

Національний фармацевтичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Ткачук Оксана Миколаївна**

УДК: 615.322:615.014.2

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

**Дослідження з оптимізації застосування лікарської рослинної сировини  
у виготовленні лікарських засобів**

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ О. М. Ткачук

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник Вишневська Лілія Іванівна, докторка фармацевтичних  
наук, професорка

Харків – 2022

## АНОТАЦІЯ

**Ткачук О. М. Дослідження з оптимізації застосування лікарської рослинної сировини у виготовленні лікарських засобів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2022.

Дисертаційна робота присвячена науковим дослідженням щодо визначення комплексу характеристик плодів фенхелю звичайного, які б оптимізували технологічний процес отримання лікарських препаратів (ЛП) на його основі; дослідженням та аналізу різних підходів до комплексної технології кропової води; фізико-хімічним, фармакотехнологічним, біофармацевтичним та мікробіологічним дослідженням препарату у фільтр-пакетах та фармацевтичної розробки оригінального лікарського препарату у формі твердих желатинових капсул для терапевтичного і профілактичного застосування у разі порушення функціонального стану шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Висвітлено сучасні тенденції біофармації та її місце в технології ліків на основі рослинної сировини. Проаналізовано та узагальнено дані джерел літератури щодо сучасного стану екстемпоральної рецептури та її можливості, як персоніфікованого лікувального процесу в терапії функціональних шлунково-кишкових розладів. Узагальнено та проаналізовано літературні дані щодо сучасного стану захворюваності та фармакотерапії функціональних шлунково-кишкових розладів. Проведено бібліосемантичний аналіз літературних джерел щодо використання плодів фенхелю звичайного у народній і науковій медицині як лікарського засобу та дослідження його науковцями різних країн. Враховуючи потужну багатоаспектну фармакотерапевтичну дію фенхелю звичайного, його достатню сировинну базу, зокрема і в Україні, при цьому відсутність цілої низки технологічних характеристик, які б оптимізували технологічний процес отримання лікарських препаратів на його основі, було визначено

доцільність проведення фармакотехнологічних досліджень плодів фенхелю звичайного та розроблення на його основі лікарських препаратів. Проведено аналіз використання тиндерів та асортимент і склад чайного паперу, як сучасного та перспективного упакування, зокрема, і для лікарської рослинної сировини.

Охарактеризовано лікарську рослинну сировину (ЛРС) – фенхелю звичайного плоди, модельні зразки фенхелю звичайного плодів різного ступеня подрібнення і водних витягів, отриманих на їх основі та із різного виду упакування; модельні зразки кропової води; фільтр-пакети з подрібненими плодами фенхелю звичайного; капсули з фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим, допоміжні речовини, що використовувались у наукових експериментальних дослідженнях. Опрацьовано методи оцінки фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних, фармакологічних досліджень фенхелю звичайного плодів, фільтр-пакетів з ними та капсул із фенхелю звичайного екстрактом сухим.

Проаналізовано асортимент лікарських препаратів і дієтичних добавок (ДД), що використовувались при функціональних шлунково-кишкових розладах та були зареєстровані в Україні станом на січень 2021 р. Препарати групи А03А Х — Інші препарати для застосування у разі функціональних шлунково-кишкових розладів та А03А Х13 Силікони представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку 31 позицією (деякі з них – у різних дозуваннях), 8 країнами-виробниками, синтетичними та природними АФІ. Найбільший сегмент ринку займають краплі оральні – 9 позицій, 8 – таблетки (дві з них – таблетки гомеопатичні), по 5 – плоди і капсули, 2 – суспензія оральна, по 1 – розчин для перорального застосування та ін'єкційний розчин. Серед них 17 ЛП містять симетикон, а один – симетикон у суміші з оліями фенхелю та кропу. 15 препаратів представлені українськими (з них 5 – плоди), 9 – німецькими, 2 – французькими, по 1 препарату – польським, бельгійським, індійським, фінським та італійським виробниками.

Препарати «Дитяче харчування»: Дієтичні добавки 8.1. Дієтичні добавки, що покращують процеси травлення і функціональний стан ШКТ, 8.4.

Дієтичні добавки, що підтримують моторно-евакуаторну функцію ШКТ дієтичних добавок на основі фенхелю представлені 16 позиціями: чай в фільтр-пакетах (з екстракту фенхелю) – 2, чай в банці (гранули з екстрактом фенхелю) – 2, насіння фенхелю у фільтр-пакетах (здрібнене) – 7, насіння фенхелю у пачці – 3, розчин для перорального застосування (багатокомпонентний з рослинними оліями) – 1, розчин для перорального застосування (двокомпонентний з екстрактами фенхелю та імбиру) – 1. Із них українські виробники (12 ДД) випускають лише насіння в пачках або здрібнене у фільтр-пакетах, а іноземні (по 1 препарату): Швейцарія, Німеччина, Індія і США – екстракти, гранули та розчини для перорального застосування. Отримані дані підтверджують актуальність розробки оригінальних ЛПЗ з фенхелю звичайного плодів.

Фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження кропової води, отриманої за різними технологіями показують, що додавання тальку сприяє більш рівномірному розподілу ефірної олії фенхелю та її краплі значно дрібніші. Визначення вмісту ефірної олії у отриманих модельних зразках кропової води методом прямого алкаліметричного титрування довели, що технологічні прийоми не впливають на її кількісний вміст (від  $0,006 \pm 0,0002$  до  $0,017 \pm 0,0002$  %).

Експериментально досліджено технологічні властивості ЛРС – фенхелю звичайного плодів: екстрактивні речовини цілих ( $15,4 \pm 0,21$ ) і подрібнених ( $31,0 \pm 0,32$ ) плодів, ступеня подрібнення та фракційного складу (фракції з розмірами частинок від 2400 до 750 мкм сумарно становлять понад 70 %; частинки з розміром менше 200 мкм складають менше 10 % від загальної маси сировини. Середньозважений розмір частинок всієї суміші здрібненої сировини становить 630 мкм, вологості ( $7,89 \pm 0,23$ ) %, коефіцієнти поглинання у воді очищеній ( $1,50 \pm 0,01$ ) та в етанолі 95 % ( $1,60 \pm 0,01$ ), набухання у воді очищеній ( $3,00 \pm 0,02$ ) та в етанолі 95 % ( $3,00 \pm 0,12$ ), насипний об'єм – до ( $122,00 \pm 0,04$ ) мл і після ( $101,00 \pm 0,02$ )мл усадки ЛРС та насипна густина – до ( $0,189 \pm 0,04$ ) г / мл і після ( $0,205 \pm 0,03$ ) г / мл усадки ЛРС, загальна зола ( $8,75 \pm 0,14$ ) %, плинність ( $14,17 \pm 0,25$ ) с / 100,0, кут природного укосу –

39,00 ± 0,5. Досліджено та розраховано оптимальне співвідношення сировина : екстрагент (1 : 4) для забезпечення процесу екстрагування фенхелю звичайного плодів: маса сировини – 0,3 кг; насипна густина сировини після усадки – 0,205 г / см<sup>3</sup>; необхідна мінімальна кількість екстрагента (етанол 95 %) – 1,21 л.

Вивчено вплив низки біофармацевтичних чинників – ступеня подрібнення, часу і способу настоювання на вихід екстрактивних речовин із досліджуваних зразків фенхелю звичайного плодів. За результатами вивчення впливу різних перемінних фармацевтичних чинників отримання водних витягів з фенхелю звичайного плодів, встановлено, що максимальний вихід екстрактивних речовин спостерігається при ступені подрібнення частинок сировини 1,0–2,0 мм.

Проведено розрахунки заповнення фільтр-пакета та дози препарату на прийом. Встановлено, що один фільтр-пакет, як разову дозу, має містити 1,3 г плодів фенхелю звичайного. Досліджено режими приготування водного витягу та визначено раціональність стандартних умов приготування, відповідно до вимог Настанови «Нестерильні лікарські засоби». Експериментально встановлено, що вміст ефірної олії в витягах із цільних та подрібнених плодів фенхелю досягає максимуму через 15-20 хв настоювання. Методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) досліджено якісний склад водних витягів та доведено наявність у них анетолу та терпеноїдів. Кількісне визначення ефірної олії проводили методом прямого алкаліметричного титрування 0,01 моль / л розчином NaOH у присутності індикаторів метиленового синього та фенолфталеїну. Встановлено, що нейлон (матеріал фільтр-пакету) не виявляє істотного впливу на кількісний вміст ефірної олії у водних витягах.

На основі проведених досліджень розроблено технологію виготовлення лікарського препарату «Фенелмет, фільтр-пакети» та проєкт технологічного регламенту на нього.

Мікробіологічними дослідженнями доведено, що використання методики виготовлення водних витягів «Інструкції з застосування» дозволяє отримувати настої, які протягом 3 діб зберігання відповідають критеріям прийнятності

щодо мікробіологічної чистоти (МБЧ) рослинних лікарських засобів для орального застосування. Отримані результати досліджень включені в проєкт методів контролю якості (МКЯ) на препарат.

Експериментально доведена стабільність препарату «Фенелмет, фільтр-пакети» протягом двох років зберігання за температури не вище 25 °С за критеріями для специфікацій: опис, втрата в масі при висушуванні, сухий залишок, вміст золи, ідентифікація, кількісний вміст, мікробіологічна чистота. На підставі отриманих результатів обрана оптимальна температура зберігання препарату – не вище 25 °С протягом 2-х років (згідно проєкту МКЯ на препарат).

Для розробки оптимального складу та технології твердих желатинових капсул на основі фенхелю звичайного екстракту сухого вивчено його фізико-хімічні та фармакотехнологічні характеристики: форму і розмір частинок (анізодіаметричного типу з фактором форми від 0,30 до 0,75), вологовміст ( $2,96 \pm 0,06$  %), об'єм до ( $88,87 \pm 0,23$  мл) та після ( $65,87 \pm 0,23$  мл) усадки, плинність ( $33,17 \pm 0,67$  с / 100,0), насипну густину до ( $0,56 \pm 0,02$  г / мл) та після ( $0,75 \pm 0,03$  г / мл) усадки, пресуємість ( $89,0 \pm 1,1$  Н), розпадання за пресування ( $7,50 \pm 0,11$  хв).

На підставі результатів фізико-хімічних, кристалографічних, біофармацевтичних та фармакотехнологічних досліджень обґрунтовано вибір допоміжних речовин у складі маси для інкапсулювання, а саме: лактози моногідрату як наповнювача в кількості 31 %, аеросилу як лубриканта і вологорегулятора в концентрації 2 %, мікрокристалічної целюлози і магнію стеарату як лубриканта в кількості 3,5 та 1,5 % відповідно. Розроблено технологічні схеми виробництва лікарського препарату в умовах аптеки та підприємства. Виявлені критичні етапи технологічного процесу та визначено контрольні параметри критичних етапів та критерії прийнятності для показників якості.

Лабораторну технологію капсул апробовано в аптеках із екстемпоральним виготовленням ЛП. Розроблено та апробовано в умовах аптеки № 6 ТОВ «Леда» технологічну Інструкцію «Екстемпоральне виготовлення і контроль якості твердих желатинових капсул «Фенелмет, капсули»».

Опрацьовано технологічний процес та розроблено проєкт технологічного регламенту виробництва капсул під умовною назвою «Фенелмет, капсули» згідно Настанови СТ-Н МОЗУ 42-01-2003 «Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація».

Досліджено та встановлено термін придатності розробленого лікарського препарату «Фенелмет, капсули» – 2 роки при температурі не вище 25 °С. За зовнішнім виглядом, однорідністю маси, розчиненням, середньою масою вмісту капсули ( $0,346 \pm 0,002 - 0,348 \pm 0,003$  мг), розпаданням ( $11,0 \pm 1,0 - 11,5 \pm 1,0$  хв), ідентифікацією (наявність анетолу та терпеноїдів) та кількісним вмістом ефірної олії ( $0,080 \pm 0,001 - 0,083 \pm 0,002$  %), препарат відповідає проєкту МКЯ.

На основі досліджень мікробіологічної чистоти аналізованих модельних зразків капсул встановлено, що вони повністю відповідають вимогам ДФУ, які висувають до готових нестерильних лікарських рослинних засобів для орального застосування (група С) стосовно вмісту загального числа життєздатних аеробних мезофільних бактерій (ТАМС, не більше  $10^5$  КУО/г) і грибів (ТУМС, не більше  $10^4$  КУО/г) та відсутності бактерій *Es. coli* і *Salmonella*.

Доклінічними дослідженнями доведено біологічну безпечність і специфічну активність розроблених препаратів під умовною назвою «Фенелмет, фільтр-пакети» та «Фенелмет, капсули».

Мікробіологічні дослідження виконано на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом доц. О. С. Калюжної; вивчення фармакологічної активності розроблених препаратів проводилося на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації (ННПФ) НФаУ під керівництвом д. б. н., проф. В. В. Рибак.

Результати роботи упроваджено в науково-дослідну та навчальну роботу низки кафедр фармацевтичного профілю закладів вищої освіти України.

*Ключові слова:* фенхель звичайний, кропова вода, фільтр-пакети, капсули, склад, технологія, стабільність, аптечна практика, біофармацевтичні дослідження.

*Список публікацій здобувача*

1. Филипюк О. М., Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Аналіз асортименту препаратів, що застосовуються для лікування функціональних шлунково-кишкових розладів, на фармацевтичному ринку України. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. № 4. С. 70-78. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.21.238> (Особистий внесок: участь в експериментальних дослідженнях, узагальнення даних, написання статті).
2. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Дослідження деяких фармакотехнологічних, фізико-хімічних та фармакогностичних властивостей фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare*) плодів. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 4. С. 84–91. <https://doi:10.32352/0367-3057.4.22.09> (Особистий внесок: експериментальні дослідження, узагальнення даних, написання статті).
3. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Розробка оптимального складу і технології твердих капсул із екстрактом сухим фенхелю. *Фармацевтичний часопис*. 2022. № 2. С. 5-12. (Особистий внесок: експериментальні дослідження, узагальнення даних, написання статті).
4. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskaya L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. *PharmacologyOnline*. Vol. 3. 2021. P. 1256–1264. (Особистий внесок: експериментальні дослідження, узагальнення даних, написання статті) (*Scopus*)/
5. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Біофармацевтичні та мікробіологічні дослідження настоїв фенхелю звичайного плодів. *Вісник фармації*. 2022. № 2 (104). С. 21-25. <https://doi.org/10.24959/nphj.22.96> (Особистий внесок: участь в експериментальних дослідженнях, узагальнення даних, написання статті).
6. Филипюк О. М., Вишневська Л. І., Охота А. Вивчення типу матер'ялу фільтр-пакетів та можливості його впливу на якість водних витягів з лікарської рослинної сировини. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матер. ІХ Міжнар. наук.–практ. internet-конф., присвяченої 45-річчю кафедри*



аптечної технології ліків (м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р.). Х. : НФаУ, 2021. С. 213–217. (Особистий внесок: узагальнення даних, написання статті).

7. Филипюк О. М., Рибак В. А., Вишневська Л. І. Експериментальне визначення ульцерогенної, місцевоподразнювальної та токсикологічної дії капсул з фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матер. II Міжнар. наук.–практ. internet-конф. (м. Харків, 13 жовт. 2022 р.). Х. : НФаУ, 2022. С. 196–202. (Особистий внесок: участь в експериментальних дослідженнях та узагальненні даних, написання статті).

8. Шмалько О. О., Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Технологія отримання екстракту сухого фенхелю звичайного плодів у лабораторних умовах. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матер. збірки наук. праць. Вип. 1 «Сучасні досягнення фармацевтичної справи», X Міжнар. наук.-практ. конференції (м. Харків, 10-11 листоп. 2022 р.). Х.: НФаУ, 2022. С. 238-245. (Особистий внесок: участь в експериментальних дослідженнях, узагальненні даних, написанні статті).

9. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Щодо якості препаратів, отриманих з лікарської рослинної сировини в умовах аптек. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології*: матер. збірки наук. праць. Вип. 6 (м. Харків, 7-8 листоп. 2019 р.). Х. : НФаУ, 2019. С. 471.

10. Вишневская Л. И., Филипюк О. Н., Антоненко О. В. Некоторые исторические аспекты возникновения настоев и отваров, как лекарственных форм. *Современные достижения фармацевтической науки и практики*: матер. Междунар. конф., посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (г. Витебск, 31 октяб. 2019 г.). Витебск, 2019. С. 308–309.

11. Филипюк О. Н., Мацюк О. Д., Вишневская Л. И. Изучение вопросов качества водных вытяжек из лекарственного растительного сырья и возможных методов его улучшения. *Актуальные проблемы современной медицины и*

*фармації – 2020*: матер. Сб. тезисов докл. LXXIV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, БГМУ. Минск, 2020. С. 1235.

12. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Пошук лікарської рослинної сировини для розробки багатокомпонентного збору для терапії хронічної венозної недостатності. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: матер. IV Міжнар. наук.-практ. internet-конф. (м. Харків, 26-27 листоп. 2020 р.). Х. : НФаУ, 2020. С. 263.

13. Филипюк О. М., Крюкова А. І., Вишневська Л. І., Гутник Д. В. Аналіз фармацевтичного ринку капіляростабілізуювальних засобів в Україні. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 26 листоп. 2020 р.). Х. : НФаУ, 2020. С. 483–484.

14. Fylypyuk O., Vyshnevskaya L., Kriukova A. The place of phytotherapy in the treatment of chronic venous insufficiency. *Modern Pharmacy – Science and Practice* : II International Scientific-Practical Internet-Conference (Kutaisi, December 1–21, 2020). Kutaisi, 2020. P. 12.

15. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Фенхель звичайний як сировина для розробки препаратів екстемпорального виготовлення. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи*: матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету (м. Харків, 10 верес. 2021 р.), Х. : НФаУ, 2021. С. 264–265.

16. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Щодо аналізу асортименту лікарських препаратів для застосування при шлунково-кишкових розладах. *Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності: проблеми та перспективи*: матер. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Рівне, 12-13 жовт. 2021 р.). Рівне, 2021. С. 329–330.

17. Филипюк О. М., Вишневська Л. І., Охота А. Аналіз наукових джерел щодо залежності якості водних витягів від виду упаковки. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матер. IX Міжнар. наук.-практ. internet-конф. (м. Харків, 5 листоп. 2021 р.). Х. : НФаУ, 2021. С. 80.

18. Филипюк О. М., Вишнеvsька Л. І. Порівняльний аналіз водних витягів плодів фенхелю звичайного залежно від типу упаковки. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р.). X. : НФаУ, 2021. С. 489–490.

19. Вишнеvsька Л. І., Филипюк О. М. Фенхель звичайний (*Foeniculum vulgatum L.*) у медицині та фармації. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати : метод. рек. Харків : НФаУ, 2022. 42 с. (Особистий внесок: пошук інформації, узагальнення даних, написання відповідних розділів методичних рекомендацій).

## ANNOTATION

***Tkachuk O. M. Research on the optimization of medicinal plant raw materials usage in the preparation of medicines. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.***

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 226 – Pharmacy, industrial pharmacy – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2022.

The dissertation is devoted to scientific research on determining the set of characteristics of common fennel fruits, which would optimize the technological process of obtaining medicinal products based on it; research and analysis of various approaches to the complex technology of dill water; physical and chemical, pharmacotechnological, biopharmaceutical and microbiological research of the drug in filter packs and pharmaceutical development of the original medicinal drug in the form of hard gelatin capsules for therapeutic and prophylactic use in case of a violation of the functional state of the gastrointestinal tract.

The modern trends of biopharmaceutics and its place in the technology of drugs based on plant raw materials are highlighted. Data from literature sources regarding the current state of extemporaneous formulation and its potential as a personalized treatment process in the therapy of functional gastrointestinal disorders were analyzed and summarized. Literature data on the current state of morbidity and pharmacotherapy of functional gastrointestinal disorders are summarized and analyzed. Bibliosemantic analysis of literary sources on the use of common fennel fruits in folk and scientific medicine as a medicine and its research by scientists of different countries was carried out. Considering the powerful multi-faceted pharmacotherapeutic effect of common fennel, its sufficient raw material base, in Ukraine, and the absence of a whole series of technological characteristics that would optimize the technological process of obtaining medicinal products based on it, the expediency of conducting pharmacotechnological research on the fruits of common fennel and the development of on its basis of medicinal preparations. An analysis of the use

of tinders and the assortment and composition of tea paper as a modern and promising packaging for medicinal plant raw materials, was carried out.

Medicinal plant raw materials, such as common fennel fruits, model samples of common fennel fruits of different degrees of grinding and aqueous extracts obtained on their basis and from different types of packaging, are characterized; model samples of dill water; filter bags with crushed fruits of common fennel; capsules from common fennel fruit with dry extract, excipients used in scientific experimental studies. The methods of physico-chemical, pharmacotechnological, microbiological, pharmacological assessment of common fennel fruits, filter bags with them and capsules with dry extract of common fennel were developed.

The range of medicinal products (MP) and dietary supplements (DS) used for functional gastrointestinal disorders and registered in Ukraine as of January 2021 was analyzed. Drugs of group A03A X — Other drugs for use in case of functional gastrointestinal disorders and A03A X13 Silicones are represented on the domestic pharmaceutical market by 31 positions (some of them in different dosages), 8 producing countries, synthetic and natural APIs. The largest segment of the market is occupied by oral drops – 9 positions, 8 – tablets (two of them – homeopathic tablets), 5 – fruits and capsules, 2 – oral suspension, 1 – oral solution and injection solution. Among them, 17 MPs contain simethicone, and one contains simethicone in a mixture with fennel and dill oils. 15 medicines are presented by Ukrainian (of which 5 are fruits), 9 by German, 2 by French, 1 preparation each by Polish, Belgian, Indian, Finnish and Italian manufacturers.

«Baby nutrition» remedies: Dietary supplements 8.1. Dietary supplements that improve digestion processes and the functional state of the gastrointestinal tract, 8.4. Dietary supplements that support the motor-evacuatory function of the GI tract Dietary supplements based on fennel are represented by 16 items: tea in filter bags (from fennel extract) – 2, tea in a jar (granules with fennel extract) – 2, fennel seeds in filter bags (ground) – 7, fennel seeds in a pack – 3, solution for oral use (multi-component with vegetable oils) – 1, solution for oral use (two-component with extracts of fennel and ginger) – 1. Of these, Ukrainian manufacturers (12 DS) produce

only seeds in bundles or crushed in filter bags, and foreign (1 drug each): Switzerland, Germany, India and the USA – extracts, granules and solutions for oral use. The obtained data confirm the relevance of the development of original MPs from common fennel fruits.

Physicochemical and pharmacotechnological studies of dill water obtained by various technologies show that the addition of talc contributes to a more uniform distribution of fennel essential oil and its drops are much smaller. Determination of the content of essential oil in the received model samples of dill water by the method of direct alkalimetric titration proved that technological methods do not affect its quantitative content (from  $0.006 \pm 0.0002$  to  $0.017 \pm 0.0002$  %).

The technological properties of medicinal plant raw material common fennel fruit were experimentally investigated: extractive substances of whole ( $15.4 \pm 0.21$ ) and crushed ( $31.0 \pm 0.32$ ) fruits, degree of crushing and fractional composition (fractions with particle sizes from 2400 to 750  $\mu\text{m}$  in total make up more than 70 %; particles with a size of less than 200  $\mu\text{m}$  make up less than 10% of the total mass of raw materials. The weighted average particle size of the entire mixture of crushed raw materials is 630  $\mu\text{m}$ , *moisture* ( $7.89 \pm 0.23$ ) %, *absorption coefficients in purified water* ( $1.50 \pm 0.01$ ) and *in ethanol 95%* ( $1.60 \pm 0.01$ ), *swelling in purified water* ( $3.00 \pm 0.02$ ) and *in ethanol 95%* ( $3.00 \pm 0.12$ ), *bulk volume – up to* ( $122.00 \pm 0.04$ ) ml and *after* ( $101.00 \pm 0.02$ ) ml *PRM shrinkage* and *bulk density – up to* ( $0.189 \pm 0.04$ ) g / ml and *after* ( $0.205 \pm 0.03$ ) g / ml *PRM shrinkage*, *total ash* ( $8.75 \pm 0.14$ ) %, *fluidity* ( $14.17 \pm 0.25$ ) s / 100.0, *angle of natural slope* –  $39.00 \pm 0$ , 5. The optimal ratio of raw materials : extractant (1 : 4) for safety was studied and calculated roasting of the process of extracting fennel from ordinary fruits: mass of raw materials – 0.3 kg; bulk density of raw materials after shrinkage –  $0.205 \text{ g / cm}^3$ ; the required minimum amount of extractant is 1.21 l.

The influence of several biopharmaceutical factors – the degree of grinding, the time and the method of insisting – on the yield of extractive substances from the studied samples of fennel fruits of the common fruit was studied. According to the results of the study of the effect of various variable pharmaceutical factors on

obtaining aqueous extracts from common fennel fruits, it was established that the maximum yield of extractive substances is observed at the degree of grinding of raw material particles of 1.0–2.0 mm.

The filling of the filter bag and the dose of the drug per reception were calculated. It is established that one filter bag, as a single dose, should contain 1.3 g of common fennel fruits. The modes of preparation of the aqueous extract were studied and the rationality of the standard preparation conditions was determined, in accordance with the requirements of the Instruction “Non-sterile medicinal products”. It was experimentally established that the content of essential oil in extracts from whole and crushed fennel fruits reaches a maximum after 15-20 minutes of infusion. The qualitative composition of aqueous extracts was investigated by TLC method and the presence of anethole and terpenoids in them was proved. The quantitative determination of the essential oil was carried out by the method of direct alkalimetric titration with a 0.01 mol/l NaOH solution in the presence of methylene blue and phenolphthalein indicators. It was established that nylon (filter bag material) does not have a significant effect on the quantitative content of essential oil in water extracts.

Based on the conducted research, the manufacturing technology of the drug «Fenelmet, filter packs» and the project of technological regulations for it were developed.

Microbiological studies have proven that the use of the “Instructions for use” method of making water extracts allows you to obtain infusions that, within 3 days of storage, meet the criteria for acceptance of herbal medicinal products for oral use. The obtained research results are included in the MQQ project for the drug.

Experimentally proven stability of the drug «Fenelmet, filter bags» during two years of storage at a temperature not higher than 25 °C according to the criteria for specifications: description, loss in mass during drying, dry residue, ash content, identification, quantitative content, microbiological purity. Based on the obtained results, the optimal storage temperature of the drug was chosen – not higher than 25 °C for 2 years (according to the project of the MQQ for the drug).

To develop the optimal composition and technology of hard gelatin capsules based on common fennel dry extract, its physicochemical and pharmacotechnological characteristics were studied: the shape and size of particles (anisodiametric type with a shape factor from 0.30 to 0.75), moisture content ( $2.96 \pm 0.06\%$ ), volume before ( $88.87 \pm 0.23$  ml) and after ( $65.87 \pm 0.23$  ml) shrinkage, fluidity ( $33.17 \pm 0.67$  s / 100.0), bulk density before ( $0.56 \pm 0.02$  g / ml) and after ( $0.75 \pm 0.03$  g / ml) shrinkage, compressibility ( $89.0 \pm 1.1$  N), compression disintegration ( $7.50 \pm 0.11$  min).

Based on the results of physicochemical, crystallographic, biopharmaceutical and pharmacotechnological studies, the choice of auxiliary substances in the composition of the encapsulation mass was substantiated, namely: lactose monohydrate as a filler in the amount of 31%, aerosol as a lubricant and moisture regulator in a concentration of 2%, microcrystalline cellulose and magnesium stearate as a lubricant in the amount of 3.5 and 1.5%, respectively. Technological schemes to produce a medicinal product in the conditions of a pharmacy and an enterprise were developed. Critical stages of the technological process are identified and control parameters of critical stages and acceptance criteria for quality indicators are determined.

The laboratory technology of capsules was tested in pharmacies with extemporaneous production of MP.

The technological process was worked out and the project of technological regulations to produce capsules under the conditional name «Fenelmet, capsules» was developed according to the Instruction ST-N of the Ministry of Health of Ukraine 42-01-2003 «Medical products. Technological process. Documentation».

The shelf life of the developed drug «Fenelmet, capsules» was investigated. It was established that shelf life is 2 years at a temperature not higher than 25 °C. By appearance, uniformity of mass, dissolution, average mass of capsule contents ( $0.346 \pm 0.002$  -  $0.348 \pm 0.003$  mg), disintegration ( $11.0 \pm 1.0$  -  $11.5 \pm 1.0$  min), identification (presence of anethole and terpenoids) and the quantitative content of essential oil ( $0.080 \pm 0.001$  -  $0.083 \pm 0.002\%$ ), the drug corresponds to the project of the MQQ.



On the basis of research on the microbiological purity of the analyzed model samples of capsules, it was established that they fully meet the requirements of the SPU, which are put forward for ready-made non-sterile herbal medicinal products for oral use (group C) regarding the content of the total number of viable aerobic mesophilic bacteria (TAMC, no more than  $10^5$  CFU / g) and fungi (TYMC, no more than  $10^4$  CFU / g) and the absence of bacteria *Es. coli* and *Salmonella*.

Based on the results of pharmacological studies, it was established that the developed drugs «Fenelmet, filter bags» and «Fenelmet, capsules» have anti-inflammatory, analgesic, moderate anti-ulcer properties and belong to practically non-toxic medicinal products.

Microbiological studies were carried out at the Department of Biotechnology of the National University of Pharmacy under the supervision of assoc. prof. O. S. Kalyuzhnaya; the study of the pharmacological activity of the developed drugs was carried out based on the Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy of the National University of Pharmacy under the supervision of Doctor of Biological Sciences, prof. V. V. Rybak.

The results of the work are implemented in the research and educational work of several departments of the pharmaceutical profile of higher education institutions of Ukraine.

*Key words:* common fennel, dill water, filter bags, capsules, composition, technology, stability, pharmaceutical practice, biopharmaceutical research.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....	21
ВСТУП .....	23
РОЗДІЛ 1 ВПЛИВ ДЕЯКИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ЗАСТОСУВАННЯ І ЯКІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ .....	31
1.1 Персоніфікація лікувального процесу у фармакотерапії населення ...	31
1.2 Функціональні шлунково-кишкові розлади та сучасний стан їх терапії .....	35
1.3 Бібліосемантичний аналіз застосування плодів фенхелю звичайного ( <i>Foeniculum vulgare</i> ) .....	37
1.4 Тизани та фільтр-пакети як вид упакування лікарської рослинної сировини .....	46
Висновки до розділу 1 .....	56
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	58
2.1 Характеристика лікарської рослинної сировини, фітосубстанцій та допоміжних речовин як об'єктів дослідження .....	58
2.1.1 Характеристика лікарської рослинної сировини, фітосубстанцій, лікарських форм .....	58
2.1.2 Характеристика допоміжних речовин .....	59
2.2 Методи досліджень .....	61
Висновки до розділу 2 .....	76
РОЗДІЛ 3 КОМПЛЕКСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЛОДІВ ФЕНХЕЛЮ ЗВИЧАЙНОГО ТА КРОПОВОЇ ВОДИ .....	77
3.1 Аналіз асортименту препаратів, що застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах, на фармацевтичному ринку України .....	77
3.2 Кропова вода в екстемпоральній рецептурі та різні підходи до технології .....	86
3.2.1 Ретроспективний аналіз застосування кропової води у фармації .....	87
3.2.2 Кропова вода: різні підходи до комплексної технології .....	89

3.3 Дослідження фармакотехнологічних, фізико-хімічних та фармакогностичних властивостей фенхелю звичайного плодів .....	93
Висновки до розділу 3 .....	99
<b>РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБЛЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ З ФЕНХЕЛЮ ПЛОДІВ У ФІЛЬТР-ПАКЕТАХ .....</b>	<b>101</b>
4.1 Вивчення впливу фармацевтичних факторів на якість водних витяжок фенхелю звичайного плодів.....	102
4.1.1 Вивчення впливу ступеня подрібнення і типу упаковки на якість водних витяжок фенхелю звичайного плодів .....	103
4.1.2 Вивчення впливу ступеня подрібнення та режиму настоювання на якість водних витяжок фенхелю звичайного плодів .....	110
4.1.3 Дослідження з розрахунку заповнення фільтр-пакета та дози препарату на прийом .....	114
4.2 Розроблення технології виготовлення лікарського препарату у фільтр-пакеті з фенхелю звичайного плодів .....	115
4.3 Дослідження мікробіологічної чистоти настоїв, отриманих із фільтр-пакетів .....	120
4.4 Перевірка відповідності проєктній документації основних показників якості препарату та його стабільності .....	122
4.5 Вивчення стабільності розробленого препарату «Фенелмет, фільтр-пакети» .....	125
Висновки до розділу 4 .....	127
<b>РОЗДІЛ 5 РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ ІЗ ФЕНХЕЛЮ ЕКСТРАКТОМ СУХИМ .....</b>	<b>129</b>
5.1 Фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження фенхелю плодів екстракту сухого.....	130
5.2 Фармакотехнологічні дослідження отримання капсульних сумішей із сухим екстрактом фенхелю .....	134

5.3	Процес аптечного виготовлення твердих желатинових капсул з фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим .....	140
5.4	Розроблення технології виготовлення твердих желатинових капсул із фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим у промислових умовах .....	142
5.5	Визначення ризиків у технології виготовлення препарату «Фенелмет, капсули» .....	147
	Висновки до розділу 5 .....	151
<b>РОЗДІЛ 6 БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ, РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ КАПСУЛ ІЗ ФЕНХЕЛЮ ЕКСТРАКТОМ СУХИМ.....</b>		
6.1	Біологічні дослідження. Визначення мікробіологічної чистоти препарату «Фенелмет, капсули» .....	152
6.2	Обговорення результатів фармакологічних досліджень капсул із екстрактом сухим фенхелю звичайного плодів .....	153
6.2.1	Експериментальне визначення токсикологічних властивостей капсул із екстрактом сухим фенхелю звичайного плодів .....	153
6.2.2	Експериментальне дослідження ульцерогенної та місцевопоздразливої дії капсул із фенхелю звичайного екстрактом сухим.....	155
6.3	Визначення показників якості та розроблення проєкту методів контролю якості на «Фенелмет, капсули» .....	159
6.4	Дослідження стабільності препарату «Фенелмет, капсули» у процесі зберігання.....	166
	Висновки до розділу 6 .....	168
	<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>170</b>
	<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>173</b>
	<b>ДОДАТКИ.....</b>	<b>194</b>

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

- АЗ – антиоксидантна здатність
- АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
- БАР – біологічно активні речовини
- БАС – біологічно активні сполуки
- ВКЯ – відділ контролю якості
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ВЕРХ – вискоелективна рідинна хроматографія
- ДР – допоміжні речовини
- ДД – дієтична добавка
- ДСТУ – Державний стандарт України
- ДФУ – Державна фармакопея України
- ЕВЛ – екстемпоральне виготовлення ліків
- ЄФ – Європейська фармакопея
- ЗВФ – загальний вміст фенолів
- ЗОЗ – заклад охорони здоров'я
- КМЦ – карбоксиметилцелюлоза
- ЛЗ – лікарські засоби
- ЛП – лікарський препарат
- ЛРС – лікарська рослинна сировина
- ЛФ – лікарська форма
- МБЧ – мікробіологічна чистота
- МК – мінімальна інгібувальна концентрація
- МКЦ – мікрокристалічна целюлоза
- МКЯ – методи контролю якості
- НД – нормативна документація
- НК – нанокапсули
- ННПФ – Навчально-науковий інститут прикладної фармації
- НФаУ – Національний фармацевтичний університет

ОДО – однорідність дозованих одиниць  
ПК – позитивний контроль  
СЗ – сухий залишок  
РСЗ – розчин стандартного зразка  
СОП – стандартна операційна процедура  
СПК – синдром подразненого кишечника  
ТШХ – тонкошарова хроматографія  
ФК – фармацевтична компанія  
ШКТ – шлунково-кишковий тракт  
ЕО – ефірна олія *Foeniculum vulgare*  
SFE – надкритична рідинна екстракція  
МАЕ – мікрохвильова піч  
ЕPh – Європейська фармакопея  
USP – Фармакопея США

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** На сьогодні фармацевтична промисловість представлена широким асортиментом готових лікарських засобів (ЛЗ), чому сприяє стрімкий розвиток фармацевтичної галузі в Україні. Важливими вимогами до сучасних фармацевтичних виробників є належна якість продукції, що обумовлено великою конкуренцією. Поряд із тим, одним з основних напрямів фармацевтичної промисловості є виготовлення лікарських препаратів із високою біодоступністю та мінімальними побічними ефектами. Вирішення цих завдань базується на біофармацевтичних розробках, якими встановлено, що лікарська форма (ЛФ) досить суттєво впливає на процеси всмоктування і виведення препаратів. Цим пояснюється ґрунтовний розвиток біофармації як науки у багатьох країнах.

