



Б. Т. Кудрик, О. І. Тихонов, О. С. Шпичак

Розробка складу та технології капсульованого лікарського препарату на основі перги та меду порошкоподібного. Повідомлення 3

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова:

перга, мед, порошок,
допоміжні речовини, технологія,
капсули «Апі-Імуно-Віт»,
імуномодулююча дія.

Мета роботи – на підставі фармако-технологічних і фізико-хімічних досліджень теоретично обґрунтувати та експериментально розробити в аптечних умовах і в умовах промислового виробництва технологію виготовлення капсул імуномодулюючої дії під умовною назвою «Апі-Імуно-Віт», вивчити вплив допоміжних речовин, залишкової вологості та фракційного складу грануляту розроблених капсул на технологічні показники якості сумішей, а також обґрунтувати вибір розміру твердих желатинових капсул.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були експериментальні зразки сумішей капсул «Апі-Імуно-Віт», до складу котрих входять активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) – перга (ДСТУ 7074:2009, ГОСТ 31776-2012) та мед порошкоподібний (ТУУ 10.8-39834691-001:2015), а також допоміжні речовини: аеросил і маніт.

Фармако-технологічні випробування експериментальних зразків сумішей (фракційний склад, вологовміст, текучість, насипна густина до та після усадки, кут природного укусу, однорідність змішування) визначали за загальноприйнятими методиками, що наведені в Державній фармакопеї України.

Результати. Вивчаючи вплив фракційного складу грануляту на технологічні показники якості сумішей капсул, встановили, що зі збільшенням залишкової вологості спостерігається зменшення текучості, а, відповідно, залишкова вологість суміші для капсулювання повинна становити не більше ніж 1,5%. Під час експерименту також відзначили: для фракційного складу важлива наявність суміші, котра складається із великої та середньої фракції, оскільки за наявності дрібної фракції у грануляті в кількості більш ніж 30% значно зменшується текучість і насипна густина сумішей, а також спостерігається збільшення показників неоднорідності дозування.

Результати експериментальних досліджень використані під час розробки блок-схеми технологічного процесу виготовлення капсул «Апі-Імуно-Віт» в умовах аптечного виробництва та технологічної інструкції на досліджуваний препарат.

Висновки. Вивчили вплив допоміжних речовин, залишкової вологості та фракційного складу грануляту капсул «Апі-Імуно-Віт» імуномодулюючої дії на технологічні показники якості сумішей та капсул і встановили розмір твердих желатинових капсул – № 0. З урахуванням фізико-хімічних властивостей та за результатами фармако-технологічних випробувань, розроблена блок-схема технологічного процесу виробництва капсул у промислових умовах і проект технологічного регламенту, обґрунтовано технологічні параметри його виготовлення, розрахована раціональна кількість допоміжних речовин (зволожувачів, антифрикційних речовин, опудрювачів), що необхідні для проведення кожної технологічної стадії, послідовності та поетапності їхнього змішування та параметрів, котрі впливають на якість і стабільність препарату, а технологія капсул «Апі-Імуно-Віт» апробована в аптечних і промислових умовах.

Разработка состава и технологии капсулированного лекарственного препарата на основе перги и мёда порошкообразного. Сообщение 3.

Б. Т. Кудрик, А. И. Тихонов, О. С. Шпичак

Цель работы – на основании проведённых фармако-технологических и физико-химических исследований теоретически обосновать и экспериментально разработать в аптечных условиях и в условиях промышленного производства технологию изготовления капсул иммуномодулирующего действия под условным названием «Апи-Иммуно-Вит», изучить влияние вспомогательных веществ, остаточной влажности и фракционного состава гранулята разработанных капсул на технологические показатели качества смесей, а также обосновать выбор размера твёрдых желатиновых капсул.

Материалы и методы. Объектами исследования были экспериментальные образцы смесей капсул «Апи-Иммуно-Вит», в состав которых входят активные фармацевтические ингредиенты (АФИ) – перга (ДСТУ 7074:2009, ГОСТ 31776-2012) и мёд порошкообразный (ТУУ 10.8-39834691-001:2015), а также вспомогательные вещества: аеросил и манит.

Фармако-технологические испытания экспериментальных образцов смесей (фракционный состав, влагосодержание, текучесть, насыпная плотность до и после усадки, угол естественного откоса, однородность смешивания) определяли по общепринятым методикам, приведённым в Государственной фармакопее Украины.

Результаты. При изучении влияния фракционного состава гранулята на технологические показатели качества смесей капсул было установлено, что с увеличением остаточной влажности наблюдается уменьшение текучести, а, соответственно, остаточная влажность смеси для капсулирования должна составлять не более 1,5%. В ходе эксперимента также было отмечено, что для фракционного состава важно наличие смеси, состоящей из крупной и средней фракции, поскольку при наличии мелкой фракции в грануляте в количестве более 30% существенно уменьшается текучесть и насыпная плотность смесей, а также наблюдается увеличение показателей неоднородности дозировки.

Результаты экспериментальных исследований были использованы при разработке блок-схемы технологического процесса изготовления капсул «Апи-Иммуно-Вит» в условиях аптечного производства и технологической инструкции на исследуемый препарат.

