґрунтована та експериментально розроблена технологія отримання капсул «Апісед» методом вологого гранулювання, яку опрацьовували в умовах аптечного виготовлення та промислового виробництва [15,19,29].

Технологія виготовлення капсул «Апісед» в умовах аптек представлена в Інформаційному листі про нововведення у сфері охорони здоров'я № 118-2015 «Технологія виготовлення капсул седативної та загальнозміцнюючої дії в умовах аптек» (Випуск 6 із проблеми «Фармація». – Рішення ПК «Фармація» № 89 від 18.02.2015 р.), що виданий Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи, м. Київ, і методичних рекомендаціях «Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів та їхнє застосування в фармації, медицині та косметології» [29,30].

Результати експериментальних досліджень використали під час розробки блок-схеми технологічного процесу виготовлення комплексного препарату «Апісед» в умовах аптечного виробництва (рис. 1) і технологічної інструкції на досліджуваний препарат.

У процесі валідації виробничих процесів технології капсульованих лікарських форм вкрай важливими є заходи з дотримання санітарних і гігієнічних вимог, що запобігають вторинному мікробному забрудненню вихідної сировини та готової продукції. Відповідно до встановлених норм діючої нормативної документації [20,21], з цією метою належним чином здійснюється необхідна підготовка виробничого приміщення, обладнання та персоналу.

Зазвичай, до початку технологічного процесу здійснюється перевірка готовності виробництва: систем технологічних носіїв, вентиляції та кондиціонування (вода

очищена, стиснуте повітря, повітря в приміщеннях класу D чистоти, контрольованої зони), персоналу, приміщень, обладнання тощо. Приміщення, в якому здійснюються технологічні операції, стіни, підвіконня, вікна, двері обробляють дозволеними до застосування дезінфекційними засобами. Обладнання, апаратура, тара, що використовуються в технологічному процесі виробництва, також піддаються обробці та дезінфекції. Відповідні вимоги також висуваються і до обслуговуючого персоналу, який обов'язково проходить санітарний контроль із дотримання норм і правил виробничої санітарії, особистої гігієни та фармацевтичного порядку.