Синдром подразненого кишечника (СПК) – це функціональне захворювання, що характеризується порушенням роботи прямої кишки і травної системи в цілому без наявності ушкоджень їх тканин. Згідно з даними ВООЗ, сьогодні кожна п'ята людина планети страждає на таку патологію. Найчастіше це люди віком 30-40 років, причому майже 70 % хворих – жінки. Метеоризм є одним із найбільш частих симптомів різноманітних захворювань органів травлення і трапляється також у практично здорових людей. Кишкові гази впливають на всі відділи травної системи і викликають значний дискомфорт. Більшість синтетичних препаратів, що використовуються для зменшення метеоризму, мають побічні ефекти. Останнім часом у розвинутих країнах світу одним із шляхів удосконалення лікувального процесу, що обіцяє значні успіхи в збереженні здоров'я населення, є підвищення рівня упровадження ліків рослинного походження в клінічну практику.

Алергізація населення від синтетичних препаратів продовжує зростати, тому доцільним є збільшення на вітчизняному фармацевтичному ринку асортименту безпечних оригінальних моно- і багатокомпонентних ЛП промислового та екстемпорального виготовлення, розроблених на основі лікарської

рослинної сировини для фармакотерапії функціональних розладів шлунково-кишкового тракту, зокрема й у геріатричних хворих та дітей.

Отже, удосконалення вже існуючих та розроблення нових оригінальних препаратів з ЛРС із достатньою сировинною базою на території України і низькою токсичністю є актуальним завданням для практичної медицини та фармації нашої країни.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації НДР 0114U000945) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України. Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні ученої ради НФаУ (протокол № 9 від 30.10.2019 р.).

**Мета і завдання дослідження.** Враховуючи багатоаспектну фармакотерапевтичну дію фенхелю звичайного, його достатню сировинну базу, зокрема і в Україні, при цьому відсутність цілої низки технологічних характеристик, які б оптимізували технологічний процес отримання лікарських препаратів на його основі, метою нашої роботи є дослідження з оптимізації застосування фенхелю звичайного плодів у виготовленні лікарських засобів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати й узагальнити дані літературних джерел щодо сучасного стану фармакотерапії функціонального стану ШКТ, охарактеризувати ЛРС фенхелю звичайного і перспективи застосування її для лікування цих патологій; систематизувати інформацію про традиційне застосування фенхелю звичайного народною та офіційною медициною;
- провести маркетинговий аналіз асортименту ЛП і дієтичних добавок для терапевтичного і профілактичного застосування у разі порушення функціонального стану ШКТ, що реалізуються на фармацевтичному ринку України;



- із метою реалізації концепції персоналізованих ЛЗ дослідити та проаналізувати різні підходи до комплексної технології кропової води;
- провести фізико-хімічні і технологічні дослідження фенхелю звичайного плодів;
- провести фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біофармацевтичні, фармакогностичні та мікробіологічні дослідження препарату у фільтр-пакетах;
- провести дослідження з розрахунку заповнення фільтр-пакета та дози препарату на прийом; визначити термін та умови зберігання;
- на підставі проведених органолептичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних та біофармацевтичних досліджень розробити оптимальний склад капсул з фенхелю екстрактом сухим; опрацювати оптимальну технологію препарату, провести апробацію досліджуваного засобу в умовах виробничих аптек;
- проаналізувати та узагальнити дані біологічних досліджень розроблених капсул для терапевтичного і профілактичного застосування у разі порушення функціонального стану ШКТ;
- розробити проекти технологічних регламентів та МКЯ на розроблені препарати з фітосубстанціями фенхелю звичайного плодів «Фенелмет, фільтр-пакети» та «Фенелмет, капсули».

*Об'єкт дослідження:* модельні зразки фенхелю звичайного плодів різного ступеня подрібнення і водних витяжок, отриманих на їх основі та із різного виду упакування; модельні зразки кропової води; фільтр-пакети з подрібненими плодами фенхелю звичайного; капсули з фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим; допоміжні речовини.

*Предмет дослідження:* технологічні дослідження цілих та подрібнених плодів фенхелю звичайного та ЛП «Фенелмет, фільтр-пакети»; розроблення технології та дослідження капсул із фенхелю звичайного екстракту сухим; вибір і обґрунтування методик контролю якості препарату; обґрунтування терміну придатності; розроблення проектів технологічних регламентів та МКЯ на розроблені препарати «Фенелмет, фільтр-пакети» та «Фенелмет, капсули»;

експериментальне обґрунтування складу, технології, методик контролю якості капсул із фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим; дослідження його фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних властивостей; визначення умов зберігання і терміну придатності; дослідження специфічної фармакологічної активності та безпечності; розроблення проєктів технологічного регламенту та МКЯ на запропоновані препарати.

*Методи дослідження.* Для вирішення поставлених у роботі завдань були застосовані бібліосемантичні, аналітичні та логічні, загальноприйняті органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах тощо), фізичні і фізико-хімічні (потенціометричне визначення рН, кристалографічні властивості сухих речовин, тонкошарова хроматографія, спектрофотометрія), біохімічні, біофармацевтичні (вивчення впливу ступеня подрібнення субстанції та допоміжних речовин на якість готового продукту), фармакотехнологічні (опис, ідентифікація, однорідність, маса вмісту контейнера), фармакогностичні (зола, визначення вмісту ефірної олії, сухий залишок), біологічні (визначення мікробіологічної чистоти, концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), специфічної активності та безпечності) і математичні (статистична обробка результатів згідно з вимогами ДФУ, за допомогою програми Statistica (StatSoft, USA) та Excel (Microsoft, USA)) методи дослідження, які дозволяють здійснювати об'єктивну оцінку якісних характеристик препарату на підставі експериментально отриманих та статистично оброблених результатів.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше проведено фізико-хімічні, фармакотехнологічні та фармакогностичні дослідження плодів фенхелю звичайного. Уперше визначено комплекс характеристик плодів фенхелю звичайного, які здатні оптимізувати технологічний процес отримання лікарських препаратів на його основі; досліджено та проаналізовано різні підходи до комплексної технології кропової води. Уперше на підставі результатів фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень науково обґрунтовано склад і раціональну технологію промислового виробництва твердих желатинових капсул для лікування функціональних станів ШКТ з фенхелю екстрактом сухим.

Уперше з використанням сучасних методів досліджень встановлено фізико-хімічні, біофармацевтичні, біологічні властивості розроблених капсул та запропоновано методики якісного і кількісного визначення АФІ у їх складі.

Визначено умови, температурний режим і термін зберігання та стабільність твердих желатинових капсул із сухим екстрактом фенхелю звичайного плодів та фільтр-пакетів із подрібненими плодами фенхелю звичайного.

Розроблено та апробовано в умовах аптеки № 6 ТОВ «Леда» технологічну інструкцію «Екстемпоральне виготовлення і контроль якості твердих желатинових капсул «Фенелмет, капсули»» (додаток Є).

Доклінічними дослідженнями доведено біологічну безпечність і специфічну активність розроблених препаратів під умовною назвою «Фенелмет, фільтр-пакети» та «Фенелмет, капсули».

Розроблено наукові методичні рекомендації «Фенхель звичайний (*Foeniculum vulgare Mill.*) у медицині та фармації. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати»: метод. рек. Харків : НФаУ, 2022. 42 с.

**Практичне значення отриманих результатів.** Проведено фізико-хімічні, фармакотехнологічні та фармакогностичні дослідження плодів фенхелю звичайного.

На підставі проведених досліджень розроблено та запропоновано для застосування у практичній медицині оригінальний ЛП – тверді желатинові капсули з екстрактом сухим фенхелю звичайного плодів для лікування функціональних станів шлунково-кишкового тракту.

Розроблено проекти МКЯ і промислових технологічних регламентів на виробництво фільтр-пакетів із плодами фенхелю звичайного та капсул із сухим екстрактом плодів фенхелю звичайного (додатки Б, В, Г, Д).

Окремі фрагменти роботи упроваджені в освітньо-науковий процес кафедр аптечної технології ліків, заводської технології ліків, технологій фармацевтичних препаратів НФаУ (м. Харків), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри фармації Вінницького національного медичного університету

ім. М. І. Пирогова, кафедри промислової фармації Київського національного університету технології та дизайну, аптеки № 6 ТОВ «Леда» (м. Харків), аптеки № 80 (м. Слов'янськ) (акти впровадження у додатку Ж).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Здобувачкою особисто проведено бібліосемантичний аналіз щодо застосування плодів фенхелю звичайного та препаратів на його основі, а також узагальнено дані наукових джерел літератури щодо сучасного стану функціональних шлунково-кишкових розладів і ринку ЛП для їх терапії.

Дисертанткою спільно з науковою керівницею визначено мету та обґрунтовано загальний дизайн дисертаційних досліджень. Проведено фізико-хімічні і технологічні дослідження плодів фенхелю звичайного. Досліджено та проаналізовано фізико-хімічні та фармакотехнологічні показники кропової води. Теоретично обґрунтовано та розроблено склад і технологію капсул в умовах аптечного та промислового виробництва; обрано аналітичне і технологічне обладнання, необхідне для вирішення поставлених завдань, та проведено експериментальні дослідження за темою дисертації. На основі комплексу фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних досліджень обґрунтовано вибір допоміжних речовин, розроблено технологію твердих желатинових капсул із сухим екстрактом фенхелю, визначено показники їх якості, відпрацьовано та валідовано методики ідентифікації та кількісного аналізу препарату, встановлено термін придатності; узагальнено результати доклінічних досліджень; розроблено проекти промислового технологічного регламенту і МКЯ на капсули та фільтр-пакети зі здрібненими плодами фенхелю звичайного. Результати випробувань систематизовано, проаналізовано та статистично оброблено.

Мікробіологічні дослідження виконано на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом доц. О. С. Калюжної; вивчення фармакологічної активності розроблених препаратів проводилося на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ під керівництвом д. б. н., проф. В. В. Рибак.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами (Л. І. Вишневіською, О. О. Шмальком, В. В. Рибак) працях вказується за текстом дисертації та у списку фахових публікацій.

Визначення цілей, шляхів їх реалізації, обговорення отриманих результатів проведено спільно з науковим керівником.

**Апробація матеріалів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи обговорювалися на таких науково-практичних міжнародних конференціях: науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2019); Международная конференция, посвященная 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» «Современные достижения фармацевтической науки и практики» (Вітебськ, 2019); LXXIV Международная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных «Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2020» (Мінськ, 2020); *Modern Pharmacy – Science and Practice* : II International Scientific-Practical Internet-Conference (Кутаїсі, 2020); науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи» (Харків, 2021); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності: проблеми та перспективи» (Рівне, 2021); IX Міжнародна науково-практична internet-конференція, присвячена 45-річчю кафедри аптечної технології ліків «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2021); IX Міжнародна науково-практична internet-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2021); VI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2021); II Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, 2022); X Міжнародна науково-практична internet-конференція

«Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2022).

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 209 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, шести розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 168 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 38 таблицями, 17 рисунками. Бібліографія містить 187 джерел літератури, з них 103 кирилицею і 84 латиницею.

# РОЗДІЛ 1

## ВПЛИВ ДЕЯКИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ЗАСТОСУВАННЯ І ЯКІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Біофармацевтична наука є важливою складовою технологічного процесу удосконалення існуючих та розроблення нових оригінальних лікарських препаратів та перспективним напрямом у сучасній науковій фармації [6, 29, 118].

Біофармація розглядає залежність змін концентрації АФІ та їх метаболітів від часу та дії ЛЗ, включаючи, крім іншого, такі фармацевтичні фактори, як фізико-хімічні властивості і тип АФІ, технологію виробництва, вид лікарської форми. Фармакотехнологічні дослідження є основою для біофармацевтичних розробок зі створення й удосконалення технології ЛЗ [97, 117, 150].

Фармацевтичний сектор галузі охорони здоров'я входить у першу п'ятірку галузей, в яких приділяється найбільша увага науковим дослідженням і розробкам. Наприклад, у загальному обсязі наукових досліджень у США частка досліджень у фармації складає близько 25 %, у країнах Європейського Союзу – 17 %, у Японії – 8 % [40, 115, 134, 156, 164, 165, 187].

### 1.1 Персоніфікація лікувального процесу у фармакотерапії населення

Забезпечення населення і закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) доступними, якісними й ефективними лікарськими засобами посідає важливе місце у державній і товарній політиці фармацевтичних (промислових та аптечних) підприємств. Особливе місце посідає екстемпоральне виготовлення ліків (ЕВЛ) в аптеках, яке персоніфікує лікувальний процес, включаючи різні категорії хворих. Індивідуалізація фармакотерапії особливо необхідна новонародженим, немовлятам і дітям, оскільки для них терапевтичні дози часто є близькими до токсичних. Відповідно до міжнародних і вітчизняних джерел літератури індивідуально виготовлених ліків також потребують геріатричні хворі, пацієнти з дерматологічними захворюваннями [69, 70, 73, 108, 168].

Професія аптекаря за останні кілька десятиліть зазнала суттєвих змін. Роль фармацевтів більше не обмежується звичайними послугами приготування та розповсюдження ліків, вони розширили свої межі, щоб охопити більше послуг, орієнтованих на пацієнта, та забезпечити оптимальний терапевтичний результат [119, 136, 142, 173, 181]. Однак ступінь виконання та діапазон професійних аптечних послуг, які пропонуються в лікарняних аптеках у різних країнах, а також бар'єри, що лежать в основі неналежного або неповного упровадження цих послуг, відрізняються [122, 149, 151, 162]. Розуміння сучасної аптечної практики в різних системах охорони здоров'я є важливим кроком до удосконалення професії [110, 136]. Європейська асоціація лікарняних фармацевтів підкреслила, що роль фармацевтів у лікарнях полягає в «оптимізації результатів для пацієнтів, спільній праці в мультидисциплінарних командах з метою досягнення відповідального використання ліків» [129, 167]. На ефективність процесу управління ЛЗ в лікарнях великий вплив мають аптечні послуги [163]. Лікарняні фармацевти зобов'язані надавати якісну допомогу пацієнтам шляхом запровадження клінічних і звичайних аптечних послуг [116]. Всесвітня організація охорони здоров'я запропонувала такі ролі для фармацевтів, незалежно від практики: опікун, особа, яка ухвалює рішення, комунікатор, менеджер, учень протягом усього життя, вчитель і дослідник. ВООЗ визнає, що стандартизація найкращих методів охорони здоров'я є головною проблемою для підвищення безпеки пацієнтів, таким чином виступаючи за розроблення та упровадження стандартних практичних інструментів, таких, як проєкт ВООЗ High 5, які можуть бути адаптовані для лікарень як на національному, так і на міжнародному рівнях [127, 177]. Розуміння поточної культури фармацевтичної практики в різних системах охорони здоров'я є важливим кроком до удосконалення професії. Стандартизація прогресивної фармацевтичної практики, що передбачає безпосереднє обслуговування пацієнтів, сприяє підвищенню безпеки пацієнтів [136].

Існує безліч сталих рецептур, і нові формули можуть бути розроблені за допомогою рекомендацій щодо рецептури та професійних порад. Екстемпоральне



виготовлення – це приготування терапевтичного продукту для окремого пацієнта у відповідь на певну потребу [169]. ЛЗ, виготовлені *ex tempore*, можуть бути корисними, коли необхідна доза або дозована форма недоступні на ринку або для індивідуального дозування. Наприклад, комбінування може бути корисним для пацієнтів із дисфагією, які не можуть ковтати тверді ліки цілком, коли відповідна доза чи лікарська форма недоступні у продажу, коли пацієнтам потрібна індивідуальна доза або коли ліки потрібно вводити через назогастральний або гастростомічний зонд [114]. На відміну від зареєстрованих лікарських засобів, їх використання може бути засноване на екстраполяції інгредієнтів [126, 136]. Активні фармацевтичні інгредієнти можна включати до широкого спектра лікарських форм (креми, очні краплі, назальні спреї, пероральні ЛФ або внутрішньовенні інфузії), які можуть бути простими та складними за вмістом інгредієнтів [113, 141, 166, 148].