Выводы. Изучено влияние вспомогательных веществ, остаточной влажности и фракционного состава гранулята капсул «Апи-Иммуно-Вит» иммуномодулирующего действия на технологические показатели качества смесей и капсул и установлен размер твёрдых желатиновых капсул – № 0. С учётом физико-химических свойств и по результатам проведённых фармако-технологических испытаний была разработана блок-схема технологического процесса производства капсул в промышленных условиях и проект технологического регламента, обоснованы технологические параметры его изготовления, рассчитано рациональное количество вспомогательных веществ (увлажнителей, антифрикционных веществ, опудривателей), необходимых для проведения каждой технологической стадии, последовательности и поэтапности их смешивания и параметров, влияющих на качество и стабильность препарата, а технология капсул «Апи-Иммуно-Вит» апробирована в аптечных и промышленных условиях.

Ключевые слова: перга, мёд, порошок, вспомогательные вещества, технология, капсулы «Апи-Иммуно-Вит», иммуномодулирующее действие.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2016. – № 3 (22). – С. 28–36

The development of composition and technology for the capsulated drug based on bee pollen and honey powder. Announcement 3.

B. T. Kudrik, A. I. Tikhonov, O. S. Shpychak

Aim. To develop experimentally and to substantiate theoretically both in pharmaceutical and industrial conditions the technology of manufacturing for capsules with the immunomodulatory action (provisional name «Api-Immuno-Vit») basing on pharmacotechnological and physical-chemical studies. Also to study the effect of excipients, the residual moisture and the particle size of capsules on technological parameters of mixtures quality, as well as to substantiate the choice of the size for solid gelatin capsules.

Material and methods. The study objects were the experimental samples of the mixtures of «Api-Immuno-Vit» capsules with such active pharmaceutical ingredients (API) as bee pollen (DSTU 7074:2009, GOST 31776-2012) and honey powder (TUU 10.8-39834691-001:2015, as well as aerosil and mannitol, which were used as excipients.

Results. The pharmacotechnological tests of the experimental samples of the mixtures (particle size distribution, moisture content, fluidity, bulk density and tapped density, angle of repose, uniformity of mixing) were carried out using the conventional methods given in the State Pharmacopoeia of Ukraine.

The influence of particle size distribution of the granulate on technological parameters of the mixture quality in capsules has been studied. It has been found that the increase of residual moisture leads to decrease of fluidity, and therefore, the residual moisture of the mixture for encapsulation should be less than 1.5%. It has been also noted that during the experiment the presence of large and medium fractions is important for the particle size distribution since fluidity and the bulk density of the mixtures significantly reduce if the fine fraction in more than 30% in amount.

Conclusions. The results of the experimental studies were used in developing the flowchart of «Api-Immuno-Vit» capsules manufacturing. Taking into account the physical-chemical properties and the pharmacotechnological tests the flowchart of manufacturing has been developed; the technological parameters of its manufacturing have been substantiated. The rational amount of excipients (moisturizers, antifriction substances, powdering agents), which are necessary for performing each technological stage, the sequence of their mixing, as well as the parameters affecting the quality and stability of the drug have been calculated, and the technology of «Api-Immuno-Vit» capsules has been tested in pharmacy and industrial conditions.

Key words: *Ambrosia, Honey, Powder, Excipients, Technology, «Api-Immuno-Vit» Capsules, Immunomodulation.*

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; №3 (22): 28–36

У сучасних умовах фармацевтичного виробництва твердих лікарських форм, незважаючи на те, що спостерігається тенденція до виключення з технологічної схеми різних за природою та фізико-хімічними властивостями зволожувачів, процес одержання таблеток і капсул, як правило, здійснюють із застосуванням методу вологої грануляції [1]. Технологічні підходи до виготовлення твердих желатинових капсул залежать від характеру допоміжних речовин, способу доставки біологічно-активних сполук активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), технологічного оснащення та апаратурного оформлення, кожен із них впливає на кінцевий

результат [2]. Тому вибір способу наповнення капсул і всебічне вивчення основних стадій технологічного процесу є важливим завданням при розробленні технології капсульованих лікарських препаратів [3–7].

Здійснили дослідження органолептичних і фізико-хімічних показників якості перги та стандартизованої субстанції меду порошкоподібного, що входять до складу розроблюваного лікарського препарату «Апі-Імуно-Віт» імуномодулюючої дії, встановили показники безпеки субстанцій, що досліджували, відповідно до вимог національних і міждержавних стандартів і визначили вміст токсичних елементів, пестицидів, радіонуклідів

та антибіотиків в експериментальних зразках, а також дослідили суміші АФІ з допоміжними речовинами, що виявляють антифрикційні та вологоутримувальні властивості.

На підставі аналізу фармацевтичного ринку України лікарських препаратів імуномодулюючої дії [8–10] запропонували тверді желатинові капсули, що є найбільш раціональною, перспективною твердою дозованою лікарською формою, котра має низку переваг: привабливий зовнішній вигляд, точність дозування, захист лікарських речовин від впливу світла, повітря та вологи внаслідок твердої оболонки капсул, що забезпечує достатню герметичність, здатність швидко набухати, розчинятися й всмоктуватися у шлунково-кишковому тракті та високу біологічну доступність [2,11].