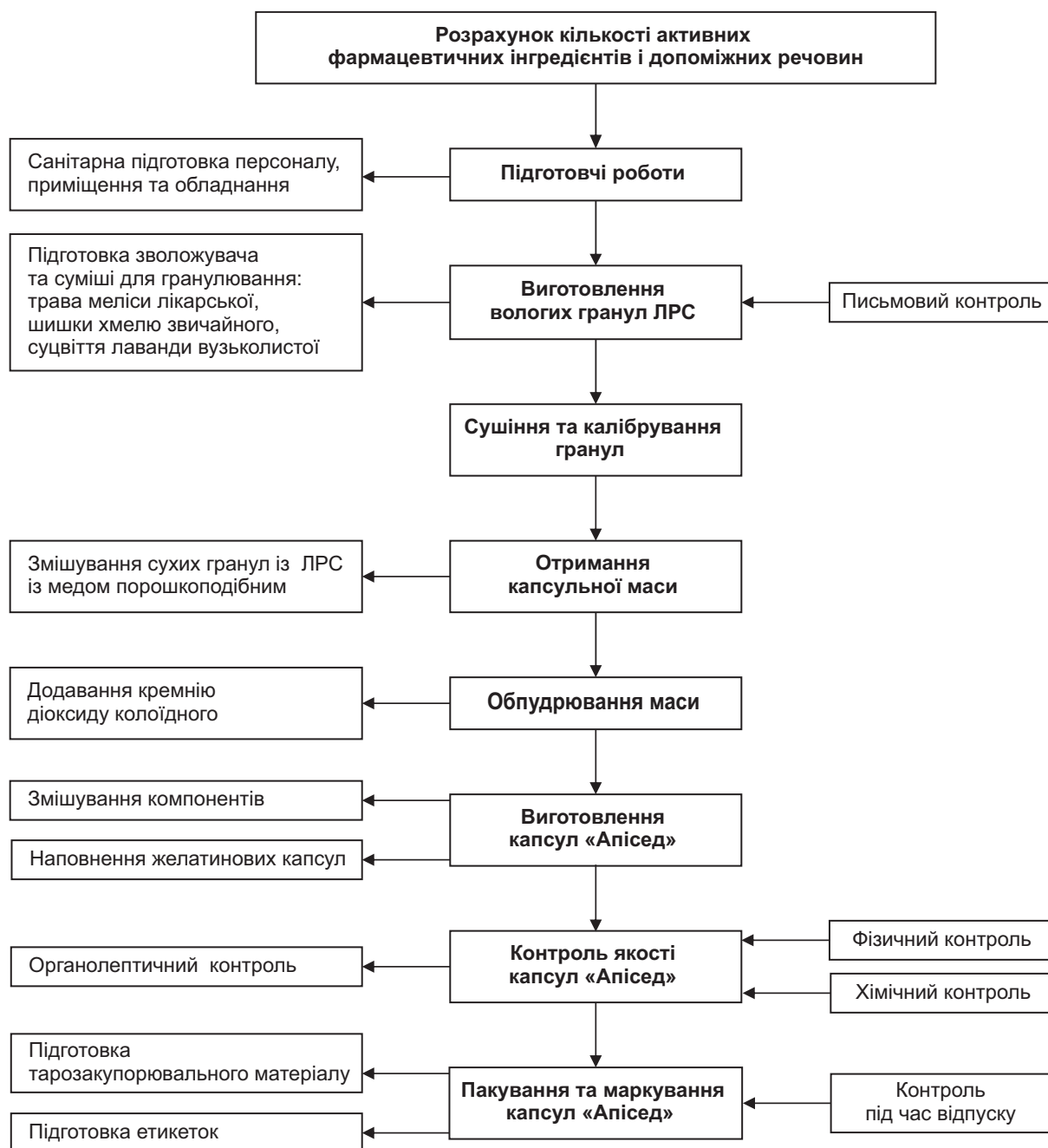


Рис. 1. Блок-схема технологічного процесу виготовлення капсул «Апісед» в аптечних умовах.

На підставі науково обґрунтованих технологічних підходів до виробництва твердих лікарських форм і з урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ, що входять до складу лікарського засобу, нами також розроблена блок-схема технологічного процесу виробництва твердих желатинових капсул «Апісед» у промислових умовах, яка складається зі стадій допоміжних робіт, стадій викладення основного технологічного процесу (підготовка сировини, приготування зволожувача, отримання вологих гранул ЛРС, сушіння гранул ЛРС, калібрування гранул ЛРС, отримання капсульної маси, опудрювання маси, наповнення капсул, фасування капсул у блістери, пакування блістерів у пачки, пакування пачок в ящики), стадії пакування, маркування та відвантаження на склад готової продукції, яка дає можливість здійснювати випуск лікарського препарату відповідної якості.

Блок-схема технологічного процесу виробництва комплексного апіфітопрепарату «Апісед» в умовах промислового виробництва представлена на *рисунок 2*: наведені критичні параметри та критичні стадії й показники, які безпосередньо контролюються у процесі виробництва розроблених капсул.

Стадія підготовки виробництва складається з підготовки приміщень, обладнання та устаткування, персоналу, сировини та матеріалів, перевірки необхідної документації. Сировина, що використовується для приготування досліджуваних капсул, підлягає вхідному контролю, після якого її доставляють на дільницю за допомогою транспортних візків і передають на стадії 1–7.

Сировина, пакувальні матеріали та друкована продукція обов'язково проходять вхідний контроль, який здійснює відділ контролю якості (ВКЯ), та надходять у виробництво разом із документами вхідного контролю відповідно до результатів.

Стислий опис стадій технологічного процесу виробництва капсул «Апісед» у промислових умовах.

Стадія 1. Підготовка сировини.

На вагах КП 1 у збірник 3 2 послідовно зважують мед порошкоподібний, кремнію діоксид, траву меліси лікарської, шишки хмелю звичайного, суцвіття лаванди вузьколистої, Plasdone K29/32. Траву меліси лікарської, шишки хмелю звичайного, суцвіття лаванди вузьколистої у збірнику 3 2 передають на мікромлин РМ 6 для подрібнення, після чого лікарську рослинну сировину просіюють на віброситі ГФ 8 у збірник 3 9.

Стадія 2. Приготування зволожувача.