Лікарняні фармацевти традиційно зосереджені на виробництві та постачанні ліків. Однак збільшення складності та асортименту ліків, а також краща обізнаність щодо помилок у лікуванні сприяли зміні ролі, орієнтованої на пацієнта. Цікавим є тематичний аналіз опитувань пацієнтів клінік стосовно їх очікування щодо участі фармацевта в лікуванні та догляді; переживання пацієнтів щодо будь-якої взаємодії, яка могла мати місце, та оцінка пацієнтами їхньої взаємодії з фармацевтом. З'ясувалося, що існувала дихотомія очікувань та думок пацієнтів щодо ролі лікарняних фармацевтів та послуг, які надаються. Тобто пацієнтам важливо знати, що роль фармацевтів розвивається до моделі, орієнтованій на пацієнта, за якої фармацевти мають безпосередній контакт з пацієнтами та їхнім доглядом [137, 159].

За визначенням ВООЗ, раціональне використання ЛЗ – це таке їх застосування, коли хворі отримують препарати згідно з клінічною необхідністю, в дозах, що відповідають індивідуальним потребам, впродовж адекватного періоду часу і з найменшими витратами для себе і суспільства. Сучасний український фармацевтичний ринок відзначається постійним зростанням асортименту готових ЛП як вітчизняного, так і закордонного виробництва. При цьому

значний арсенал ліків через високу вартість, велику кількість допоміжних речовин, складність у регулюванні дозування тощо не дозволяє повною мірою оптимізувати терапію [5, 65, 68]. Поряд з тим застосування більш персоналізованих та доступних за ціною екстемпоральних ЛЗ скорочується [5, 32, 62, 73]. За інформацією Міжнародної фармацевтичної федерації, практика виготовлення ліків в умовах аптеки поширена у США, Німеччині, Польщі, Чехії та інших країнах Європи, що дозволяє знаходити індивідуальний підхід до кожного пацієнта-відвідувача та раціонально комбінувати лікарські речовини [5, 70]. Все більшої популярності набирають фітопрепарати, маючи м'якшу дію і не поступаючись в ефективності синтетичним, вони забезпечують широкий спектр фармакологічної дії, не викликаючи небажаних побічних проявів, і можуть виготовлятися в аптечних умовах у різних ЛФ [5, 65, 98, 102].

Лікарські рослини являють собою найдавніше джерело фармакотерапії, що використовується людством. Велика кількість традиційних систем медицини (народної медицини) склалася протягом останніх тисячоліть за різних культурних умов. Навіть нині більшість людей у мало розвинених країнах покладаються на трав'яні засоби як на первинну медичну допомогу. На основі науково-технічного прогресу варіанти виробництва високоякісних ЛЗ рослинного походження значно покращилися в останні десятиліття. Прийняття фітотерапії як «природної та легкої альтернативи» синтетичним препаратам дуже поширено серед широкої громадськості розвинених країн, і, з глобального погляду, продажі рослинних лікарських засобів постійно зростають. Однак у цій галузі є ще багато проблем. Крім догматичних перешкод, критичний погляд на засоби рослинного походження часто ґрунтується на відсутності клінічних випробувань, які б наочно демонстрували їх ефективність та безпеку. Саме через відсутність наукових доказів виникає неправильне розуміння принципів раціональної фітотерапії [130].

Тобто, незважаючи на широкий асортимент готових лікарських засобів в аптеках, екстемпоральна рецептура є актуальною, враховуючи такі переваги: точне дозування АФІ відповідно до віку, маси тіла хворого; відсутність

консервантів, стабілізаторів, барвників, коригентів смаку, що є особливо важливим для немовлят і дітей, осіб похилого віку, пацієнтів із хронічними захворюваннями, обтяжених алергологічним анамнезом тощо; можливість корекції рецептури; доступність ціни на курс лікування.

## 1.2 Функціональні шлунково-кишкові розлади та сучасний стан їх терапії

За статистичними даними, одним із найпоширеніших у жителів України є захворювання ШКТ: запалення тонкого і товстого відділів кишківника (хронічний коліт та ентероколіт); дисбактеріоз кишківника (порушення мікрофлори), для лікування яких здавна широко застосовуються препарати на основі лікарської рослинної сировини [58, 64, 76, 112, 161].

На функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту хворіють 15–25 % дорослого населення розвинених країн незалежно від віку, раси, віросповідання або соціально-економічного статусу. Тісний анатомо-фізіологічний зв'язок органів травлення призводить до значного поширення функціональних порушень у випадках різних захворювань [46, 61, 75].

За даними ВООЗ, сьогодні кожна п'ята людина планети страждає на синдром подразненого кишечника; 17 % – населення Великобританії [121]. Найчастіше це люди віком 30-40 років, причому майже 70 % хворих – жінки [133]. Метеоризм є одним із найбільш частих симптомів різноманітних захворювань органів травлення і трапляється також у практично здорових людей [180]. Більшість синтетичних препаратів, що використовуються для зменшення метеоризму, мають побічні ефекти, тому більша увага приділяється використанню препаратів рослинного походження [4, 35, 104, 143]. Метеоризм часто супроводжують різні клінічні прояви: відчуття дискомфорту і/або болю в епігастральній ділянці; раннє насичення, відчуття перенаповнення, нудота, закрепи або пронос; іноді, особливо у молодих людей, розвивається своєрідний психоневроз [66, 171].

Сучасні принципи лікування метеоризму полягають у призначенні вітрогінних засобів (плоди й олія фенхелю, плоди кмину, квітки ромашки);

сорбентів, що поглинають надлишкову кількість газів і виводять їх з організму; піногасники [9, 46, 53].

За АТС класифікацією, це препарати групи А – Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм, зокрема груп А03А Х – Інші препарати для застосування у разі функціональних шлунково-кишкових розладів та А03А Х13 – Силікони [25, 27, 41].

За даними досліджень, проведених в Іспанії, близько 20 % всіх звернень до педіатра пов'язані з дитячою кишковою колькою [38, 53, 57]. В інших працях частота виявлення дитячих кольок становить від 30 до 70 %. Початок дитячих кольок, як правило, припадає 2-4 місяці життя дитини. Здебільшого корекція цього стану обмежується режимними заходами та фітотерапією [95, 153, 175, 178]. Дітям рекомендуються препарати ентерокінд, еспумізан, еспумізан L, еспумізан Бебі, гастрокінд, еспікол Бебі, іберогаст, колікід. Також ДД групи Дитяче харчування Дієтичні добавки 8.1. Дієтичні добавки, що покращують процеси травлення і функціональний стан ШКТ, 8.4. Дієтичні добавки, що підтримують моторно-евакуаторну функцію ШКТ [41].

Розроблений в Ірані новий фітопрепарат – пероральні краплі з суперм'яти (Supermint) – належить до категорії вітрогінних. За результатами цього дослідження, трав'яний продукт Supermint завдяки ефекту можна використовувати як ефективний препарат для лікування метеоризму у пацієнтів із синдромом подразненого кишківника [104].

Фітотерапію (трав'яні чаї на основі кмину, ромашки, фенхелю, кропу, м'яти перцевої) традиційно використовують також із метою лікування метеоризму та кишкових кольок у новонароджених та дітей раннього віку. Найбільш ефективним вважають фенхель, який володіє вітрогінною, спазмолітичною, заспокійливою дією, покращує процеси травлення, чинить м'який проносний ефект.

### 1.3 Бібліосемантичний аналіз застосування плодів фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare*)

Лікарські рослини є найдавнішим джерелом фармакотерапії, що використовується людством. За останні тисячоліття в різних культурних умовах виникла велика кількість традиційних систем медицини (народної медицини). У наш час багато людей покладаються на рослинні ліки як на первинну медичну допомогу. На основі науково-технічного прогресу за останні десятиліття значно покращилися можливості виробництва високоякісних ЛЗ рослинного походження. Сприйняття фітотерапії як «природної та м'якої альтернативи» синтетичним препаратам дуже поширено серед громадськості в розвинених країнах, і показники продажів фітопрепаратів постійно зростають [3, 8, 34, 130].

Серед рослинних ЛФ широко використовуються рецептури різноманітних настоїв, відварів, соків, екстрактів, сиропів із рослинної сировини, а також виготовлених на їх основі пероральних, назальних, стоматологічних, дерматологічних, ректальних та інших засобів. Аналіз літературних джерел і досвід народної медицини дозволяють звернути увагу на те, що ймовірна частота ускладнень у дітей у разі лікування лікарськими рослинами не перевищує 0,3–0,5 %. Описані в літературі випадки ускладнень під час застосування фітотерапії пов'язують із нераціональним використанням препаратів із сильнодіючих і отруйних рослин. Окрім того, рослини є перспективними сировинними ресурсами за раціональним та економічним показниками.

Серед фітосубстанцій (рідкі, густі, сухі екстракти, соки, жирні олії) ефірні олії також широко увійшли в фармакологічну практику. Фітопрепарати на основі ефірних олій можна застосовувати у комбінації з іншими ЛЗ з метою посилення лікувальної дії, а також із синтетичними – для зменшення побічної дії останніх.

Постійно збільшується світове виробництво ефірної олії (зокрема фенхелевої), вже досягнувши 250 тис. т на рік із близько 300 різноманітних ефіроолійних нішевих рослин [34, 146, 170]. Найефективнішим рівнем розвитку

ефіроолійного виробництва в минулому столітті характеризувалась Європа, зокрема у Франції вироблялось понад 60 найменувань ефірних олій високої якості, спеціалізувалися на їх виробництві також Італія, Іспанія та Болгарія. Наразі ефірні олії вже входять до тисячі ЛП, привертаючи все більшу увагу як могутній засіб профілактики будь-яких захворювань [39, 59, 50]. Про значне соціально-економічне значення лікарського рослинництва свідчать дані ВООЗ щодо фітопрепаратів, виготовлених на основі рослинної сировини, які нині створюють ринок у 60 млрд дол. Досить широко вони використовуються в Німеччині, Франції, США, Італії, Індії. В Україні понад 45 % ЛЗ, що випускаються хіміко-фармацевтичною промисловістю, виготовляються з рослинної сировини, а серед препаратів, які застосовуються для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань, захворювань печінки, ШКТ, три чверті виробляються з лікарських рослин. Для виготовлення низки фармацевтичних препаратів вихідним матеріалом є дикорослі лікарські рослини, що здебільшого використовуються без спеціальної переробки [34, 54].

Оздоровчі та лікувальні властивості фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare* L.) («кріп аптечний», «волоський кріп») описані ще основоположниками сучасної медицини Гіппократом й Авіценною. У дикому вигляді росте в Центральній та Західній Азії, Новій Зеландії, Північній, Центральній та Південній Америці, у степових районах Кавказу, Північній Африці (Алжир, Єгипет, Лівія, Марокко, Туніс), Західній (Італія, Франція, Велика Британія, Іспанія, Португалія) і Південно-Східній Європі (Албанія, Болгарія, Греція), на сухих кам'янистих схилах, по канавах, трав'янистих місцях, а також біля доріг і житла, на засмічених місцях [79, 186].

Фенхель звичайний *Foeniculum vulgare* Mill. – культура невичерпного потенціалу корисних властивостей та широкого спектру використання; лікарська, пряносмакова, ефіроолійна, медоносна, овочева та декоративна рослина. Він знаходить застосування в офіційній та народній медицині, кулінарії, харчовій, фармацевтичній, парфумерно-косметичній, інших галузях промисловості, а також у ветеринарії, тваринництві. Корисними властивостями володіють

усі органи та похідні рослини: листя, стебла, корені, насіння, ефірна та жирна олії, анетол, фенхон [52, 79]. Популярність фенхелю звичайного у світі зростає, він поширений майже у всіх країнах, але його вирощують на невеликих площах. Основними країнами-виробниками є Індія, Мексика, Іран, Китай, Пакистан, Аргентина, Індонезія та ін. [158, 160]. В Індії фенхель на насіння вирощують на площі близько 100 тис. га, обсяг виробництва становить 143 тис. т [158, 160, 176]. В Україні фенхель традиційно вирощують у помірних за кліматом західних областях. З 2011 року проводяться наукові дослідження та введення фенхелю звичайного в культуру в посушливих умовах півдня України. Фенхель звичайний належить до перспективних високорентабельних культур, тому його вирощування навіть на незначних площах дозволить суттєво покращити показники виробничої діяльності господарств регіону, особливо фермерських, які тяжіють до виробництва екологічно чистої продукції. Завдяки цьому фенхель використовують навіть як страхову культуру від можливих економічних ризиків [52].

Із лікувальною метою використовуються плоди фенхелю, які містять ефірну олію, флавоноїди, глікозиди, вітаміни А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С, РР, токоферол (вітамін Е); мінерали: калій, магній, цинк, хром, фосфор, кальцій, натрій, марганець, мідь, алюміній, залізо; поживні речовини: білки, жири, вуглеводи, жирні олії тощо [79]. Завдяки широкому спектру дії біологічно активних речовин (БАР), препарати фенхелю чинять спазмолітичну, вітрогінну і дезинфікуювальну дію, підвищують секреторну активність травних залоз, сприяючи травленню; діють як слабкий сечогінний і відхаркувальний засіб, їх прописують для лікування ШКТ, що супроводжуються спазмами, метеоризмом, болями в кишківнику (спастичний коліт і кишкова колька) [79, 176].

Флавоноїди, жирні кислоти, амінокислоти, фенольні глікозиди та леткі ароматичні сполуки, такі, як трансанетол, естрагол та фенхон, є основними фітокомпонентами фенхелю. Різні фармакологічні експерименти у низці моделей *in vitro* та *in vivo* переконливо продемонстрували здатність фенхелю звичайного виявляти протигрибкову, антибактеріальну, антиоксидантну, антитромботичну,

гепатопротекторну, антимікробну, протівірусну, протизапальну, антимуtagenну, антиноцицептивну, жарознижувальну, спазмолітичну, апоптотичну, серцево-судинну, хіміомодулювальну, протипухлинну, гепатопротекторну, гіпоглікемічну, гіполіпідемічну активності і таку, що покращує пам'ять. Крім того, він використовується як галактагогічний засіб [46, 109, 128, 185].

Фенхель практично немає протипоказань до застосування з лікувальною метою, тому входить до складу багатьох трав'яних вітрогінних, заспокійливих зборів, проносних чаїв, зокрема дитячих, традиційних лікарських і аюрведичних препаратів. Незважаючи на високий вміст ефірної олії, фенхель є гіпоалергенним. Єдиним протипоказанням є індивідуальна непереносимість. Вагітним жінкам не слід вживати багато фенхелю, бо він може підвищувати тонус матки. В індійській медицині плоди застосовують як стимулювальний, а корені – як проносний засіб.

Використання плодів фенхелю звичайного народною медициною наведено в табл. 1.1.

*Таблиця 1.1*

**Технологія та застосування плодів фенхелю народною медициною**

Рецептура	Технологія	Сигнатура	Застосування
1	2	3	4
1 ч. л. плодів фенхелю	Залити 150 мл окропу, дати настоятися, процідити	Пити як чай або натщесерце тричі на день по 100 мл	Вживати у разі метеоризму, болів у животі, кашлю, безсоння, для поліпшення утворення молока у матерів, які годують груддю
По пів ч. л. мелених плодів	Вранці, вдень і ввечері заварити у 200 мл окропу, підсолити	Вживати з їжею	У разі метеоризму і для полегшення травлення
2 ч. л. мелених плодів	Додати в 400 мл води і настоювати на маленькому вогні 10 хв. Остудити, процідити	Полоскання	Полоскати горло у разі застуди, охриплості голосу



## Продовження табл. 1.1

1	2	3	4
2 ч. л. мелених плодів	Залити 300 мл окропу, дати настоятися, процідити	Настій для промивань	Промивати очі у разі кон'юнктивітів, шкіру у разі гнійних захворювань
Плоди фенхелю	–	Кожного разу після їжі	Жувати плоди фенхелю у разі болів у шлунку
40,0 г плодів фенхелю	Залити 500 мл окропу і тримати в термосі 50 хв	Випивати по 80 мл настою перед кожним прийомом їжі	У разі метеоризму
По 15,0 г плодів фенхелю, коров'яку і мальви	Залити насіння фенхелю окропом і настояти, окремо – квітки мальви дрібноквіткової та коров'яка лікарського. Змішати у рівних кількостях	Вживати по 150 мл перед кожним прийомом їжі	У разі трахеїту
60,0 г плодів фенхелю	Залити 1200 мл окропу	Матері, яка годує, через 40 хв після їжі випивати по 400 мл	Під час лактації
1 ч. л. плодів фенхелю	Залити 230 мл окропу і настоювати на водяній бані 2 хв	Остудити і вживати, розділивши на 5 частин	У разі циститу
30,0 г плодів фенхелю	Залити 400 мл води і настоювати 30 хв	Процідити і випивати по 120 мл за 15 хв до їжі	У разі закріпів

Як видно з даних табл. 1.1, з плодів фенхелю народна медицина рекомендує отримувати лише водні витяжки різної концентрації, однак для цілої низки захворювань.

Рослинні ефірні олії, як джерело БАС, є перспективним сегментом фармацевтичного ринку [42, 55, 59]. В Україні найпоширенішими ефіроолійними культурами є коріандр, аніс, фенхель, кмин, м'ята перцева, троянда ефіроолійна, лаванда, шавлія мускатна. Загальна площа посівів ефіроолійних культур в Україні – близько 40 тис. га [39]. Відомі дослідження протимікробної активності 11 лікувально-профілактичних та лікувально-косметичних засобів, що застосовуються у стоматології у вигляді ополіскувачів та зубних паст, з аналогічними показниками витяжок із рослинної сировини (екстрактом мирри, ефірної олії з фенхелю, анісу зірчастого) [7]. Також розроблені рецептурні композиції льодяникової карамелі з прянощами, зокрема ефірними оліями м'яти, меліси, пелюсток троянди, фенхелю [78].

Ефірна олія фенхелю очищує організм, виводить шлаки і токсини. Має сечогінну, м'яку проносну, гепатозахисну дію, підвищує апетит, секрецію травних і бронхіальних залоз, сприяє збільшенню лактації. Впливаючи на травну систему, усуває закрепи, метеоризм, нудоту [12, 59].