Мета роботи

Вивчення впливу допоміжних речовин, залишкової вологості та фракційного складу грануляту капсул «Апі-Імуно-Віт» імуномодулюючої дії на технологічні показники якості сумішей, обґрунтування вибору розміру твердих желатинових капсул та експериментальна розробка технології виготовлення в аптечних та виробництва в промислових умовах досліджуваного лікарського препарату.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – експериментальні зразки сумішей капсул «Апі-Імуно-Віт», до складу яких входять активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) – перга (ДСТУ 7074:2009, ГОСТ 31776-2012) і мед порошкоподібний (ТУУ 10.8-39834691-001:2015), а також допоміжні речовини: аеросил і маніт.

Фармако-технологічні випробування експериментальних зразків сумішей (фракційний склад, вологовміст, текучість, насипна густина до та після усадки, кут природного укосу, однорідність змішування) визначали за загальноприйнятими методиками, що наведені в Державній Фармакопеї України [12].

Підбір розміру твердих желатинових капсул із метою наповнення їх сумішшю для капсулювання розроблюваного лікарського препарату здійснювали за таблицею Державної Фармакопеї XI видання (ГФ XI), вип. 2 загальної фармакопейної статті «Капсули» [13]. Процес наповнення капсул сумішшю для капсулювання виконували за допомогою лабораторного напівавтоматичного капсулятора та здійснили аналіз відповідно до вимог ДФУ [12].

Опрацювання отриманого грануляту обраного складу в лабораторних умовах виконували з використанням зволоження суміші порошків спиртово-водневою сумішшю в концентрації 80%, протиранням отриманої маси через сито з розмірами отворів 2,0 мм, із дальшим висушуванням при температурі 60 °С та протиранням сухого грануляту через сито з розміром отворів 1,0 мм. Для сушіння вологого грануляту використовували сушильну шафу марки ГП-40 (ТУУ 33.1-31257841-001-2001) виробництва ТОВ «МІЗ-МА», Україна.

На першому етапі досліджень приготували модельні суміші обраного складу з різною відносною вологістю та фракційним складом грануляту, після чого вивчили вплив залишкової вологості та фракційного складу грануляту на технологічні показники сумішей та показники якості капсул, що досліджували.

Результати впливу залишкової вологості на текучість сумішей для наповнення капсул наведені на *рисунку 1*.

Надалі вивчили вплив фракційного складу грануляту на технологічні показники якості сумішей, капсул. Приготували модельні зразки грануляту з різним фракційним складом і вологістю не більше ніж 1,5%:

– *гранулят 1*: велика фракція (1,0 мм – 0,6 мм) – 52,45%, середня фракція (0,5 – 0,315 мм) – 30,45%, дрібна фракція (0,2 мм і менше) – 17,1%;

– *гранулят 2*: велика фракція (1,0 мм – 0,6 мм) – 37,23%, середня фракція (0,5 – 0,315 мм) – 56,75%, дрібна фракція (0,2 мм і менше) – 6,02%;

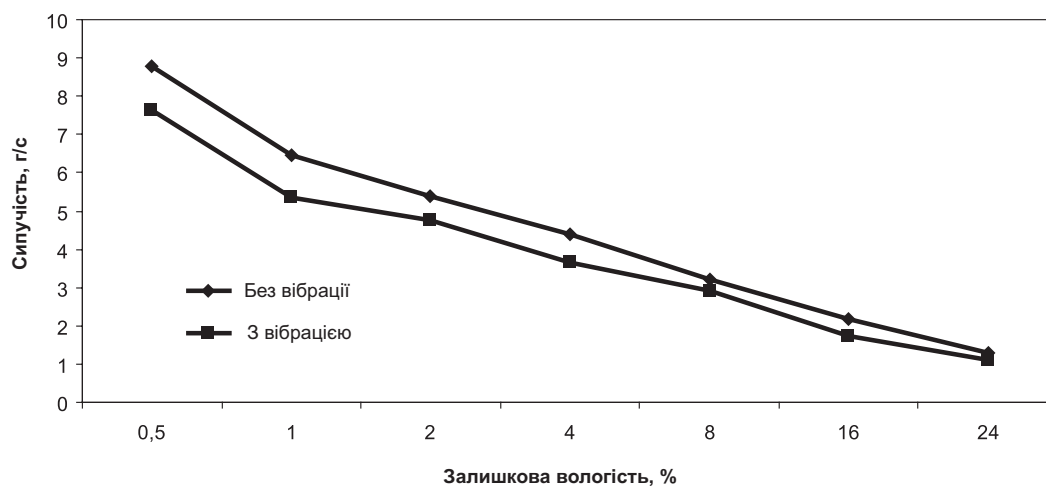


Рис. 1. Вплив залишкової вологості на текучість сумішей.

– гранулят 3: велика фракція (1,0 мм – 0,6 мм) – 16,78%, середня фракція (0,5 – 0,315 мм) – 30,45%, дрібна фракція (0,2 мм і менше) – 52,77%.

Результати експерименту з вивчення впливу фракційного складу зразків гранулятів на фармако-технологічні показники якості сумішей, капсул наведені на *рисунках 2, 3 та в таблиці 1*.