Попередньо зважений на вагах КП 1 у збірник 3 2 Plasdone K29/32 завантажують у реактор Р 3, після чого за допомогою мірника М 5 відміряють необхідну кількість води очищеної та завантажують у реактор Р 3. У реакторі Р 3 вмикають лопатеву мішалку та здійснюють перемішування до повного розчинення Plasdone K29/32.

Стадія 3. Отримання вологих гранул ЛРС.

Лікарську рослинну сировину зі збірника 3 9 завантажують у змішувач-гранулятор ГФ 10 і перемішують

протягом 20–30 хв. Після отримання сухої суміші лікарської рослинної сировини за допомогою насоса Н 4 до неї додають зволожувач із реактора Р 3 та перемішують вологу масу протягом 20–30 хв за допомогою трилопатевої мішалки. Після отримання однорідної вологої маси мішалку вимикають і вмикають чопер-ніж для отримання гранул. Контролюють розмір гранул і, досягнувши необхідної величини, чопер-ніж вимикають і вивантажують вологі гранули у збірник 3 11.

Стадія 4. Сушіння гранул ЛРС.

У сушарку СШ 12 завантажують зі збірника 3 11 вологі гранули та сушать їх при температурі 45 ± 5 °С до досягнення остаточної вологості гранул 2%. Сухі гранули вивантажують у збірник 3 13.

Стадія 5. Калібрування гранул ЛРС.

Сухі гранули зі збірника 3 13 завантажують у калібратор ГФ 14 і здійснюють калібрування у збірник 3 15.

Стадія 6. Отримання капсульної маси.

Сухі калібровані гранули лікарської рослинної сировини зі збірника 3 15 завантажують у ємність змішувача ГФ 16, туди ж завантажують мед порошкоподібний зі збірника 3 2. Перемішують протягом 20–30 хвилин до отримання однорідної маси.

Стадія 7. Обпудрювання маси.

До капсульної маси у змішувачі ГФ 16 додають кремнію діоксид зі збірника 3 2 та перемішують протягом 20–30 хв до отримання однорідної маси. Обпудрену капсульну масу вивантажують у збірник 3 17.

Стадія 8. Наповнення капсул.

У бункер капсулонаповнювальної машини ГФ 18 завантажують капсульну масу зі збірника 3 17. У окремий збірник завантажують порожні желатинові капсули номер «0». Наповнюють капсули, постійно контролюючи масу вмісту капсули на електронних вагах КП 23. Наповнені капсули автоматично вивантажуються у збірник 3 19, з якого відбирають необхідну кількість капсул для контролю проміжної продукції відповідно до МКЯ.

Стадія 9. Фасування капсул у блістери.

Зі збірника 3 19 вивантажують наповнені капсули в бункер блістерного автомата ГФ 20. Також встановлюють бобіни фольги алюмінієвої та плівки ПВХ. Фасують капсули у блістери, контролюючи кількість капсул у блістері, температуру барабана формування та термосклеювання.

Стадія 10. Пакування блістерів у пачки.

Блістери з капсулами разом з інструкцією до застосування пакують у пачки на автоматі пакування блістерів у пачки ГФ 21.

Стадія 11. Пакування пачок в ящики.

На автоматі пакування пачок в ящики ГФ 22 пакують пачки в ящики.

Критичні параметри: кількість діючих та допоміжних речовин, швидкість обертання лопатевої мішалки.

Критичні операції: відважування сировини та допоміжних речовин, відмірювання води очищеної, змішування компонентів, зволоження, сушіння, калібрування та обпудрювання капсульної маси й наповнення капсул.