Однак їх леткість, гідрофобність, низька стабільність обмежують пряме використання з фармацевтичною метою. Нанокapsуляція – це техніка, яка дозволяє подолати ці перешкоди шляхом поліпшення біодоступності. Нанокapsули (НК) на основі біорозкладного та біосумісного полі(ε-капролактону) містять фенхель звичайний. Ефірна олія (FEO), яка відома своєю біологічною активністю, була успішно отримана методом осадження попередньо сформованого полімеру на поверхні. Склад FEO (*пер*-хемотип анетолу) визначали методом газової хроматографії. Присутність FEO всередині НК підтверджено експериментами з ядерним магнітним резонансом. FEO-NC показали нанометровий розмір (210 нм), низький індекс полідисперсності (0,10), негативний дзета-потенціал (-15 мВ), неньютонівську реологічну поведінку та високу ефективність інкапсуляції (93 %). Розмір частинок FEO-NC, утримання біоактивних

сполук і склад FEO, контролювалися протягом 30 днів за температур зберігання 4 і 40 °С, підтверджуючи надійність наносистеми. FEO-NC були стійкі до моделювання шлункового травлення та показали ефективну біодоступність 29 % під час моделювання кишкового травлення. Виходячи з отриманих результатів ця наносистема FEO-NC може знайти цікаве застосування в нутрицевтичному та фармацевтичному секторах [138].

У дослідженнях описується сучасний стан виробництва лікарських ефіроолійних рослин щодо економічної доцільності. Дослідженням охоплено 114 господарств, які спеціалізуються на виробництві лікарських ефіроолійних культур. Виявлено, що займаються виробництвом шавлії, м'яти, лаванди та фенхелю переважно вітчизняні виробники [54].

Відомі дослідження впливу подрібнення плодів фенхелю (*Foeniculum vulgare* Mill.) на вихід ефірної олії, хімічний склад та антимікробну активність. Ефірну олію одержували з цілих та подрібнених плодів гідродистиляцією типу Клевенджера з гідромодулем 1 : 10 м / В протягом 180 хв. Склад ефірної олії аналізували за допомогою методики газової хроматографії-мас-спектрометрії (GC-MS) у поєднанні з полуменево-хроматографічною газохроматографічною детекцією (GC-FID). Подрібнення вплинуло на вихід ефірної олії – (3,6 ± 0,3) та (4,0 ± 0,2) г / 100,0 г рослинної сировини з цілих та подрібнених плодів відповідно, а також на кількісний, але не якісний склад ефірної олії. Серед 14 ідентифікованих сполук у ефірній олії найбільшу кількість мав транс-анетол — (64,87 ± 0,07) та (69,89 ± 0,06) % з цілих та подрібнених плодів відповідно. Антимікробну активність олії оцінювали за допомогою *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* та *Klebsiella pneumoniae*. Ефірна олія, виділена з подрібнених плодів, виявляла вищу протимікробну активність, ніж ефірна олія з цілих плодів. Серед досліджених мікроорганізмів найчутливішою до ефірної олії виявилася *Candida albicans*, на другому місці – *Bacillus subtilis* [147].

Наступні дослідження присвячені «зеленим» методам екстракції. Методи гідродистиляції (ГД) і парової дистиляції, або екстракції розчинником ефірних

олій мають деякі недоліки, такі, як термічне розкладання екстрактів, їх забруднення розчинником або залишками розчинників і забруднення розчинником залишків рослинного матеріалу, що також може бути екологічною проблемою. Тобто, нові «зелені» методи, такі, як екстракція надкритичною рідиною і технології за допомогою мікрохвиль, є потенційними рішеннями для подолання цих недоліків. Дослідження проводили надкритичною рідинною екстракцією (SFE) плодів фенхелю з використанням  $\text{CO}_2$ , екстракція за допомогою мікрохвильової печі (MAE) та гідродистиляція (HD) за допомогою газової хроматографії-мас-спектрометрії (GC/MS). Результати показали, що як MAE, так і SFE підвищували ефективність вилучення компонентів. MAE дає найвищий вихід олії, а також більший відсоток фенхону (28 %), тоді як SFE дає найвищий відсоток анетолу (72 %). Екстракція з використанням MAE та екстракція SFE не тільки покращили екстрагування ефірної олії, але й заощадили час, зменшили використання розчинників та створили екологічно чисті технології [125].

Описано дослідження хімічного складу та антимікробної активності ефірних олій, отриманих гідродистиляцією з плодів шести зразків фенхелю, зібраних з диких популяцій, що зустрічаються в центрі та на півдні Португалії. Склад ефірних олій визначали за допомогою аналізу газової хроматографії – полум'яно-іонізаційного детектора та газової хроматографії-мас-спектрометрії. Встановлено, що отримані виходи ефірних олій дуже змінюються в діапазоні від 1,1 до 2,9 % (об/мас.), а хімічний склад змінюється залежно від регіону збору. Всього було ідентифіковано 16 сполук. Основними сполуками були фенхон (16,9–34,7 %), естрагол (2,5–66,0 %) і трансанетол (7,9–77,7 %). Протигрибкову активність ефірних олій оцінювали проти шести грибів псування харчових продуктів: *Aspergillus niger*, *A. japonicus*, *A. oryzae*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizopus oryzae* та *R. stolonifer*. Антибактеріальну активність оцінювали проти трьох грампозитивних штамів: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 та *S. aureus* ATCC 28213; і проти шести грамнегативних штамів: *Escherichia coli* ATCC 25922; *Morganella morganii* LFG 08; *Proteus mirabilis* LFG 04; *Salmonella enteritidis* LFG 05; *S. enteritidis* serovar

typhimurium LFG 06 і *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 – методом дискового дифузійного агару; мінімальну інгібувальну концентрацію (МІК) визначали за допомогою методу макророзведення бульйону. Значення МІК варіювали від 62,5 (*E. coli* ATCC 25922) до 2000 мкг/мл (*P. aeruginosa* ATCC 27853) [106].

Одним із препаратів плодів фенхелю звичайного є кропова вода. Вона має тривалу історію застосування, використовують її для виведення газів і нормалізації роботи кишківника. Кропову воду призначають у перші місяці життя новонародженим у разі кишкових кольок, які виявляються сильним газоутворенням, що призводить до болювих відчуттів. Рекомендується вживати воду від 1 до 3 разів на добу по 1 ч. л. Якщо реакція дитини нормальна, дозу можна поступово збільшувати до 2 ч. л. 3-6 разів на день. Крапельним методом засіб дають по 15 крап. на язик, використовуючи флакон з дозатором, або додають у пляшечку з молоком у пропорції 1 : 1.

Кропова вода може використовуватися і дорослими та геріатричними хворими, оскільки володіє ще такими лікувальними ефектами: розширює судини, полегшуючи надходження крові до будь-якої частини організму; стабілізує серцеву діяльність; зменшує тиск на стінки кишківника; допомагає загоєнню ран, виразок і навіть переломів; усуває запальні процеси; перешкоджає застою повітряних потоків у дихальних шляхах; розслабляє гладку мускулатуру під час спазмів. За рахунок судинорозширювальної дії препарат може використовуватися на першій стадії коронарної недостатності, артеріальної гіпертензії, гіпертонії і стенокардії, а також у разі бронхіту та інших інфекційних або простудних захворювань верхніх дихальних шляхів, якщо не відходить мокротиння. Від закрепів дорослим рекомендовано вживати 1 ст. л. кропової води до 5-6 разів на день після їжі. Препарат починає діяти приблизно через 15-20 хв, полегшуючи стан у цілому і допомагаючи стимулювати акт дефекації [26, 27, 131].

Таким чином, вивчення фенхелю звичайного та оптимізація вилучення з його сировини у процесі виробництва ЛП максимальної кількості БАР дозволить

збагатити фармацевтичний ринок комплексом сполук (ефірною олією, вітамінами, фенольними сполуками, мінеральними речовинами) з протизапальною, антимікробною, ранозагоювальною, загальнозміцнювальною та ін. активностями [183, 184, 131].

#### 1.4 Тизани та фільтр-пакети як вид упакування лікарської рослинної сировини

Трав'яний чай – це трав'яна суміш, виготовлена з листя, насіння та / або коренів різних рослин. Трав'яні чаї – «тизани», використовуються завдяки їм лікувальним властивостям: як заспокійливі, у разі проблем зі шлунком або травлення, для зміцнення імунної системи. Деякі тизани мають надзвичайно сильну лікувальну дію, наприклад, астрагал і фенхель, а також китайська трава, яка використовується завдяки її протизапальним та антибактеріальним властивостям, зокрема хворими на ВІЛ та СНІД [172, 179].

Науковцями (Ghasemi Pirbalouti Abdollah, Amir Siahpoosh, Milad Setayesh, Lyle Craker, 2014) досліджено загальний вміст фенолів і флавоноїдів та антиоксидантну активність чотирьох іранських трав сімейства Lamiaceae. Антиоксидантну активність метанольних екстрактів чебрецю (*Thymus daenensis* Celak.), чебрецю Бахтіарі (*Satureja bachtiarica* Bung.), м'яти драконової глави (*Dracoscephalum multicaule* Montbr & Auch) оцінювали шляхом вимірювання 1-дифенілу. Експериментальні результати доводять, що екстракти чебрецю та м'яти драконової глави можуть бути важливим джерелом фенольних сполук із високою антиоксидантною здатністю [135].

Високий поживний потенціал мають галофіти (солестійкі рослини), поширені від прибережних регіонів до внутрішніх пустель, традиційно використовувалися з лікувальною і харчовою метою. Ці рослини синтезують біологічно активні молекули, пов'язані зі стресом, які досі залишаються значною мірою не вивченими. У пошуках природних джерел антиоксидантів було досліджено антиоксидантну здатність (АЗ) та загальний вміст фенолів (ЗВФ)

і фітохімічний склад у 100 лікарських рослинах (галофіти і негалофіти), які зазвичай використовуються як трав'яні чаї. Загалом галофіти демонстрували вищі АЗ і ЗВФ, ніж негалофіти. Висока кореляція вказує на великий внесок ЗВФ в АЗ цих рослин. П'ять лікарських галофітів – *Thespesia populneoides*, *Salvadora persica*, *Ipomoea pes-caprae*, *Suaeda fruticosa* та *Pluchea lanceolata* – демонстрували значно вищий АЗ, ніж синтетичні антиоксиданти. Аналіз високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) показав, що гідролізовані екстракти містили хлорогенову і галову кислоти, катехін і кверцетин у великій кількості фенольних метаболітів, які можуть бути відповідальними за більш високу АЗ. Також було виявлено, що ці рослини містять відповідну кількість білків (8,5–17 %), вуглеводів (2,6–11,4 %), клітковини (31,6–41,2 %) та мінералів (2,1–9,7 %), що демонструє їхній певний поживний потенціал, який експлуатується сільськими громадами [107, 111].

Були проведені дослідження щодо вмісту таких мікроелементів, як Fe, Mn, Cu, Zn, Mo, Co, Ni, Se, Sn та Al, у лікарських рослинах, що широко використовуються у фітофармації Сербії як трав'яні чаї [157]. Досліджувалися такі рослини: деревій (*Achillea millefolium* L.), базилік (*Ocimum basilicum* L.), звіробій (*Hypericum perforatum* L.), м'ята перцева (*Mentha piperita* L.), хвощ польовий (*Equisetum arvense* L.), кропива дводомна (*Urtica dioica* L.), чебрець повзучий (*Thymus serpyllum* L.), кукурудзяний шовк (*Styli cum stigmatis Zeae maysidis* L.), гібіскус (*Hibiscus sabdariffa* L.), алтея (*Althaea officinalis* L.), ромашка аптечна (*Matricaria chamomilla* L.), шипшина собача (*Rosa canina* L.), озимий чабер (*Satureja montana* L.). Усього було досліджено 16 зразків різних частин лікарських рослин (корінь, листок, квітка, трава), при цьому 13 зразків були доставлені в оригінальній упаковці, а три зразки – у розсипчастому вигляді. Зразки готували методом мікрохвильового розщеплення, а вимірювання проводили за допомогою атомно-абсорбційної спектрометрії та мас-спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою. За визначеною кількістю мікроелементів досліджувані зразки трав'яних чаїв вважаються безпечними для споживання людиною [157].

Одним із значущих фармакотехнологічних факторів, які можуть впливати на якість кінцевого продукту, є температура. Підвищення температури прискорює процес екстрагування, збільшує перехід БАР сировини в екстрагент та зменшує час настоювання. Тому різні види лікарської сировини настоюють на водяній бані протягом різного часу – настої готуються 15 хв, відвари – 45 хв. Однак, наприклад, отримання настою з коренів алтеї лікарської має відбуватися за кімнатної температури з метою максимального вилучення основної діючої сировини (слизу).

У наступних дослідженнях авторами (Sembratowicz Iwona, Rusinek-Prystupa Elżbieta, 2014) було проаналізовано вплив часу заварювання на вміст окремих мікроелементів (Cu, Zn, Fe, Mn) і важких металів (Pb, Cd) в однорідних і змішаних чаях, які використовуються в терапії захворювань травної системи та в регуляції процесів травлення. Досліджували 10 видів трав'яних чаїв (моно- та багатокомпонентні пакетики), що впливають на ШКТ і процеси травлення. Також для порівняння було досліджено чотири види чорних чаїв. Із кожного зразка виготовляли водні екстракти. Аналізи проводили для водних екстрактів, заварених протягом 5 і 10 хв. Вміст мінералів у сухій речовині аналізованих трав'яних і чорних чаїв і трав'яних сумішей був дуже диференційованим, що могло бути пов'язано з видовою різноманітністю та походженням сировини. Час заварювання не мав істотного впливу на відсоток вилучення аналізованих мікроелементів у водну фазу, однак у випадку міді, марганцю та свинцю більший час екстрагування призвів до зниження ефективності процесу. Протилежна залежність відзначена у випадку заліза, кадмію та цинку [174].

Вже протягом деякого часу спостерігається зростання попиту на пакетики чаю з різними атрибутами, включаючи переваги споживачів, суміш ЛРС у невеликих пакетиках, простоту обробки та прибуток як для споживачів, так і для виробників. Частка чаю в пакетиках становить 3–4 % від загального обсягу продажів чаю на ринку і є сегментом, який найшвидше розвивається зі зростанням 50–60 % на рік в Індії. Тип сировини (чай, трави окремо або в комбінації), що використовується для приготування чайних пакетиків, є найважливішим



фактором, що впливає на їх успіх на ринку, тоді як деякі інші фактори, що можуть вплинути на кінцеву прийнятність чайних пакетиків для споживачів, включають швидкість дифузії, ефективність вилучення, фітохімічний потенціал, об'єм завантаження мішка та аспекти безпеки. Попередньо включають такі параметри, як тип використовуваного паперу, розмір пор, форма, завантажувальна здатність, швидкість вливання, час настоювання, температура тощо [145].

Історія пакетованого чаю налічує понад сто років. Перший чайний пакетик з'явився на початку ХХ ст. і швидко завоював популярність через свою зручність – не вимагає тривалих маніпуляцій і використання спеціального посуду. Фільтрувальний папір для чайних пакетиків був запатентований у 1938 році. З того часу процес його виробництва значно удосконалився, зросли вимоги до якості. Найпопулярніша історія оповідає, що американський імпортер чаю Томас Салліван на початку ХХ ст. винайшов чайний пакетик суто випадково. Томас, як і інші постачальники чаю того часу, рекламував нові сорти за допомогою розсилання зразків своїм потенціальному клієнтам. У той час чай був дуже дорогим, його надзвичайно цінували та ретельно оберігали від зовнішнього впливу. Контейнерами для перевезення чаю служили дорогі металеві шкатулки. Салліван вирішив зменшити рекламні витрати і почав надсилати зразки у пошитих вручну шовкових мішечках. Деякі клієнти, отримавши ці мішечки з чаєм, вирішили, що це новомодний засіб заварювання та кидали їх у чайники, оцінивши його переваги. Отримавши згодом свої оптові замовлення, клієнти були засмучені відсутністю чайних мішечків, що так їм сподобалися, і розказали про це постачальникові. Таким чином Салліван став випадковим винахідником нового чайного аксесуару, що став прототипом сучасних фільтр-пакетів для заварювання чаю. Проте саме його реклама дала поштовх популяризації чайних пакетиків у всьому світі.

Спочатку чайні пакетики користувались особливим попитом в основному у США. Сьогодні чайні пакетики надзвичайно популярні в усьому світі. За статистикою, ними користуються 98 % американців та 96 % британців. Вони широко використовуються у таких чайних країнах, як Індія, Китай та

Японія. Звичайно, на сьогодні фабрично запаковані пакетики з чаєм навряд чи задовільнять справжнього чайного гурмана, оскільки якість розфасованого у них чаю нерідко залишає бажати кращого. Фільтр-пакети дали можливість експериментувати з чайним напоєм, створювати свої оригінальні чайно-трав'яні, чайно-фруктові та навіть чайно-овочеві формули.

Переваги використання фільтр-пакетів як лікарської форми: точність дозування ЛРС; зручність використання, портативність під час транспортування і зберігання; швидке заварювання будь-якої сировини (виключені стадії дозування ЛРС, проціджування та фільтрування); за рахунок скорочення кількості технологічних операцій у процесі приготування водних витяжок, знижуються втрати діючих речовин, а оптимальна подрібненість ЛРС сприяє більш повній екстракції БАР; легка утилізація використаної сировини; немає необхідності використовувати додаткові пристосування (водяну баню тощо); їх можна взяти з собою на роботу, в поїздку; вони одноразові, тобто гігієнічні.

Фільтр-пакет – це первинне упакування, виготовлене з пористого матеріалу, який під час занурення в гарячу воду забезпечує проникнення її всередину пакета і вилучення БАР із ЛРС. Тому необхідно враховувати, що на якість одержуваних водних витяжок можуть впливати різні характеристики матеріалу, з якого виготовлено фільтр-пакет.