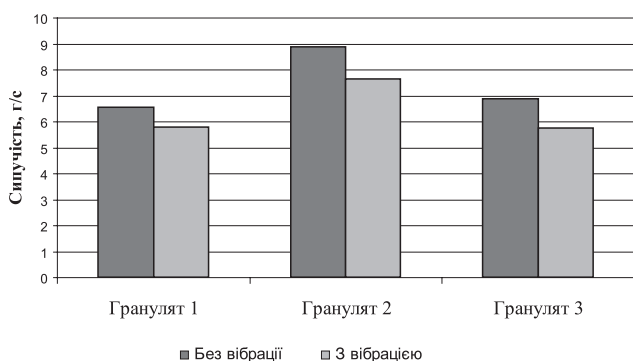


Рис. 2. Вплив фракційного складу гранулятів на текучість сумішей.

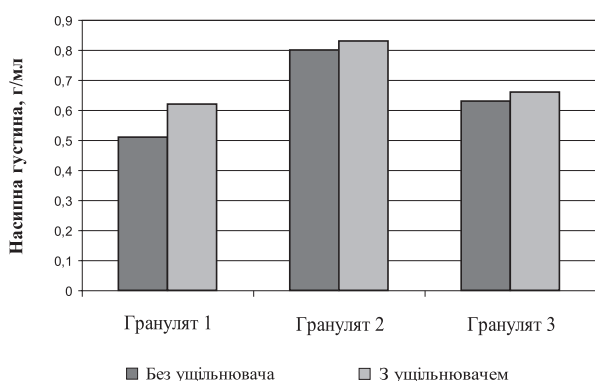


Рис. 3. Вплив фракційного складу гранулятів на насипну густину сумішей.

Текучість порошків для наповнення капсул вимірювали за допомогою лійки з вібропристроєм ВП-12А. У суху лійку з діаметром вихідного отвору 12 мм при закритій заслінці поміщали без ущільнення наважку порошку масою 50,0 г. Потім включали прилад і через 20 с відкривали заслінку. Засікали час повного витікання порошку з лійки. Результати показували в секундах із розрахунку на 100 г порошку.

Насипний об'єм і насипну густину порошків визначали на струшувальному пристрої моделі 545-АК-3 із частотою зіскоків циліндра 250 хв та амплітудою 3 мм (ДФУ, п. 2.9.15). У сухий градуйований циліндр місткістю 250 мл поміщали без ущільнення 100,0 г (m – маса наважки, г) випробовуваного матеріалу. Закріплювали циліндр на підставці й визначали насипний об'єм до усадки V_0 , мл. Проводили 1250 зіскоків циліндра та фіксували об'єм після усадки: V_{1250} , мл. Визначали насипну густину до усадки m/V_0 , г/мл та після усадки m/V_{1250} , г/мл.

Використовуючи масу суміші для капсулювання, а також показники насипної густини сумішей з ущільненням гранулятів складу № 1 і № 2, експериментально підбрали розмір твердих желатинових капсул (*табл. 2*).

Результати та їх обговорення

Для досягнення мети на першому етапі експериментальних досліджень необхідно одержати стабільну масу для капсулювання з достатніми фармако-технологічними властивостями (фракційним складом, вологовмістом, текучістю, насипною густиною до та після усадки, кутом природного укосу, однорідністю змішування тощо), яку готували шляхом зволоження етанолом 80% суміші меду порошкоподібного, перги бджолоїної та маніту, з наступним сушінням, калібруванням й опудрюванням кремнію діоксидом колоїдним (аеросилом).

Аналіз експериментальних даних щодо впливу залишкової вологості на текучість сумішей для наповнення капсул (*рис. 1*) показав, що зі збільшенням залишкової вологості грануляту текучість сумішей зменшується. Особливо виражено зменшення показника текучості сумішей при вологості грануляту більше ніж 1,5%, що може вплинути на показники якості капсул.

Одержані дані щодо вивчення впливу фракційного складу зразків, гранулятів на фармако-технологічні показники якості сумішей та капсул (*рис. 2 і 3*) свідчать: у грануляті складу № 3 міститься значна кількість гранул дрібної фракції та пилу (від 0,2 мм і менше) – 52,77%, а отримана з нього суміш має найменшу текучість і насипну густину, що впливає на однорідність дозування капсул. Тому, на наш погляд, технологічними вважаються грануляти складу № 1, 2.

Встановили, що зі збільшенням кількості дрібної фракції та пилу (від 0,2 мм і менше) – більше ніж 30% – збільшується кут природного укосу, зменшується

Таблиця 1

Вплив фракційного складу грануляту на кут природного укосу сумішей та однорідність дозування капсул

Показник, одиниці вимірювання	Результати (n=5)		
	Гранулят 1	Гранулят 2	Гранулят 3
Вологість грануляту, %	0,86±0,05	0,52±0,10	0,74±0,12
Кут природного укосу суміші, град.	34±1,50	27±1,0	32±2,0
Однорідність дозування капсул, %	-2,48+3,23	-1,87+2,36	-6,52+5,45

Вибір номера твердих желатинових капсул

№ капсули з/п	Середній вміст капсули, мл	Об'єм суміші обраного складу		Вільний об'єм капсули, %
		мл	%	
000	1,37	–	–	–
00	0,95	–	–	–
0	0,67	0,527 (із грануляту 2)	78,65	21,35
1	0,5	0,484 (із грануляту 3)	96,80	3,20
2	0,37	–	–	–
3	0,3	–	–	–
4	0,21	–	–	–
5	0,13	–	–	–

Примітка: «–» – показник не визначався.