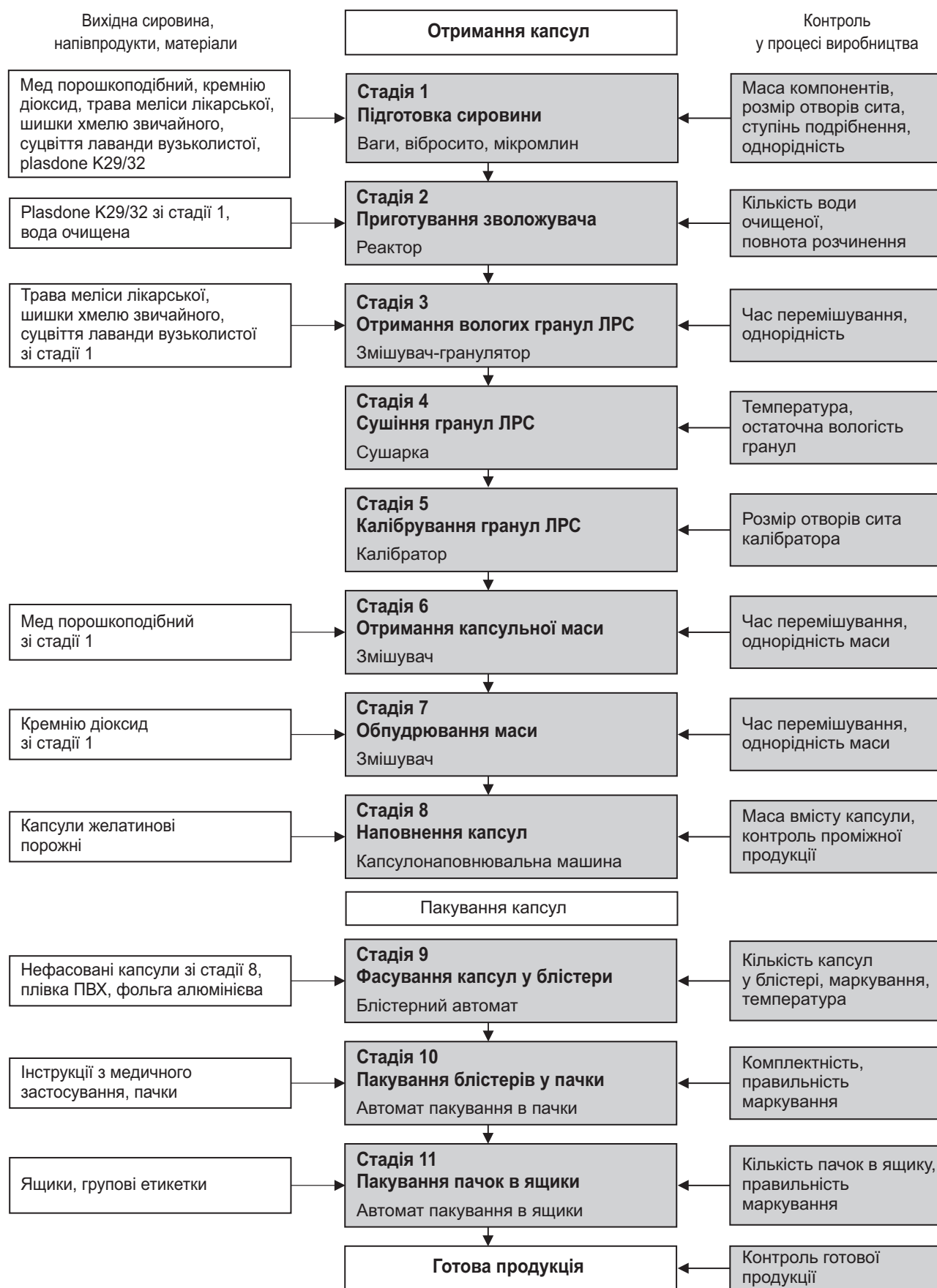


Рис. 2. Блок-схема технологічного процесу виробництва капсул «Апісед» у промислових умовах.

Параметри, що контролюються: маса компонентів, швидкість обертання мішалок, ступінь подрібнення, однорідність, час перемішування, остаточна вологість гранул, маса вмісту капсули, органолептичний контроль, відповідність нефасованих капсул вимогам МКЯ.

Методики вимірювання: вагові, візуальні, фізичні, фізико-хімічні, фармако-технологічні.

Необхідно відзначити, що під час складання технологічних схем виробництва для розробленого препарату з урахуванням фізико-хімічних особливостей активних фармацевтичних інгредієнтів, що входять до складу досліджуваних капсул, нами також розрахована оптимальна кількість допоміжних речовин і зволожувача, потрібних для належного технологічного процесу, а також здійснено контроль послідовності змішування діючих і допоміжних речовин, зволоження та отримання вологих гранул, сушіння та калібрування гранул, отримання капсульної маси та інших контрольних параметрів, що впливають на якість і стабільність досліджуваного апіфітопрепарату «Апісед».