У виготовленні фільтр-пакетів використовується високоякісний, екологічно чистий, нетоксичний фільтр-папір – спеціальний матеріал, що ідеально пропускає воду, хімічно нейтральний та ніяк не впливає на смак напою. Фільтр-папір виготовляється з екологічно чистих продуктів на основі рослинної сировини із застосуванням високих технологій переробки, без застосування клею. Він повністю сумісний з харчовими продуктами, не розмокає під час заварювання, не містить розчинних у воді компонентів, що забезпечує найкраще заварювання. Фільтр-пакети біологічно розкладаються після утилізації, не завдаючи шкоди зовнішньому середовищу.

Сучасний фільтрувальний папір відрізняється високим ступенем пористості, при цьому дуже міцний. Випадково розірвати пакетик неможливо, водночас

він ідеально пропускає воду. Це є важливим, оскільки для приготування пакетованого препарату зазвичай використовують сировину із великим ступенем здрібнення. Завдяки якостям фільтрувального паперу можна отримати прозорий, без домішок заварювання, напій [77, 91, 92].

Протягом усього часу виробництво пакетованого чаю вдосконалювалося, і сьогодні являє собою високотехнологічний процес із використанням сучасних матеріалів, головним із яких є фільтрувальний папір. Усі матеріали, що використовуються для виробництва чайного фільтрувального паперу, відповідають світовим стандартам якості продуктів харчування, напоїв, лікарських засобів.

Виробництво чайного паперу здебільшого зосереджено в Китаї, також є виробництва в Індії, Південній Кореї та Пакистані.

У Державній фармакопеї України (ДФУ) міститься загальна стаття «Лікарські рослинні чаї» (*Plantae ad ptisanam*), у якій зазначається, що лікарські рослинні чаї складаються винятково з одного або декількох видів ЛРС і призначені для приготування водних витяжок для орального застосування за допомогою заварювання, настоювання або мацерації. Їх готують безпосередньо перед використанням. Також фармакопея регламентує, що лікарські рослинні чаї звичайно постачають «in bulk» або в пакетиках. Рекомендації з мікробіологічної чистоти лікарських рослинних чаїв (5.1.4. – Категорія 4) мають враховувати запропонований спосіб застосування (застосування киплячої або некиплячої води) [23, 24]. Тому, попри те, що на фармацевтичному та ринку харчових продуктів України є велика кількість фіточаїв, до складу яких входить одна й та сама ЛРС, вони зареєстровані як дієтичні добавки.

Фільтрувальний чайний папір застосовується для виробництва чайних пакетиків, кавових фільтрувальних пакетиків, а також для виробництва фармацевтичної продукції.

Чайний фільтр-пакет — це герметично закритий пакетик із найтоншого фільтрувального паперу або нейлону, який містить усередині чаю стільки, скільки потрібно для заварювання однієї порції. З метою усунення негативного

впливу на смакові якості напою та здоров'я людини, клей для закриття та пакування пакетів не використовується. Тому або скріплюють край пакетика металевими дужками, або просто зав'язують край ниткою. Також закривають фільтр-пакети термічним впливом (якщо внутрішня поверхня пакетика містить термопластикове волокно).

Склад та щільність фільтрувального паперу є основними показниками якості, що визначають його споживчі властивості: здатність утримувати чайний пил, забезпечувати хороший перехід розчинних БАР сухої сировини в настій, характеристики міцності тощо. Чайний фільтрувальний папір повинен містити натуральні волокна Абакі (манільської пеньки). Це дуже дорога сировина, що дозволяє створити пористу структуру паперу з необхідними властивостями. Прагнучи зменшити вартість, виробники намагаються максимально замінити волокна Абакі дешевшою сировиною, що, безумовно, позначається на якості фільтрувального паперу. Таке поєднання забезпечує швидке заварювання, є абсолютно нейтральним на смак, а також відмінно утримує частинки сировини всередині пакетика. Під час виробництва чайного паперу для термозварювальних пакетів до складу додають поліолефінові волокна, що мають термопластичність. Можливе використання також волокон манільської пеньки і целюлози. Однак усі матеріали, що використовуються для виробництва фільтрувального паперу, мають відповідати світовим стандартам якості продуктів харчування, напоїв, лікарських засобів.

Форма чайного пакетика може бути найрізноманітнішою, це швидше маркетинговий хід, ніж зміна смакових якостей. У європейських країнах популярні прямокутні пакетики, вони випускаються однокамерними чи двокамерними. У той час, як в інших країнах більш популярні круглі фільтри для чаю без нитки, які просто укладають на дно склянки або чашки. Іноді брендові чаї виготовляють у подвійній упаковці, тобто кожен пакет поміщається додатково у запечатаний паперовий конвертик або пакетик із герметично запаяного фольгованого пластику. Такий тип фасування підвищує естетичність зовнішнього вигляду, дозволяє зберігати аромат чаю та захищає його від просочення зовнішніми запахами, але разом з тим це підвищує вартість продукту.

Фільтрувальний папір має бути з високою пропускнуою здатністю, тонким, але міцним, лише з натуральних, екологічно чистих матеріалів, що робить його повністю сумісним із харчовими продуктами. Найпоширенішим вважається такий склад матеріалу для фільтр-пакетика: натуральне деревне волокно (70-75 %), термопластичне волокно (15-20 %), волокно абакі (8-9 %) (табл. 1.2).

Таблиця 1.2

### Види фільтр-пакетів

Фільтр-пакет	Матеріал та призначення продукту	Фасування
Чай у пакетиках без нитки та ярлика	Однокамерні прямокутні пакети для фасування дрібнолистяного і трав'яного чаю, чаю з добавками	Від 0,5 до 3,0 г в одному пакетіку
Пакетований чай в індивідуальному конверті	Двокамерні пакети з фільтр-паперу з ниткою та ярликом, екологічні – без алюмінієвого дроту, для фасування дрібнолистяного чаю, чаю з добавками і травами	Від 0,5 до 2,5 г в одному пакетіку
Чай у шовкових пірамідках або подушечках з ниткою та ярликом	Пакетики-пірамідки (або подушечки) з шовку для фасування дрібно- та середньолистяного чаю, чаю з добавками і травами	Від 0,5 до 3,0 г в одному пакетіку
Чай у нейлонових пірамідках або подушечках з ниткою та ярликом	Пакетики-пірамідки (або подушечки) з нейлону для фасування середньо- або великолистяного чаю, з добавками: шматочками фруктів, ягід, пелюстками квітів, травами	Від 1,0 до 3,5 г в одному пакетіку

Фільтрувальний папір для виробництва фільтр-пакетів використовують рідше, закриваються вони механічним способом, для чого можуть використовуватись нитки, затискачі або скріпки.

Чайний фільтрувальний папір навіть за однакової щільності може мати у різних виробників різний склад та зовсім різні споживчі властивості, а перевірити його якість можна, лише провівши тести.

Основні світові виробники чайного фільтрувального паперу. Фірма «Glatfelter» (Німеччина). Папір для виробництва чайних пакетиків PLA. Полі-молочна кислота (PLA) або полілактид — це біорозкладний, термопластичний полімер, що отримується з відновлюваних ресурсів, наприклад, кукурудзяний крохмаль (США) або цукрова тростина. Сировинним джерелом можуть бути інші біоматеріали, наприклад, сільськогосподарські відходи і нехарчові рослини. Фірма «Ahlstrom» використовує 2 сорти PLA: один із вищою точкою плавлення та аморфний сорт із нижчою точкою плавлення, який забезпечує хороші властивості термоущільнення.

Турецька компанія «Reliraper» – один із найбільших європейських виробників фільтрувального паперу для виробництва пакетованого чаю. Папір протестований та рекомендований для використання провідними світовими виробниками обладнання для пакетованого чаю (IMA, Teerack, TeaMac, Maisa. HTS, Fuso (та ін.).

Виробляється не термозварювальний та термозварювальний фільтрувальний папір.

*Не термозварювальний фільтрувальний папір Reliraper:* для виробництва використовуються волокна манільської пеньки (абака) та натуральної целюлози. Щільність — 12,5 г / м<sup>2</sup>. Фізико-хімічна специфікація: екологічно чиста сировина, висока міцність на розтягування, високий ступінь очищення від чайного пилу, добра інфузія чайної сировини, відсутній вплив на смакові та кольорні характеристики у гарячій воді, висока герметичність швів.

*Термозварювальний фільтрувальний папір Reliraper:* до складу входять волокно манільської пеньки (абака), натуральна целюлоза і термоволокно.

Щільність — 16-21 г / м<sup>2</sup>. Фізико-хімічна специфікація: екологічно чиста сировина, висока міцність на розтягування, високий ступінь очищення від чайного пилу, добра інфузія чайної сировини, відсутній вплив на смакові та кольорні характеристики у гарячій воді, надійна упаковка.

*Перфорований термозварювальний фільтрувальний папір Pelipaper:* папір підвищеної інфузії. Такий матеріал дозволяє швидше заварювати вміст пакетика. Вага – 17–21 г / м<sup>2</sup>. Склад: натуральна абака, целюлоза та термоволокно.

*Термозварювальні капсули та чалди.* Фасування для порційного приготування напою в спеціальних машинах. Щільність – 16,5–22 г / м<sup>2</sup>. Завод Jerong (Китай), безпосередньо постачає попередньо марковані рулони із сітки PLA. Попит на цей біорозкладний матеріал зростає у міру відходу чайної промисловості від матеріалів на основі нафти, таких, як нейлон або ПЕТ, з метою запобігання шкоди навколишньому середовищу. Сітка PLA – це тканина, виготовлена зі 100 % матеріалу PLA. Чайні пакетики, виготовлені з PLA, прозорі і мають хороші властивості до екстрагування. Процес виробництва продукції побудований на суворому дотримуванні національних стандартів безпеки харчових продуктів GB 4806.1-2016 Загальні вимоги безпеки для матеріалів та продуктів, що контактують з харчовими продуктами, EU-ec / 1935 /2004 та FDA CFR 21, частина 170-189.

У клініці Інституту екогігієни і токсикології ім. Л. І. Медведя (Україна, м. Київ) були проведені скринінгові дослідження ефективності та безпечності фіточаїв у фільтр-пакетах на основі трав'яних зборів. Досліджували фіточаї з рослинними компонентами: листям м'яти, травою чебрецю та деревію, плодами шипшини. Дослідження проводились відповідно до принципів Гельсінської декларації (редакція Гонконг, 1989) у практично здорових осіб та осіб з патологією травної системи в поліклінічних умовах протягом 21 дня. Зважаючи на те, що їх сумарна кількість складає лише 1,5 г (для порівняння: під час приготування настоїв чи відварів з лікувальною метою дотримуються пропорції 6,0-15,0 г на 180-200 мл окропу), то вказані продукти можна розглядати як спеціальні продукти харчування [44, 45, 105].

Таким чином, фільтр-пакети є альтернативним інноваційним первинним упакованням, сучасним та актуальним для лікарської рослинної сировини у вигляді дієтичних добавок (фіточаїв) та лікарських препаратів.

### Висновки до розділу 1

1. Висвітлено сучасні тенденції біофармації та її швидкий розвиток як глобальної індустрії біофармацевтики у світі.

2. Проаналізовано та узагальнено дані джерел літератури щодо сучасного стану екстемпоральної рецептури та її можливості як персоніфікованого лікувального процесу в терапії функціональних шлунково-кишкових розладів.

3. Узагальнено та проаналізовано літературні дані щодо сучасного стану захворюваності та фармакотерапії функціональних шлунково-кишкових розладів.

4. Проведено бібліосемантичний аналіз літературних джерел щодо використання плодів фенхелю звичайного у народній і науковій медицині як лікарського засобу та дослідження його науковцями різних країн. З урахуванням достатньої сировинної бази і широкого спектру фармакологічної дії, було визначено доцільність проведення фармакотехнологічних досліджень плодів фенхелю звичайного та розроблення на його основі лікарських препаратів.

5. Проведено аналіз використання тиндерів та асортименту і складу чайного паперу як сучасного та перспективного упаковання, зокрема, і для препаратів на основі лікарської рослинної сировини.

*Результати експериментальних досліджень розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Филиппук О. М., Шмалько О. О., Вишнеvsька Л. І. Аналіз асортименту препаратів, що застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах, на фармацевтичному ринку України. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. № 3. С. 70-78. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.21.238>.



2. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskya L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. *PharmacologyOnline*. Vol. 3. 2021. P. 1256–1264.

3. Филипюк О. М., Вишневська Л. І., Охота А. Вивчення типу матер'ялу фільтр-пакетів та можливості його впливу на якість водних витягів з лікарської рослинної сировини. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матер.* ІХ Міжнар. наук.–практ. internet-конф., присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р.). Х. : НФаУ, 2021. С. 213–217.

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Характеристика лікарської рослинної сировини, фітосубстанцій та допоміжних речовин як об'єктів дослідження

Об'єктами дослідження були:

- ЛРС: фенхелю звичайного плоди;
- фенхелю звичайного плодів екстракт сухий;
- модельні зразки кропової води;
- модельні зразки фенхелю звичайного плодів цілих та різного ступеня здрібнення;
- модельні зразки фільтр-пакетів із фенхелю звичайного плодами різного ступеня здрібнення;
- модельні зразки твердих желатинових капсул з фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим;
- допоміжні речовини: лактози моногідрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, магнію оксид, мікрокристалічна целюлоза, тальк, вода очищена.

2.1.1 Характеристика лікарської рослинної сировини, фітосубстанцій, лікарських форм

*Фенхелю звичайного плоди (Foeniculi vulgaris fructus Mill.)* – трав'яниста рослина родини селерових зонтичних *Apiaceae (Umbelliferae)*. Корінь веретеноподібний, м'ясистий, жовтувато-бурий, до 10 см у діаметрі. Стебло прямостояче, круглясте, тонкорібне, дуже розгалужене, з черговими піхвовими листками. Листки у загальному контурі яйцеподібно-трикутні, 3–4-перисторозсічені на вузьколінійні або ниткоподібні відстовбурчені сегменти; нижні – великі, довгочерешкові, середні та верхні – на розширених піхвах; піхви листків вузькопродовгуваті, по краю півчасті, догори трохи розширені й капюшоноподібно витягнуті.

Вся рослина з блакитною поволокою. Квітки дрібні, п'ятичленні, жовті, зібрані у складні зонтики без обгортки й обгорточки. Лікарською сировиною є плід – продовгуватий, до 14 мм завд., 3 мм завв., майже циліндричний, зеленувато-бурий, ароматний, солодкувато-пряний на смак вислоплідник, який легко розпадається на два мерикарпії. Цвіте у липні–серпні, плоди досягають у вересні [79, 124].

*Фенхелю звичайного плодів олія (Foeniculi vulgaris fructus aetheroleum)* – прозора безбарвна або блідо-жовтого кольору рідина з характерним ароматним запахом [24].

Ефірна олія одержана методом перегонки з водяною парою із дозрілих плодів (*Foeniculum vulgare Mill.*).

*Кропова вода (Aqua Foeniculi)* [58]. Прозора або злегка каламутнувата рідина, своєрідного ароматного запаху, солодкуватого, а згодом гіркуватого смаку, нейтральної реакції. Кропову воду заготовляють на нетривалий термін і зберігають у прохолодному місці в добре закупорених склянках.

*Фенхелю звичайного плодів екстракт сухий* – тонкодисперсний порошок від світло-коричневого до коричневого кольору. Добре розчинний у воді очищених. Запах специфічний.

*Фільтр-пакети з фенхелю звичайного плодами.* Суміш шматочків різної форми блідо-зеленувато-коричневатого кольору різних відтінків. Запах ароматний, специфічний.

*Капсули з фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим* – тверді желатинові капсули № 1 білого кольору, наповнені порошком коричневого кольору, що містить невеликі частинки від світлого до темного кольору; допускається наявність агломератів частинок

### 2.1.2 Характеристика допоміжних речовин

ДР, що використовувались під час розроблення оптимального складу та технології твердих желатинових капсул із фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим, відповідають вимогам Наказу МОЗ № 339 (від 19.06.2007 р.) «Про

затвердження Переліку назв допоміжних речовин та барвників, що входять до складу лікарського засобу». Ці ДР добре вивчені у фармацевтичній промисловості і тривало використовуються для виробництва твердих ЛФ, не мають токсичної дії, стабільні, відповідають вимогам якості ДФУ або світових фармакопей.

*Тальк (Talcum)* – очищений, гідратований силікат магнію, дуже дрібний, від білого до сіро-білого кольору, без запаху, неловимий маслянистий кристалічний порошок, легко прилипає до шкіри, м'який на дотик і не має зернистої структури.

Широко використовується в пероральних твердих ЛП як лубрикант, адсорбент, змащувальна і ковзна речовина і розчинник, також як інгібітор розчинення у виробництві препаратів із контрольованим вивільненням.

Тальк додатково використовується для очищення рідини, а також у косметичній і харчовій промисловостях, головним чином завдяки змащувальним властивостям [124].

*Лактози моногідрат (Lactosum anhydricum)* – кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Легко, але повільно розчиняється у воді, практично не розчиняється у 96 % етанолі.

Використовується у фармацевтичній промисловості як наповнювач з гігроскопічними АФІ [24].

*Кремнію діоксид колоїдний безводний (Silica colloidalis anhydrica)* – синтетичний активний високодисперсний мінеральний наповнювач, стабілізатор гігроскопічних субстанцій. Не розчиняється у воді, кислотах і розведених лугах. У фармації використовується як допоміжна речовина, стабілізатор, гелеутворювач, адсорбент, поліпшує плинність капсульних, таблетованих, мазевих, гелевих та інших сумішей. Інколи використовується як АФІ (має бактерицидні властивості) [24, 124].

*Магнію стеарат (Magnesium stearate)* – дуже дрібний світло-білий порошок з низькою насипною густиною, слабким запахом стеаринової кислоти і характерним смаком, жирний на дотик.