текучість, насипна густина суміші та спостерігається збільшення показників неоднорідності дозування, що може вплинути на інші показники якості капсул. Тому фракційний склад повинен мати фракції переважно 1,0 – 0,315 мм, котрі в сумі становлять не менше ніж 70%, а дрібної фракції (0,2 мм і менше) – не більше ніж 30%.

Розрахунки щодо вибору номера твердих желатинових капсул (табл. 2), свідчать, що для наповнення капсул сумішшю для капсулювання підібрано певний розмір твердих желатинових капсул № 0, при цьому заповнення можливе сумішшю, що отримана не тільки з грануляту № 2, але й грануляту № 1. Процес наповнення твердих желатинових капсул № 1 сумішшю, котра отримана із грануляту № 1, також можливий, але при цьому вільний об'єм капсули становить лише 3,2%, у зв'язку з чим будь-які відхилення у фракційному складі у сторону збільшення дрібної фракції можуть призвести до невідповідності показників якості капсул, що досліджували.

Отже, за результатами фармако-технологічних досліджень вивчили вплив залишкової вологості сумішей АФІ з допоміжними речовинами та фракційного складу гранулятів на показники якості капсул «Апі-Імуно-Віт». Встановили, що зі збільшенням залишкової вологості спостерігається зменшення текучості, а відповідно, залишкова вологість суміші для капсулювання повинна становити не більше ніж 1,5%. Під час експерименту також відзначили, що для фракційного складу важлива наявність суміші, що складається з великої та середньої фракції, оскільки за наявності дрібної фракції у грануляті у кількості більш ніж 30% значно зменшується текучість і насипна густина сумішей, а також спостерігається збільшення показників неоднорідності дозування.

Результати фізичних, фізико-хімічних і фармако-технологічних досліджень використані під час експериментального обґрунтування та розробки технології досліджуваних капсул «Апі-Імуно-Віт», котру опрацьовували в умовах аптечного виготовлення та промислового виробництва. Дані експериментальних досліджень використані під час розробки блок-схеми

технологічного процесу виготовлення капсул в умовах аптечного виробництва (рис. 4) та технологічної інструкції на розроблений лікарський препарат відповідно до чинної нормативної документації [14].

З урахуванням фізичних, фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей АФІ та діючих речовин, що входять до складу капсул, нами також розроблена блок-схема технологічного процесу виробництва капсул «Апі-Імуно-Віт» у промислових умовах (рис. 5), яка складається зі стадій допоміжних робіт, основного технологічного процесу, пакування, маркування та відвантаження на склад готової продукції, стислий опис котрих наведений далі.

Сировина, пакувальні матеріали, друкована продукція обов'язково проходять вхідний контроль, який здійснюють працівники відділу контролю якості (ВКЯ), та надходять у виробництво разом із документами вхідного контролю при відповідності результатів.

Стадія 1. Підготовка сировини

На вагах КП 1 у збірник 3 2 послідовно зважують мед порошкоподібний, пергу бджолину, маніт, кремнію діоксид, етанол 96%. Пергу бджолину у збірнику 3 2 передають на мікромлин РМ 6 для подрібнення, після чого просіюють на вібриситі ГФ 8 у збірник 3 9.

Стадія 2. Приготування зволожувача

Попередньо зважений на вагах КП 1 у збірник 3 2 етанол 96% 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 утворення однорідної суміші.

Стадія 3. Отримання вологих гранул

Мед порошкоподібний, пергу бджолину, маніт зі збірника 3 9 завантажують у змішувач-гранулятор ГФ 10 та перемішують протягом 20–30 хв. Після отримання суміші за допомогою насоса Н 4 до неї додають зволожувач з реактора Р 3 та перемішують вологу масу протягом 20–30 хв за допомогою трилопатевої мішалки. Після отримання однорідної вологої маси мішалку вмикають і вмикають чопер-ніж для отримання гранул. Контролюють розмір гранул. При досягненні необхідної величини

чопер-ніж вимикають, вивантажують вологі гранули у збірник 3 11.

Стадія 4. Сушіння гранул

У сушарку СШ 12 завантажують зі збірника 3 11 вологі гранули та сушать їх при температурі $45 \pm 5^\circ\text{C}$ до досягнення остаточної вологості гранул 2%. Сухі гранули вивантажують у збірник 3 13.

Стадія 5. Калібрування гранул

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

Стадія 6. Опудрювання гранул

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

Стадія 7. Наповнення капсул

У бункер капсулонаповнювальної машини ГФ 18 завантажують капсульну масу зі збірника 3 17. В окремий збірник завантажують порожні желатинові капсули №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 8. 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 й термосклеювання.