Висновки

1. На підставі фармако-технологічних і фізико-хі-

мічних досліджень теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено технологію виробництва комплексного апіфітопрепарату «Апісед» у формі твердих желатинових капсул седативної та загальнозміцнювальної дії для лікування невротичних розладів і психоемоційних стресових станів, що виявляються в екстремальних умовах, зокрема у спортивній медицині, внаслідок травматизму та перетренувань спортсменів.

2. За результатами досліджень обґрунтовано технологічні параметри виготовлення капсул методом волого гранулювання (умови приготування, послідовність змішування діючих і допоміжних речовин, зволоження та отримання вологих гранул, сушіння та калібрування гранул, отримання капсульної маси тощо), на основі яких розроблено блок-схеми технологічного процесу виготовлення їх в умовах аптечного та промислового виробництва.

3. Результати експерименту використані під час розроблення проектів технологічної інструкції та технологічного регламенту на створений комплексний апіфітопрепарат «Апісед», а технологія його виробництва апробована в аптечних і промислових умовах.

Список літератури

- [1] Платонов В.Н. Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и ее практические приложения / В.Н. Платонов. – К. : Олимпийская литература, 2004. – 809 с.
- [2] Гаврилова Е.А. Стрессорный иммунодефицит у спортсменов : монография / Е.А. Гаврилова. – М. : Советский спорт, 2009. – 292 с.
- [3] Гладков В.Н. Некоторые особенности заболеваний, травм, перенапряжений и их профилактика в спорте высших достижений / В.Н. Гладков. – М. : Советский спорт, 2007. – 152 с.
- [4] Клубкова Е.Ю. Актуальные проблемы восстановления спортсменов / Е.Ю. Клубкова, А.А. Богданов // Состояние и перспективы развития медицины в спорте высших достижений – Спортмед–2009 : материалы междунар. науч. конф. (г. Москва). – М., 2009. – С. 69–71.
- [5] Кулиничков О.С. Фармакологическая помощь спортсмену / О.С. Кулиничков. – М. : Советский спорт, 2006. – 239 с.
- [6] Фармакология спорта / под ред. С.А. Олейник, Л.М. Гуниной, Р.Д. Сейфуллы. – К. : Олимпийская литература, 2010. – 640 с.
- [7] Interventions to Prevent Sports Related Injuries: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials / M. Leppänen, S. Aaltonen, J. Parkkari et al. // Sports Medicine. – 2014. – Vol. 44. – №4. – P. 473–486.
- [8] Lauersen J.B. The effectiveness of exercise interventions to prevent sports injuries: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / J.B. Lauersen, D.M. Bertelsen, L.B. Andersen // Br. J. Sports. Med. – 2014. – Vol. 48. – №11. – P. 871–877.
- [9] Sports injuries: population based representative data on incidence, diagnosis, sequelae, and high risk groups / S. Schneider, B. Seither, S. Tonges, H. Schmitt // Br. J. Sports. Med. – 2006. – Vol. 40. – Issue 4. – P. 334–339.
- [10] White G. Common sports injuries: from evidence to practice / G. White // Br. J. Sports. Med. – 2014. – Vol. 48. – №16. – P. 1199.
- [11] Teoria i praktyka wytwarzania leczniczych preparatów propolisowych / A.I. Tichonov, T.G. Jarnych, W.P. Czernych et al. – Khrakov : Marka, 2005. – 274 с.
- [12] Miód naturalny w medycynie i farmacji (Pochodzenie, właściwości, zastosowanie, preparaty lecznicze) / A.I. Tichonow, L.A. Bondarenko, T.G. Jarnych, et al. // Monografia pod redakcją akademika Ukraińskiej Akademii Nauk A.I. Tichonowa / Redaktor wydania polskiego: Prof. dr hab. n. farm. Bogdan Kędzia. – Stróże: Wydawca: «Sąddecki Bartnik», 2017. – 264 s.
- [13] ТУ У 10.8–39834691–001:2015 «Мед порошкоподібний» // Мінеконом-розвитку України. – К., 2015. – 25 с.
- [14] Шпичак О.С. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і розробка технології лікарських апіпрепаратів для застосування у спортивній медицині : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. / О.С. Шпичак. – Х., 2016. – 45 с.
- [15] Патент 105243, Україна, МПК⁵¹ А61К 9/48, А61К 35/64, А61К 36/18, А61К 36/53, А61Р 25/20. Лікувально-профілактичний засіб у формі капсул із седативною дією / О.С. Шпичак, О.І. Тихонов. – №а201205332; заявл. 28.04.2012; опубл. 25.04.2014 // Бюлетень. – №8. – 5 с.
- [16] Шпичак О.С. Експериментальне обґрунтування використання капсул «Апісед» як седативного лікарського засобу в період відновлення працездатності спортсменів / О.С. Шпичак, Л.В. Яковлева, О.М. Шаповал // Український біофармацевтичний журнал. – 2012. – №5–6(22–23). – С. 78–83.
- [17] Шпичак О.С. Експериментальне обґрунтування безпечності нового седативного апіфітопрепарату «Апісед» / О.С. Шпичак, Л.В. Яковлева, О.М. Шаповал // Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – №2(25). – С. 61–66.
- [18] Юдин А.И. Инновационные технологии и конструктивные особенности оборудования для получения пищевых порошков : монография / А.И. Юдин. – Х., 2010. – 140 с.
- [19] Shpychak O.S. Substantiation of the choice of excipients when developing the composition of «Apised» capsules / O.S. Shpychak, O.I. Tikhonov // News of Pharmacy. – 2014. – №4(80). – P. 43–48.