Широко використовується у фармацевтичній промисловості в основному як лубрикант у виробництві капсул і таблеток у концентрації від 0,25 до 5,0 % та продуктів харчування. В цілому вважається нетоксичною для перорального застосування речовину [124].

*Магнію оксид (Magnesii oxidum)* – дрібнодисперсний білий порошок без запаху, кристали якого мають кубічну кристалічну решітку. Використовується у розробленні таблеток і капсул як лужний наповнювач, регулятор рН таблеток, зв'язувач надлишкової води та підсушувач гранул; у комбінації з аеросилом – як антифрикційна речовина [24, 79].

*Мікрокристалічна целюлоза (Cellulose microcrystalline)* – хімічно нейтральна, нетоксична субстанція. Використовується як зв'язувальна і розпушувальна речовина, а також як наповнювач, дезінтегрант. У роботі використовували сорт МКЦ-101 виробництва JRS Pharma, XEWETEN®, Німеччина [124].

*Вода очищена (Aqua purificata)* – безбарвна прозора рідина без запаху і смаку, рН – 5,0-7,0 [24].

*Етанол 95 % (ДФУ 2.0)* – безбарвна, прозора, летка рідина з характерним спиртовим запахом та пекучим смаком. Змішується у різних співвідношеннях з водою, етером, хлороформом, ацетоном та гліцерином. Густина – 0,812-0,808, що відповідає вмісту спирту етилового 95-96 % (об'ємних) [24].

*Реактиви*, які використовувалися під час проведення фізико-хімічних досліджень, відповідали вимогам ДФУ [24].

## 2.2 Методи досліджень

*Визначення вологості* проводили згідно з вимогами ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.2.32 за методикою монографії «Втрата в масі при висушуванні» [24].

*Вміст екстрактивних речовин* фенхелю звичайного плодів визначали за ДФУ 2.0 [24].

*Визначення здрібненості ЛРС (фракційний склад)* проводили аналітичним просіюванням за методикою ДФУ, 2 вид., 2.9.38, із використанням набору сит, зазначених у статті [24].

*Визначення насипної густини до і після усадки ЛРС* проводили згідно з вимогами ДФУ 2 вид., за методикою монографії 2.9.34. Дослідження проводили на струшувальному приладі моделі 545-АК-3, у градуйованому циліндрі (метод 1), з використанням струшувального пристрою, що забезпечував  $(250 \pm 15)$  зіскоків циліндра на хвилину з висоти  $(3 \pm 0,2)$  мм та градуйованого циліндра місткістю 250 мл [24].

*Визначення коефіцієнта набухання ЛРС* проводили згідно з вимогами ДФУ, 2 вид. 2.8.4., за методикою монографії «Показник набухання» [24].

Додатково проводили випробування показника набухання з додаванням 25 мл 96 % етанолу *P* замість 25 мл води *P*. Проводили три випробування та визначали середнє значення.

*Визначення коефіцієнта поглинання ЛРС.* 1 г подрібненої ЛРС поміщали у градуйований скляний циліндр місткістю 25 мл, висотою  $(125 \pm 5)$  мм та ціною позначки 0,5 мл, з притертою пробкою. До випробовуваного зразка додавали 25 мл води *P*, закривали циліндр і залишали на 8 год. Через 8 год зливали екстрагент і заміряли об'єм зливої витяжки [99].

Додатково проводили три паралельних випробування показника поглинання з додаванням 25 мл 96 % етанолу *P* та визначали середнє значення об'єму зливої витяжки. Коефіцієнт поглинання визначали як різницю між об'ємом використаного екстрагенту й об'ємом отриманої витяжки.

Об'єм, який буде займати ЛРС у перколяторі після набухання, розраховували за формулою (2.1):

$$V_{\text{ЛРС/перк.}} = M \cdot K_n, \quad (2.1)$$

де  $V_{\text{ЛРС/перк.}}$  – об'єм, який займе сировина в перколяторі після набухання, мл;

$M$  – маса завантаженої ЛРС у перколяторі, г;

$K_n$  – коефіцієнт набухання ЛРС.

Об'єм екстрагенту, що залишається в сировині (шроті) після зливання екстракту, розраховували за формулою (2.2):

$$V_{\text{екс. шр.}} = M \cdot K_{\text{п}}, \quad (2.2)$$

де  $V_{\text{екс. шр.}}$  – об'єм екстрагенту, що залишається в шроті після зливання екстракту, мл;

$M$  – маса завантаженої ЛРС у перколяторі, г;

$K_{\text{п}}$  – коефіцієнт поглинання ЛРС.

Об'єм екстрагенту, необхідного для отримання відповідної кількості витяжки до визначеного співвідношення сировина : готовий продукт – 1 : 10, розраховували за формулою (2.3):

$$V_{\text{екс}} = M \cdot 10 + V_{\text{екс. шр.}}, \quad (2.3)$$

де  $V_{\text{екстр. шр.}}$  – розрахований об'єм екстрагенту, що залишається в шроті після зливання екстракту, мл;

$M$  – маса завантаженої сировини в перколяторі, г;

10 – коефіцієнт для отримання відповідної кількості екстракту [63, 99, 100].

*Мікроскопічні дослідження сухих екстрактів.* Кристалографічні дослідження екстракту сухого фенхелю проводили за допомогою мікроскопічного аналізу на лабораторному мікроскопі «Konus-Academy» (за збільшення окуляра в 40-60 разів) із вбудованою відеокамерою Score Тек.

*Плинність.* Випробування проводили згідно з методикою ДФУ 2 вид., ст. 2.9.16 [24] за допомогою лійки з вібропристроєм ВП–12А. Плинність виражали у секундах та десятих частках секунди, віднесених до 100 г зразка. Плинність визначали як відношення маси ЛРС, взятої для визначення, до часу її повного висипання (2.4):

$$C = \frac{P}{\tau}, \quad (2.4)$$

де  $P$  – маса подрібненої сировини, г;

$\tau$  – час повного висипання сировини, с.

*Важкі метали* визначали за ДФУ 1 вид., п. 2.4.8.

Вміст важких металів має бути не більше 0,001 %.

*Загальна зола.* Дослідження проводили за ДФУ 2.0, п. 2.4.16, с. 81-82).

Значення загальної золи має бути не більше 15,0 %.

*Зола, не розчинна у 10 % розчині кислоти хлористоводневої.* Значення золи, нерозчинної у 10 % розчині кислоти хлористоводневої, має бути не більше 5,0 % (ДФУ 2.0, п. 2.8.1) [24].

До залишку в тиглі, одержаному після спалювання препарату під час визначення загальної золи, додавали 15мл 10 % розчину *кислоти хлористоводневої P*, тигель накривали годинниковим склом і нагрівали протягом 10 хв на киплячій водяній бані. До вмісту тигля додавали 5 мл гарячої *води P*, обмиваючи нею годинникове скло. Рідину фільтрували крізь беззольний фільтр, на який переносили залишок за допомогою гарячої *води P*. Фільтр із залишком промивали гарячою *водою P* до негативної реакції на хлориди у проточній воді, переносили його у той самий тигель, висушували за температури від 100 до 105 °С і потім спалювали до постійної маси у муфельній печі за температури (600 ± 25) °С, охолоджуючи тигель в ексікаторі після кожного спалювання.

*Визначення питомої маси.* Близько 5,0 г (точну наважку) подрібненої сировини завантажували в пікнометр місткістю 100 мл, заливали водою очищеною на 2/3 об'єму і витримували на киплячій водяній бані протягом 1,5-2 год, періодично перемішуючи. Після цього пікнометр охолоджували до температури 20 °С і доводили об'єм до мітки водою очищеною. Визначали вагу пікнометра із сировиною і водою очищеною. Попередньо визначали вагу пікнометра з водою. Питому масу розраховували за формулою (2.5):

$$d_n = \frac{P \times d_p}{P + G - F} \text{ г / см}^3, \quad (2.5)$$

де  $P$  – маса абсолютно сухої подрібненої сировини, г;

$G$  – маса пікнометра з водою, г;



$F$  – маса пікнометра з водою і сировиною, г;

$d_p$  – питома маса води, г / см<sup>3</sup> ( $d = 0,9982$  г / см<sup>3</sup>).

*Визначення об'ємної маси.* Близько 10,0 г (точна наважка) подрібненої сировини швидко занурювали у мірний циліндр з водою очищеною і визначали об'єм. За різницею об'ємів у мірному циліндрі визначали об'єм, який займає сировина. Об'ємну масу розраховували за формулою (2.6):

$$d_0 = \frac{P_0}{V_0} \text{ г / см}^3, \quad (2.6)$$

де  $P_0$  – маса подрібненої сировини за природної або заданої вологості, г;

$V_0$  – об'єм, який займає сировина, см<sup>3</sup>.

*Визначення насипної маси.* У мірний циліндр завантажували подрібнену сировину, злегка струшуючи для вирівнювання сировини, визначали об'єм, який вона займає. Сировину зважували. Насипну масу розраховували за формулою (2.7):

$$d = \frac{P_n}{V_n} \text{ г / см}^3, \quad (2.7)$$

де  $P_n$  – маса подрібненої сировини за природної або заданої вологості, г;

$V_n$  – об'єм, який займає сировина, см<sup>3</sup>.

*Визначення пористості сировини.* Пористість сировини визначали як відношення різниці між питомою і об'ємною масами до питомої маси і розраховували за формулою (2.8):

$$P_c = \frac{d_n - d_0}{d_n}, \quad (2.8)$$

де  $d_n$  – питома маса сировини, г / см<sup>3</sup>;

$d_0$  – об'ємна маса сировини, г / см<sup>3</sup>.

*Розрахунок нарізності шару.* Нарізність шару сировини визначали як відношення різниці між об'ємною і насипною масами до об'ємної маси і розраховували за формулою (2.9):

$$\Pi_{ш} = \frac{d_0 - d_n}{d_0}, \quad (2.9)$$

де  $d_0$  – об'ємна маса сировини, г / см<sup>3</sup>;

$d_n$  – насипна маса сировини, г / см<sup>3</sup> [100].

*Розрахунок вільного об'єму шару.* Вільний об'єм шару визначали як відношення різниці між питомою і насипною масами до питомої ваги. Розраховували за формулою (2.10):

$$V = \frac{d_{п} - d_n}{d_{п}}, \quad (2.10)$$

де  $d_{п}$  – питома маса сировини, г / см<sup>3</sup>;

$d_n$  – насипна маса сировини, г / см<sup>3</sup>.

*Кут природного укусу* – кут між горизонтальною площиною та лінією укусу сировини. Плинність та кут природного укусу ЛРС визначали на приладі ВП-12-А [24, 100].

*Середня маса вмісту однієї капсули.* Випробовування проводили відповідно до вимог ДФУ, 2 вид., п. 2.9.5. 348,0 мг ± 10 % [24].

*Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу.* За загальними фармакопейними вимогами до твердих дозованих лікарських засобів, припустиме відхилення маси окремої дози не має перевищувати ± 5 % від значення, наведеного на упаковці (ДФУ, 2 вид., п. 2.9.5) [24].

*Однорідність дозованих одиниць (капсули)* визначали за ДФУ, 2.3 вид. п. 2.9.40) [24].

*Розчинення.* Випробовування проводили відповідно до вимог ДФУ, 2 вид., 2.9.3 «Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм», використовуючи прилад з лопаттю. Середовище розчинення – 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти, 1000 мл [24].

*Розпадання.* Тест «Розпадання» проводили відповідно до вимог ДФУ, 2 вид. 2.9.1 «Розпадання таблеток і капсул» [24].

Ідентифікація (плоди, настій, екстракт сухий, капсули).

*Ефірна олія.* Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

*Випробуваний розчин 1:* 10 мл ефірної олії фенхелю розчиняли у 0,5 мл толуолу *P*.

*Випробовуваний розчин 2:* 10 мл настою струшували з 5 мл метиленхлориду *P* протягом 15 хв у ділильній лійці. Після розшарування шар метиленхлориду відділяли, фільтрували. Фільтрат упарювали насухо на водяній бані за температури 60 °С. Залишок розчиняли у 0,5 мл толуолу *P*.

*Випробовуваний розчин 3:* 0,3 г свіжоподрібненої на порошок сировини (2.9.12) струшували із 5 мл метиленхлориду *P* протягом 15 хв, фільтрували. Фільтрат упарювали насухо на водяній бані за температури 60 °С. Залишок розчиняли у 0,5 мл толуолу *P*.

*Випробовуваний розчин 4:* вміст капсули струшували із 5 мл метиленхлориду *P* протягом 15 хв, фільтрували. Фільтрат упарювали насухо на водяній бані за температури 60 °С. Залишок розчиняли у 0,5 мл толуолу *P*.

*Пластинка:* ТШХ-пластинка із шаром силікагелю *P*.

*Рухома фаза:* гексан *P* – толуол *P* (20 : 80).

*Об'єм проби:* на лінію старту хроматографічної пластинки наносили розчину 1 і розчину 3 – 10 мкл, розчину 2 – 20 мкл (на відстані 1,5 см від краю), смугами.

*Відстань, що має пройти рухома фаза:* 10 см від лінії старту.

*Висушування:* на повітрі, до зникнення запаху розчинника (сушили у витяжний шафі).

*Виявлення:* переглядали в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

Кількісне визначення ефірної олії в кроповій воді, витяжках з фільтр-пакетів, капсулах проводили методом прямого алкаліметричного титрування 0,01 моль / л розчином NaOH у присутності індикаторів метиленового синього та фенолфталеїну за Настановою МОЗ України.

Для проведення кількісного визначення ефірної олії в кроповій воді, фільтр-пакетах методику модифікували.

До 10 мл лікарського засобу додавали 10 мл 0,002 н розчину йодмоноклориду, 1 мл 1 % розчину калію йодиду, 1 мл розчину крохмалю і залишали на 10 хв. Якщо розчин набував синього забарвлення, титрували 0,002 М розчином натрію тіосульфату до знебарвлення ( $V_1$ ). Якщо розчин був знебарвлений, потрібно проводити його розведення: 1 мл настою фенхелю поміщали у мірну колбу місткістю 10 мл, додавали воду  $P$  до позначки. До отриманого розчину додавали 10 мл 0,002 н розчину йодмоноклориду, 1 мл 1 % розчину калію йодиду, 1 мл розчину крохмалю і титрували 0,002 М розчином натрію тіосульфату до зникнення синього забарвлення ( $V_3$ ). Вміст ефірної олії фенхелю у відсотках ( $X$ ) обчислювали методом стандарту за формулою (2.11):

$$X, \% = \frac{(V_3 - V_1) \cdot 0.005 \cdot 10}{V_3 - V_2}, \quad (2.11)$$

де  $V_1$  – об'єм 0,002 М розчину натрію тіосульфату, що був використаний на титрування модельного зразка кропової води;

$V_2$  – об'єм 0,002 М розчину натрію тіосульфату, що був використаний на титрування стандартного розчину ефірної олії;

$V_3$  – об'єм 0,002 М розчину натрію тіосульфату, що був використаний на титрування у контрольному досліді (контроль – вода очищена);

0,005 – вміст ефірної олії у відсотках у стандартному розчині.

Примітки:

1. Виготовлення стандартного розчину ефірної олії фенхелю звичайного. до 0,1000 г (точна наважка) ефірної олії фенхелю звичайного додавали піпеткою 10 мл етанолу 96 % і

перемішували до розчинення. Поміщали 1 мл одержаного розчину в мірну колбу місткістю 200 мл, об'єм доводили водою до позначки, перемішували. Концентрація ефірної олії в стандартному розчині становила 0,005 %.

2. Виготовлення 0,002 н розчину йодмоноклориду. 2 мл 0,1 н розчину йодмоноклориду поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл і об'єм доводили водою до позначки. Розчин застосовували свіжовиготовленим. Лікарський засіб розливали у флакони по 100 мл, закупорювали поліетиленовими пробками і закрученими пластмасовими кришками. Зберігали за температури не вище 25 °С у захищеному від світла місці. Термін придатності – 30 днів.

*Дослідження мікробіологічної чистоти настоїв, отриманих із різних фільтр-пакетів та без упакування.* Випробування мікробіологічної чистоти нестерильних ЛЗ проводили згідно з методами, наведеними в загальних статтях ДФУ 2.0, п.п. 2.6.12, 2.6.13, 2.6.31 [24].

Під час підготовки до проведення випробувань та власне випробувань використовували середовища, рекомендовані ДФУ: для підготовки тест-штамів бактерій і тест-штамів грибів – соєво-казеїновий та Сабуро-декстрозний бульйони, відповідно; для визначення ТАМС та ТУМС – соєво-казеїновий та Сабуро-декстрозний бульйони відповідно; для випробування на окремі види мікроорганізмів *S. aureus* та *Ps. aeruginosa* – манітно-сольовий та цетримідний агари, відповідно; для випробування на наявність *E. coli* – бульйон Мак-Конкі та агар Мак-Конкі.

Згідно з вимогами ДФУ проводили перевірку стерильності живильних середовищ, розчинника, ростових властивостей живильних середовищ та придатності методики визначення загального числа життєздатних клітин.

Контролем у визначенні ростових якостей середовища служить стандартне середовище з гарантованими ростовими властивостями, на якому правильно виявляється кількісне та якісне зростання мікроорганізмів (морфологія колоній).

Перед початком досліджень проводили перевірку ростових властивостей живильних середовищ. Живильні середовища відповідали за ростовими властивостями та витримували випробування на стерильність згідно з вимогами ДФУ 2.0, п. 2.6.12, а тест-мікроорганізми відповідали таксономічній

характеристиці – морфологія колоній на середовищах та морфологія клітин під час мікроскопування були типовими для відповідного штаму.