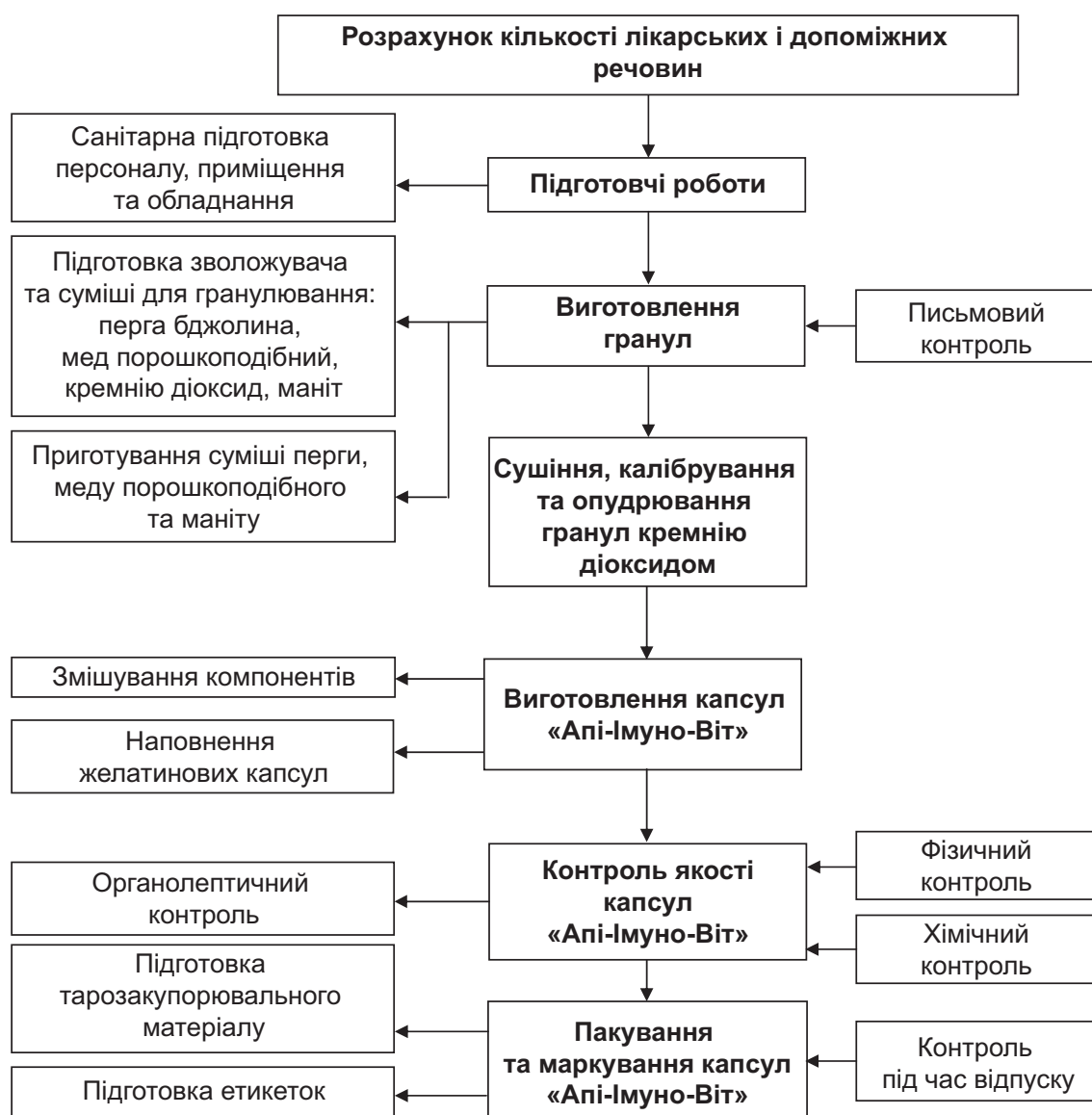


Рис. 4. Блок-схема технологічного процесу виготовлення капсул «Апі-Імуно-Віт» в аптечних умовах.