- [20] Настанова СТ–Н МОЗУ 42–3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) (видання офіційне) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. – К. : МОЗ України, 2011. – 33 с.
- [21] Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- [22] Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики та терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / І.М. Перцев, Д.І. Дмитрівський, В.Д. Рибачук та ін. ; за ред. І.М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
- [23] Cox Gad S. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook. Production and Processes* / S. Cox Gad. – 1 ed. – Wiley–Interscience, 2008. – 1384 p.
- [24] *Encyclopedia of pharmaceutical technology* / Ed. by J. Swarbrick. – 3-rd ed. – N.Y. : Informa Healthcare USA, Inc., 2007. – 4372 p.
- [25] Langley C. *Pharmaceutical Compounding and Dispensing* / C. Langley, D. Belcher. – London : Pharmaceutical Press, 2008. – 214 p.
- [26] Rowe R.C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* / R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M.E. Quinn. – 6 ed. – London ; Chicago : Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 917 p.
- [27] William A. *Pharmaceutical Manufacturing Encyclopaedia* / A. William. – 3 ed. – N. Y. : William Andrew Publishing, 2008. – 3846 p.
- [28] Шпичак О.С. Визначення технологічних параметрів лікарської рослинної сировини, що входить до складу комплексного апіфітопрепарату «Апісед» / О.С. Шпичак // Вісник фармації. – 2013. – №1(73). – С. 3–8.
- [29] Тихонов О.І. Технологія виготовлення капсул седативної та загальнозміцнюючої дії в умовах аптек : інформ. лист / О.І. Тихонов, О.С. Шпичак. – К., 2015. – Вип. 6. – №118-2015. – 4 с.
- [30] Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології : методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, С.О. Тихонова та ін. ; за ред. О.І. Тихонова. – Х., 2016. – 75 с.
- [6] Olejnik, S. A., Gunina, L. M., & Sejfulla, R. D. (Eds) (2010). *Farmakologiya sporta [Pharmacology of sports]*. Kyiv: Olimpijskaya literature. [in Russian].
- [7] Leppänen, M., Aaltonen, S., Parkkari, J., Heinonen, A., & Kujala, U. M. (2014) Interventions to Prevent Sports Related Injuries: A Systematic Review and Meta–Analysis of Randomised Controlled Trials. *Sports Medicine*, 44(4), 473–486. doi: 10.1007/s40279-013-0136-8.
- [8] Lauersen, J. B., Bertelsen, D. M., & Andersen, L. B. (2014). The effectiveness of exercise interventions to prevent sports injuries: a systematic review and meta–analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Sports. Med.*, 48(11), 871–877. doi: 10.1136/bjsports-2013-092538.
- [9] Schneider, S., Seither, B., Tonges, S., & Schmitt, H. (2006). Sports injuries: population based representative data on incidence, diagnosis, sequelae, and high risk groups. *Br. J. Sports. Med.*, 40(4), 334–339. doi: 10.1136/bjism.2005.022889.
- [10] White, G. (2014). Common sports injuries: from evidence to practice. *Br. J. Sports. Med.*, 48(16), 1199. doi: 10.1136/bjsports-2014-093714.
- [11] Tichonov, A. I., Jarnych, T. G., Czernych, W. P., Zupanec, I. A., & Tichonowa, S. A. (2005). Teoria i praktyka wytwarzania leczniczych preparatów propolisowych [Theory and practice of production of medicinal products preparations of propolis]. Khrakiv: Marka [in Poland].
- [12] Tichonow, A. I., Bondarenko, L. A., Jarnych, T. G., Szpyczak, O. S., Kowal, W. M., & Skrypnik–Tichonow, R. I. (2017). Miód naturalny w medycynie i farmacji (Pochodzenie, właściwości, zastosowanie, preparaty lecznicze) [Honey natural in medicine and pharmacy (origin, properties, use, medicinal products)]. Stróże: Sądecki Bartnik [in Poland].
- [13] (2015). TU U 10.8–39834691–001:2015. *Med poroshkopodibnyi [Honey powdered honey]*. Kyiv [in Ukrainian].
- [14] Shpychak, O. S. (2016). *Teoretyczne ta eksperymentalne obgruntuvannia skladu i rozrobka tekhnologiih likarskykh apipreparativ dlia zastosuvannia u sportyvni medytsyni* (Avtoref. dis... dokt. farm. nauk) [The theoretical and experimental substantiation of the composition and development of the technology of apiphytomedicines for use in sports medicine. Dr. farm. sci. diss.]. Kharkiv [in Ukrainian].
- [15] Shpychak, O. S., & Tykhonov, O. I. (patentee) (2014). Patent 105243, Ukraina, MPK51 A61K 9/48, A61K 35/64, A61K 36/18, A61K 36/53, A61R 25/20. Likuvalno-profilaktychni zasib u formi kapsul iz sedatyvnoiu diieiu [Therapeutic and prophylactic means in the form of capsules with sedative action]. *Biulenen*, 8 [in Ukrainian].
- [16] Shpychak, O. S., Iyakovleva, L. V., & Shapoval, O. M. (2012). Eksperymentalne obgruntuvannia vykorystannia kapsul «Apised» yak sedatyvnoho likarskoho zasobu v period vidnovlennia pratsezdatsnosti sportyveniv [Experimental study of using of capsules «Apised» as a sedative drug in recovery efficiency of athletes]. *Ukrainskyi biofarmatsevychnyi zhurnal*, 5–6(22–23), 78–83. [in Ukrainian].
- [17] Shpychak, O. S., Iyakovleva, L. V., & Shapoval, O. M. (2013). Eksperymentalne obgruntuvannia bezpechnosti novoho sedatyvnoho apifitopreparatu «Apised» [Experimental substantiation of a safety of a new sedative apifitodrug «Apised»]. *Ukrainskyi biofarmatsevychnyi zhurnal*, 2(25), 61–66. [in Ukrainian].
- [18] Yudin, A. I. (2010). *Innovacionnye tekhnologii i konstruktivnye osobennosti oborudovaniya dlya polucheniya pischevykh poroshkov [Innovative technologies and design features of equipment for obtaining food powders]*. Kharkiv [in Russian].
- [19] Shpychak, O. S. & Tikhonov, O. I. (2014). Substantiation of the choice of excipients when developing the composition of “Apised” capsules. *News of Pharmacy*, 4(80), 43–48. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.24959/88954>.