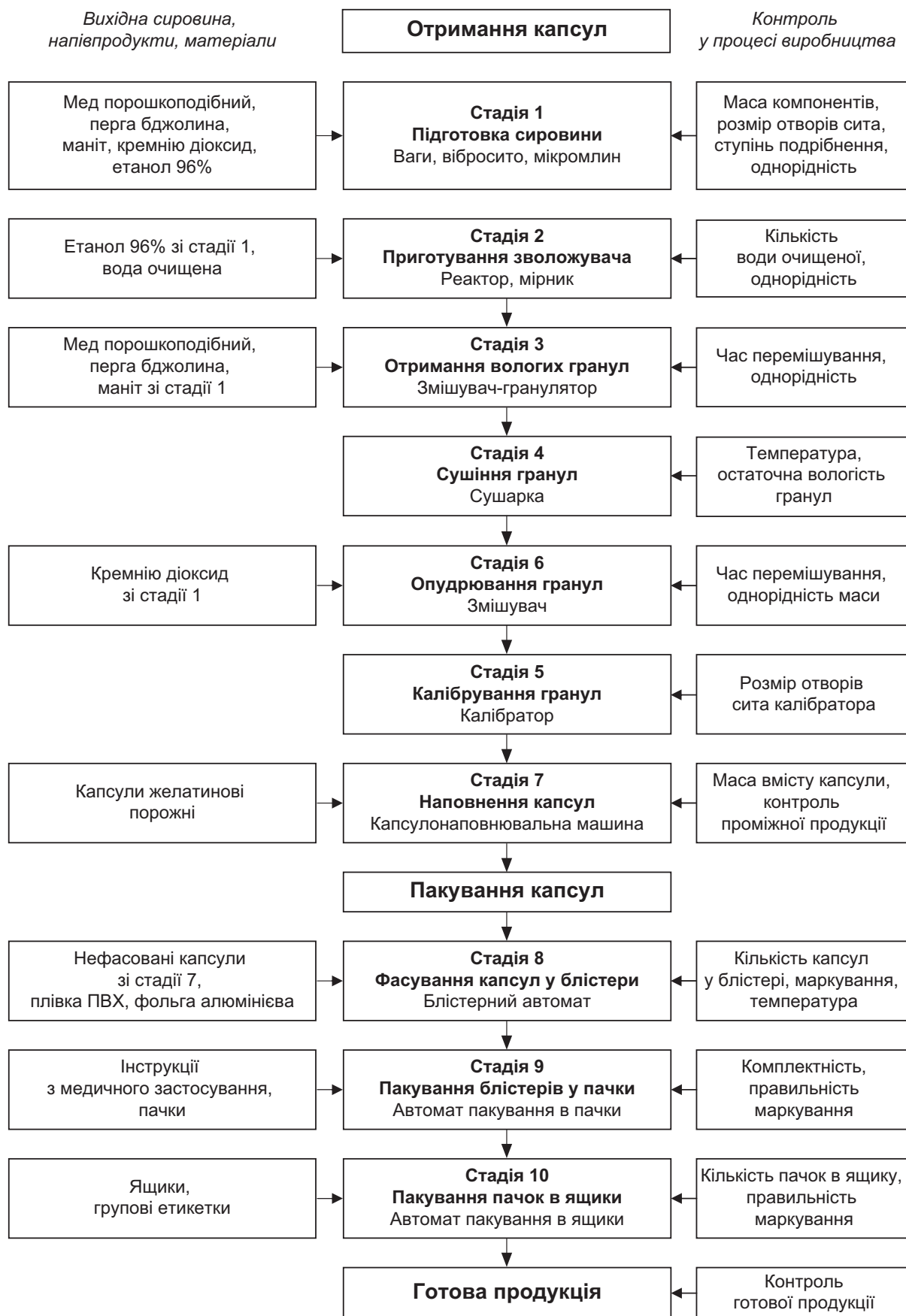


Рис. 5. Блок-схема технологічного процесу виробництва капсул «Апі-Імуно-Віт».

Стадія 9. Пакування блістерів у пачки

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

Стадія 10. Пакування пачок в ящики

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

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

Критичні операції: відважування сировини, відмірювання етанолу та води очищеної, змішування компонентів, зволоження, сушіння, калібрування та опудрювання гранул, наповнення капсул.

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.

Висновки

1. На підставі фізичних, фізико-хімічних і фармако-технологічних досліджень вивчили вплив допоміжних речовин, залишкової вологості та фракційного складу грануляту капсул «Апі-Імуно-Віт» імуномодулювальної дії на технологічні показники якості сумішей, капсул і встановили розмір твердих желатинових капсул № 0.

2. Теоретично обґрунтована та експериментально розроблена технологія виробництва досліджуваних капсул «Апі-Імуно-Віт» і встановлено основні технологічні параметри, на підставі яких розроблено блок-схеми технологічного процесу їхнього виготовлення в умовах аптечного та промислового виробництва.

3. Результати експерименту використані під час розроблення проектів технологічної інструкції та технологічного регламенту на розроблений препарат – капсули «Апі-Імуно-Віт», а технологія апробована в аптечних і промислових умовах.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Облущинская Е.Д. Оптимизация состава и технологии капсул, содержащих сухой экстракт фукуса / Е.Д. Облущинская // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – №6. – Т. 43. – С. 22–26.
2. Ніколайчук Н.О. Технологічні аспекти створення капсул на основі ДИБАМКУ / Н.О. Ніколайчук, Є.В. Гладух // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11. – №4. – С. 110–112.
3. Вспомогательные вещества в технологии твердых капсул / К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, А.С. Сульдин и др. // Фармация. – 2009. – №5. – С. 31–36.
4. Encyclopedia of pharmaceutical technology / ed. by J. Swarbrick. – 3-rd ed. – N.Y.: Informa Healthcare USA, Inc., 2007. – 4372 p.
5. Niazi S.K. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations, Second Edition: Compressed Solid Products / S.K. Niazi. – Vol. 1. – N.Y.: Informa Healthcare, 2009. – 648 p.
6. Ofner C.M. Gels and jellies / C.M. Ofner, C.M. Klech-Gelotte // Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / ed. by J. Swarbrick, J. C. Boylan. – 2-nd ed. – N.Y.; Basel: Marsel Dekker, 2002. – Vol. 2. – P. 1327–1344.
7. William A. Pharmaceutical Manufacturing Encyclopaedia / A. William. – 3 ed. – N. Y.: William Andrew Publishing, 2008. – 3846 p.
8. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс] / МОЗ України; голов. ред. Н.І. Шарикіна. – К.: PC WORLD UKRAINE, 2013. – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua>.
9. Компендиум 2015 – лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2015. – 2360 с.
10. Rx-index™ – класифікатор лікарських препаратів. – К.: Фармацевт-практик, 2011. – 928 с.
11. Shpychak O.S. Substantiation of the choice of excipients when developing the composition of «Apised» capsules / O.S. Shpychak, O.I. Tikhonov // Вісник фармації. – 2014. – №4(80). – P. 43–48.
12. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

13. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2: Общие методы анализа. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – С. 138.
14. Стандарт «Настанова «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек. СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015» (Видання офіційне) – К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2016. – 109 с.

References

1. Obluchinskaya, E. D. (2009). *Optimizaciya sostava i tekhnologii kapsul, sodержashchikh sukhoy e'kstrakti fukusa* [Optimizing the composition and technology of capsules containing dry focus extract]. *Khimiko-farmaceuticheskij zhurnal*, 6(43), 22–26. [in Russian].
2. Nikolaichuk, N. O., Hladukh, Ye. V. (2008). Tekhnolohichni aspekty stvorennia kapsul na osnovi DYBAMKU [Technological aspects of creation of capsules on the basis of dibamk]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 11(4), 110–112. [in Ukrainian].
3. Alekseyev, K. V., Blynskaya, Ye. V., Suldin, A. S., Sizyakov, S. A., Alekseyeva, S. K., Zakusov, A. G., & Ditkovskaya, V. V. (2009). Vspomogatel'nye veshchestva v tekhnologii tverdyykh kapsul [Excipients in the technology of hard capsules]. *Farmaciya*, 5, 31–36. [in Russian].
4. Swarbrick, J. (Ed) (2007). *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. New York: Informa Healthcare USA.
5. Niazi, S. K. (2009) *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations*. New York: Informa Healthcare, (Vol. 1).
6. Ofner, C. M., & Klech-Gelotte, C. M. (2002). Gels and jellies. *Encyclopedia of Pharmaceutical Tehnology*, J. Swarbrick, J. C. Boylan (Eds.), (P. 1327–1344). New York; Basel: Marsel Dekker.
7. William, A. (2008). *Pharmaceutical Manufacturing Encyclopaedia*. New York: William Andrew Publishing.
8. Sharykina, N. I. (Ed) (2013). *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [State register of medicines Ukraine]*. Kyiv. Retrieved from <http://www.drlz.kiev.ua>. [in Ukrainian].
9. Kovalenko, V. N. (Ed) (2015) *Kompendium 2015 – lekarstvennye preparaty [Compendium 2015 – drugs]*. Kyiv: MORION. [in Ukrainian].
10. (2011). *Rx-index™ – klasyfikator likarskykh preparativ [Rx-index™ – Classification of drugs]* Kyiv: Farmatsevt-praktyk. [in Ukrainian].

11. Shpychak, O. S., & Tikhonov, O. I. (2014). Substantiation of the choice of excipients when developing the composition of «Apid» capsules. *Vіsnyk farmatsii*, 4(80), 43–48. [in Ukrainian].
 12. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*, (Vol. 1). Kharkiv. [in Ukrainian].
 13. (1990). *Hosudarstvennaya farmakopeya SSSR [State Pharmacopoeia of the USSR]*, (Iss. 2: Obshchye metody analiza). Moscow: Medicina. [in Russian].
 14. (2016). *Standart «Nastanova «Vymohy do vyhotovlennia nesterylnykh likarskykh zasobiv v umovakh aptek. ST-N MOZU 42-4.5:2015» [The standard “guidance” Requirements for the manufacture of sterile medicines in pharmacy. ST-H Ministry of Health 42-4.5: 2015”]*. Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrayiny. [in Ukrainian].
-

Відомості про авторів:

Кудрик Б. Т., аспірант каф. косметології та аромології, Національний фармацевтичний університет.

Тихонов О. І., д-р фарм. наук, професор каф. косметології та аромології, Національний фармацевтичний університет, Лауреат Державної премії України в галузі науки та техніки, заслужений діяч науки та техніки України, академік НАН України.

Шпичак О. С., канд. фарм. наук, доцент каф. аптечної технології ліків імені Д. П. Сала, Національний фармацевтичний університет, E-mail: shpichak_oleg@ukr.net.

Сведения об авторах:

Кудрик Б. Т., аспирант каф. косметологии и аромологии, Национальный фармацевтический университет.

Тихонов А. И., д-р фарм. наук, профессор каф. косметологии и аромологии, Национальный фармацевтический университет, Лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники, заслуженный деятель науки и техники Украины, академик НАН Украины.

Шпичак О. С., канд. фарм. наук, доцент каф. аптечной технологии лекарств имени Д. П. Сало, Национальный фармацевтический университет, E-mail: shpichak_oleg@ukr.net.

Information about authors:

Kudrik B. T., Aspirant, Department of Technology of Perfume and Cosmetics, National University of Pharmacy.

Tikhonov A. I., Dr. hab., Professor, National University of Pharmacy, Laureate of the State Prize of Ukraine in science and technology, Academician of Ukrainian Academy of Sciences, Honored Worker of Science and Engineering of Ukraine.

Shpychak O. S., Ph.D., Associate professor, Department of chemist's technology of drugs named after D.P. Salo, National University of Pharmacy, E-mail: shpichak_oleg@ukr.net.

Надійшла в редакцію 15.07.2016 р.