- [20] Liapunov, M., Bezuhla, O., Pidpruzhnykov, Yu., Zhemerova, K., Soloviov, O., & Takhtaulova, N. (2011). *Nastanova ST–N MOZU 42–3.0:2011. Likarski zasoby. Farmatsevychna rozrobka (ICH Q8) (vidannia ofitsiine) [Medicines. Pharmaceutical Development (ICH Q8) (Official Edition)]*. Kyiv: MOZ Ukrainy. [in Ukrainian].
- [21] Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. (Vol. 1). Kharkiv [in Ukrainian].
- [22] Pertsev, I. M., Dmytriievskiy, D. I., & Rybachuk, V. D. (2010). *Dopomizhni rechovyny v tehnologii likiv: vplyv na tekhnolohichni, spozhyvchi, ekonomichni kharakterystyky ta terapevtychnu efektyvnist [Auxiliary substances in drug technology: impact on technological, consumer, economic and therapeutic efficacy]*. Kharkiv: Zoloti storinky [in Ukrainian].
- [23] Cox, Gad S. (2008). *Pharmaceutical Manufacturing Handbook. Production and Processes*. Wiley–Interscience.
- [24] Swarbrick, J. (2007). *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. New York: Informa Healthcare.
- [25] Langley, C. & Belcher, D. (2008). *Pharmaceutical Compounding and Dispensing*. London: Pharmaceutical Press.
- [26] Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London; Chicago: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- [27] William, A. (2008). *Pharmaceutical Manufacturing Encyclopaedia*. New York: William Andrew Publishing.
- [28] Shpychak, O. S. (2013). *Vyznachennia tekhnolohichnykh parametriv likarskoi roslynnoi syrovyny, shcho vkhodyt do skladu kompleksnogo apifitopreparatu Apised» [Determination of technological parameters of the medicinal plant raw material included in the composition of the complex apiphytodrug «Apised»]*. *Visnyk farmatsii*, 1(73), 3–8. [in Ukrainian].
- [29] Tykhonov, O. I. & Shpychak, O. S. (2015). *Tekhnolohiia vyhotovlennia kapsul sedatyvnoi ta zahalnozmitsniuiuchoi dii v umovakh aptek [Technology of making capsules of sedative and restorative action in pharmacies]*. (Vol. 6118–2015). Kyiv. [in Ukrainian].
- [30] Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. H., Tykhonova, S. O., Bashura, O. H., Shpychak, O. S., Bondarenko, L. O., et al. (2016). *Tekhnolohiia vyhotovlennia ekstemporalnykh likarskykh apipreparativ i yikh zastosuvannia v farmatsii, medytsyni ta kosmetolohii [Technology of manufacturing of extemporaneous medicinal preparations and their application in pharmacy, medicine and cosmetology]*. Kharkiv [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Шпичак О. С., д-р фарм. наук, професор каф. аптечної технології ліків імені Д. П. Сала, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Тихонов О. І., д-р фарм. наук, професор каф. косметології і ароматології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, академік Національної академії наук України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, заслужений діяч науки і техніки України.

Коваль В. М., канд. фарм. наук, доцент каф. фармації, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Бобро С. Г., здобувач каф. косметології і ароматології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Шпичак А. О., студентка 3 курсу факультету «Фармація» № 2, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Сведения об авторах:

Шпичак О. С., д-р фарм. наук, профессор каф. аптечной технологии лекарств имени Д. П. Сало, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Тихонов А. И., д-р фарм. наук, профессор каф. косметологии и ароматологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина, академик Национальной академии наук Украины, лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники, заслуженный деятель науки и техники Украины.

Коваль В. Н., канд. фарм. наук, доцент каф. фармации, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Бобро С. Г., соискатель каф. косметологии и ароматологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Шпичак А. О., студентка 3 курса факультета «Фармация» № 2, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Information about the authors:

Shpychak O. S., Dr.hab., Professor, Drug Technology Department named after D. P. Salo, National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine.

ORCID 0000-0002-3015-8584

Tykhonov O. I., Dr.hab., Professor, Department of Technology of Perfumes and Cosmetics, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine, Laureate of the State Prize of Ukraine in the field of science and technology, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Academician of National Academy of Sciences of Ukraine.

ORCID 0000-0001-9545-4387

Koval V. M., Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacy of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Bobro S. G., Aspirant, Department of Technology of Perfumes and Cosmetics, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Shpychak A. O., 3 year student of the faculty of “Pharmacy” № 2, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

E-mail: shpichak_oleg@ukr.net

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 18.07.2017

Після доопрацювання / Revised: 07.08.2017

Прийнято до друку / Accepted: 06.09.2017