Перевірка придатності методики визначення загального числа життєздатних клітин полягає у порівнянні результатів підрахунку числа тест-мікроорганізмів, отриманих у присутності випробовуваного препарату і на контрольних висіваннях. Живильні середовища інокулювали невеликою кількістю відповідних тест-штамів мікроорганізмів ( $10\text{-}10^2$  КУО / мл): *S. aureus* ATCC 6538, *Ps. aeruginosa* ATCC 9027, *B. subtilis* ATCC 6633, *C. albicans* ATCC 10231, *As. brasiliensis* ATCC 16404. Для тестування використовували робочі суспензії мікроорганізмів, які вирощували кожний окремо на відповідному живильному середовищі. Для приготування робочих суспензій тест-мікроорганізмів використовували буферний розчин з натрію хлоридом та пептоном рН 7,0, досягаючи відповідного навантаження ( $10\text{-}10^2$  КУО / мл) методом послідовних кратних розведень. Використовували по дві чашки Петрі для кожного тест-штаму, інкубували чашки за визначених умов, підраховували число колоній тест-штамів, визначали середнє арифметичне значення числа колоній та число КУО в 1 мл зразка. За результатами перевірки метод поверхневого висівання придатний для визначення кількості мікроорганізмів у зразках.

При випробуванні мікробіологічної чистоти досліджуваного препарату використовували метод поверхневого висівання у чашки Петрі із соєво-казеїновим агаром (для ТАМС) та Сабуро-декстрозним агаром (для ТУМС). Готували випробовуваний зразок, використовуючи методику, придатність якої була доведена. Для кожного розведення зразка готували по 2 чашки Петрі з відповідним живильним середовищем. Чашки з соєво-казеїновим агаром інкубували при температурі 30-35 °С 3-5 діб, чашки із Сабуро-декстрозним агаром інкубували за температури 20-25 °С 5-7 діб. Для кожного живильного середовища визначали середнє арифметичне значення числа колоній та число КУО в 1 мл зразка. Результати досліджень наведено у розділі 4.

*Дослідження мікробної забрудненості препарату «Фенелмет, капсули».* Усі дослідження виконували в асептичних умовах із використанням ламінарного боксу (кабінет біологічної безпеки АС2-4Е1 «Esco», Індонезія).

Відповідно до рекомендацій ДФУ під час випробувань використовували густі та рідкі живильні середовища: соєво-казеїновий агар (для визначення загальної кількості життєздатних аеробних мікроорганізмів (ТАМС)), Сабуро-декстрозний агар (для визначення загальної кількості дріжджових та плісневих грибів (ТҮМС)), соєво-казеїновий бульйон (для попереднього інкубування під час визначення наявності певних видів мікроорганізмів), бульйон і агар Мак-Конкі (для ідентифікації *Escherichia coli*), накопичувальний бульйон Раппапорта-Василіадіса і дезоксихолатний агар із ксилозою та лізином (для ідентифікації *Salmonella*). Живильні середовища відповідали вимогам за ростовими, інгібіторними та індикативними властивостями, витримували випробування на стерильність відповідно до вимог ДФУ 2.0.

Для перевірки придатності методик визначення загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів і грибів як тест-штами використовували такі мікроорганізми з американської колекції культур (АТСС): *S. aureus* АТСС 6538, *Ps. aeruginosa* АТСС 9027, *B. subtilis* АТСС 6633, *C. albicans* АТСС 10231, *A. brasiliensis* АТСС 16404. Підготовку тест-мікроорганізмів проводили відповідно до вимог ДФУ. Тест-штами бактерій та грибів вирощували кожний окремо на відповідних живильних середовищах: *S. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *B. subtilis* — на соєво-казеїновому бульйоні (за температури 30-35 °С від 18 до 24 год); тест-штами грибів – на поверхні Сабуро-декстрозного агару при температурі 20-25 °С (культуру *C. albicans* вирощували протягом 48 годин, *A. brasiliensis* – протягом 5 діб).

Робочі суспензії монокультур тест-мікроорганізмів готували з використанням буферного розчину з натрію хлоридом та пептоном рН 7,0 методом послідовних кратних розведень до навантаження близько 100 КУО / мл кожного тест-мікроорганізму. Використовували не менше двох чашок Петрі для кожного тест-мікроорганізму, проводили інкубацію посівів відповідно до вимог ДФУ, підраховували число колоній тест-мікроорганізмів на чашках Петрі, визначали середнє арифметичне значення числа колоній.

Для перевірки та усунення антимікробної дії зразків капсул з екстрактом використовували розведення 1 : 50. Для проведення одного аналізу відбирали 1,0 г досліджуваного зразка капсул, додавали стерильний буферний розчин з натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0), доводили об'єм до 50 мл (розведення 1 : 50). Результати досліджень наведено в табл. 2.1, 2.2.

Таблиця 2.1

**Результати перевірки придатності методики визначення загального числа аеробних мікроорганізмів**

Об'єкт дослідження	Середнє число КУО в 1,0 г зразка					
	<i>S. aureus</i> АТСС 6538		<i>P. aeruginosa</i> АТСС 9027		<i>B. subtilis</i> АТСС 6633	
	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль
	Соєво-казеїновий агар					
Капсули (1 : 50)	96	98	94	100	96	102

Результати дослідження, наведені в табл. 2.1, показали, що модельні зразки капсул в умовах випробування на мікробіологічну чистоту на живильному соєво-казеїновому середовищі в розведенні 1 : 50 не виявляють протимікробної дії щодо використаних культур мікроорганізмів.

Таблиця 2.2

**Результати перевірки придатності методики визначення загального числа дріжджових та плісневих грибів**

Об'єкт дослідження	Середнє число КУО в 1,0 г зразка			
	<i>C. albicans</i> (АТСС 10231)		<i>A. brasiliensis</i> (АТСС 16404)	
	дослід	контроль	дослід	контроль
	Сабуро-декстрозний агар			
Капсули (1 : 50)	94	102	98	100



Результати, наведені в табл. 2.2, доводять, що модельні зразки капсул в умовах випробування на мікробіологічну чистоту на Сабуро-декстрозному агарі в розведенні 1 : 50 не виявляють пригнічувальної дії на життєздатність грибів *C. albicans* ATCC 10231 і *A. brasiliensis* ATCC 16404.

Отже, результати проведених досліджень свідчать про придатність методики для випробування на загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів і грибів у розведенні 1 : 50 зразків капсул.

Далі аналізували мікробіологічну чистоту розробленого препарату шляхом визначення загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів (ТАМС) і дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) методом двошарового (національна частина) висівання [24].

Використовуючи двошаровий метод, у стерильні чашки Петрі вносили від 15 до 20 мл соєво-казеїнового або Сабуро-декстрозного агару з температурою 45-50 °С, давали агару застигнути. По 1 мл підготовлених зразків капсул (розведення 1 : 50; 1 : 150; 1 : 250) вносили у стерильні пробірки, що містили по 4 мл відповідного розплавленого та охолодженого агару. Швидко перемішували вміст пробірки і переносили в підготовлені чашки Петрі. Верхній шар живильного середовища рівномірно розподіляли похитуванням чашки Петрі.

Після застигання агару чашки інкубували за температури 30-35 °С протягом 5 діб (для бактерій), за температури 20-25 °С протягом 7 діб (для грибів).

Результати досліджень наведено у розділі 5.

*Експериментальне визначення токсикологічних властивостей капсул із сухим екстрактом фенхелю.* Вивчення гострої токсичності капсул з екстрактом фенхелю проводили за методикою Б. М. Штабського [37]. Гостру токсичність LD<sub>50</sub> у разі внутрішньошлункового введення визначали на 50 білих нелінійних мишах обох статей, масою 18-24 г, які були розподілені на 5 груп по 10 у кожній. Мишам 1 групи внутрішньошлунково вводили дистильовану воду (контроль); тваринам 2 групи вводили капсули із сухим екстрактом фенхелю в дозі 500 мг / кг; тваринам 3 групи – капсули із сухим екстрактом фенхелю в дозі 5000 мг / кг; тваринам 4 групи – капсули із сухим екстрактом фенхелю в дозі 10000 мг / кг; тваринам 5 групи – капсули із сухим екстрактом фенхелю в дозі 15000 мг / кг, що відповідали різним класам токсичності речовин [37].

Гостру токсичність  $LD_{50}$  у разі внутрішньоочеревинного введення визначали на 50 білих нелінійних щурах, обох статей, масою 180-200 г, які були розподілені на 5 груп по 10 у кожній. Одночасно щурам 1 групи (контрольна) внутрішньоочеревинно вводили воду з твіном-80; тваринам 2 групи – капсули із сухим екстрактом фенхелю в дозі 10 мг / кг, тваринам 3 групи – капсули із сухим екстрактом фенхелю в дозі 100 мг / кг; тваринам 4 групи – капсули із сухим екстрактом фенхелю в дозі 1000 мг / кг; тваринам 5 групи – капсули із сухим екстрактом фенхелю в дозі 3000 мг / кг, що відповідали різним класам токсичності речовин.

Капсули із сухим екстрактом фенхелю вводили у високих дозах за 2-3 прийоми з інтервалом 30-60 хв. За тваринами спостерігали протягом 14 діб.

Експериментальні тварини протягом усього дослідження знаходились на звичайному харчовому режимі віварію, отримували їжу та мали вільний доступ до води.

Протягом 14 діб спостерігали за масою тіла, загальним станом і поведінкою піддослідних тварин, включаючи зовнішній вигляд, особливості поведінки, інтенсивність та характер руху, стан шерсті.

Тварини утримувались у віварії ЦНДЛ НФаУ, яка сертифікована ДП «ДЕЦ МОЗ України» як база для досліджень з експериментальної фармакології, згідно зі стандартами санітарних норм та на необхідному харчовому раціоні [36].

Протокол дослідження узгоджується з біоетичними нормами та відповідає Загальними етичними принципами експериментів на тваринах (Україна, 2001), не суперечить Положенню Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986, зі змінами 1998 р.) та відповідає Закону України від 21.02.2006 р. зі змінами № 3447-IV «Про захист тварин від жорсткого поводження», Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» [36].

Результати досліджень наведено у розділі 6.

*Експериментальне дослідження ульцерогенної та місцевоподразливої дії капсул з екстрактом фенхелю.* Дослідження можливої шкідливої дії капсул з екстрактом фенхелю на слизову оболонку шлунка та 12 палої кишки проведено на 60 білих нелінійних щурах обох статей, масою 150-180 г за методом J. Marazzi-Uberti [155].

Через чотири години після внутрішньошлункового введення капсул із сухим екстрактом фенхелю в дозах 5, 15, 25 мг / кг і ацетилсаліцилової кислоти в дозах 25, 50 і 100 мг / кг проводили евтаназію тварин під ефірним наркозом методом миттєвої декапітації. Далі оглядали тварин і проводили патоморфологічні дослідження ШКТ [31].

Ступінь ушкодження ШКТ оцінювали в балах: 0 балів – відсутність ушкодження, 1 бал – від 1 до 3 невеликих виразок, 2 бали – більше 3 невеликих виразок, 3 бали – виразка значних розмірів і декілька невеликих виразок, 4 бали – декілька великих виразок, 5 балів – проривна виразка. Крім того, симптоми, що передують утворенню деструкції в шлунку та вказують на певні трофічні порушення слизової (набряк, гіперемія, ін'єкція судин, крововиливи), оцінювали у 0,5 бала. У кожній серії визначали % тварин із ушкодженнями слизової шлунка і кишечника.

Індекс виразки розраховували за формулою [31]:

$$IB = \frac{\text{ступінь} \cdots \text{виразки} \cdots \bullet \cdots \% \cdots \text{тварин} \cdots \text{з} \cdots \text{виразками}}{100} \quad (2.12)$$

Дослідження впливу капсул із сухим екстрактом фенхелю і ацетилсаліцилової кислоти на шлунок і кишечник тварин в умовах, викликаних етанолом виразок шлунка, були проведені на 50 білих щурах масою 170-190 г. Виразки слизової оболонки шлунка викликали внутрішньошлунковим уведенням 5 мл / кг абсолютного спирту тваринам, яких голодували протягом 24 год [31].

Протягом 14 діб внутрішньошлунково щурам вводили капсули із сухим екстрактом фенхелю в дозах 15 і 25 мг / кг і фільтр-пакет з екстрактом фенхелю в дозі 25 мг/кг, триразово й ацетилсаліцилову кислоту – в дозах

50 і 100 мг / кг, внутрішньошлунково одноразово. Макроскопічне дослідження шлунка і кишечника проводили через 14 діб.

Доза капсул і фільтр-паketу з екстрактом фенхелю визначена емпірично з урахуванням їх складу та за даними літератури; розрахована з використанням коефіцієнта видової стійкості Ю. Р. Риболовлева [67].

Вивчення місцевоподразливої дії екстракту з плодів фенхелю проведено на 16 кролях масою 2,8-3,0 кг, розподілених на дві групи по 8 тварин. Першій групі тварин вводили розчин водної суспензії екстракту фенхелю з капсул, а другій – з фільтр-паketу, стабілізований твіном-80, по 1-2 краплі в кон'юнктивальний мішок ока тварин протягом 5 діб. За тваринами спостерігали протягом 6 годин після закапування кон'юнктиви ока розчином капсули і фільтр-паketу з екстрактом фенхелю [33, 37]. Результати досліджень наведено у розділі 6.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою пакета статистичних програм Excel 2010 та Statistica 6.0. Нормальність розподілу даних (відповідність закону Гаусса) визначали та доводили за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Порівняння між групами проведено за t-критерієм Стьюдента з поправкою Бонферроні. Відмінності показників вважали статистично значущими за  $p < 0,05$  [2].

## Висновки до розділу 2

1. Наведено характеристику об'єктів дослідження: фенхелю звичайного плодів, екстракту сухого фенхелю звичайного плодів, фільтр-паketів з фенхелю звичайного плодами здрібненими, кропової води, твердих желатинових капсул з екстрактом сухим фенхелю звичайного плодів та використаних ДР.

2. Описано використані фізико-хімічні, фармакотехнологічні, фармакогностичні, біологічні методи досліджень. Викладено методики якісного та кількісного визначення БАР у модельних зразках: кроповій воді, настоях, фенхелю звичайного плодів екстракті сухому, твердих желатинових капсулах з екстрактом сухим фенхелю звичайного плодів.

## РОЗДІЛ 3

### КОМПЛЕКСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЛОДІВ ФЕНХЕЛЮ ЗВИЧАЙНОГО ТА КРОПОВОЇ ВОДИ

За статистичними даними, одними із найпоширеніших у мешканців України є захворювання ШКТ: запалення тонкого і товстого відділів кишківника (хронічний коліт і ентероколіт); дисбактеріоз кишківника (порушення мікрофлори), для лікування яких здавна широко застосовуються препарати на основі ЛРС [76, 95]. Фітотерапію (трав'яні чаї на основі кмину, ромашки, фенхелю, кропу, м'яти перцевої) традиційно використовують також з метою лікування метеоризму та кишкових кольок у новонароджених та дітей раннього віку. Одним із найбільш ефективних вважають фенхель, який володіє вітрогінною, спазмолітичною, заспокійливою дією, покращує процеси травлення, чинить м'який проносний ефект [9, 74, 76, 79].

Алергізація населення від синтетичних препаратів продовжує зростати, тому доцільним є збільшення на вітчизняному фармацевтичному ринку асортименту безпечних ЛП промислового та екстемпорального виготовлення у різних ЛФ і для різних вікових категорій споживачів.

Розроблення нових оригінальних препаратів, зокрема з ЛРС є актуальним завданням для практичної медицини та фармації. Для їх розроблення доцільно використовувати рослинні джерела, які широко розповсюджені на території України, мають достатню сировинну базу, низьку токсичність і неалергійність [8, 51, 81, 103, 132, 152].

#### 3.1 Аналіз асортименту препаратів, що застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах, на фармацевтичному ринку України

Ми дослідили асортимент ЛП і дієтичних продуктів, їх комплексність, агрегатний стан для застосування у лікуванні функціональних шлунково-кишкових розладів, на фармацевтичному ринку України станом на 01.01.2021 рік з метою визначення доцільності розроблення ЛП на основі ЛРС, зокрема, й для дітей [25, 41]. Результати досліджень наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

**Результати аналізу асортименту лікарських препаратів групи А03А Х та А03А Х13  
станом на 01.01.2021 р. (за даними Компендіуму 2020)**

Препарат	Лікарська форма	Склад	Виробник, країна	Застосування у дітей
1	2	3	4	5
Афлетин (Afletin)	Капсули м'які 125 мг, блістер у пачці, № 20	Симетикон, желатин, гліцерин	АТ «Київський вітамінний завод», Україна	Дітям віком від 12 років
Гастритол «Др. Кляйн» (Gastritol® «Dr. Klein»)	Краплі оральні, флакон з крапельницею 20, 50, 100 мл, № 1	Рідкі екстракти з: трави перстачу гусячого, коренів солодки і дягелю; трави кардобенедикту і полину гіркого (екстрагент етанол 40 %); квіток ромашки лікарської (екстрагент етанол 45 %); трави звіробою продірявленого (екстрагент етанол 50 %); калію гідроксид, кислота лимонна	Др. Густав Кляйн, Німеччина	Дітям від 7 років
Ентерокінд (Enterokind ®)	Розчин для перорального застосування, флакон 20 мл, № 1	Chamomilla D6, Cina D6, Colocynthis D6, Lac defloratum D6, Magnesium chloratum D6; гліцерин 85 %, вода очищена, ксиліт	Alpen Pharma AG, Німеччина	Дітям від народження
Еспумізан (Espumisan®)	Капсули м'які 40 мг, № 25, 50, 100	Симетикон, метилпарабен (Е 218), желатин, гліцерин (85 %), жовтий захід FCF (Е 110), хіноліновий жовтий (Е 104)	Menarini Group, Берлін-Хемі АГ, Німеччина	Дітям віком від 6 років
Еспумізан L (Espumisan®L)	Краплі оральні, емульсія 40 мг/мл, флакон 30 і 50 мл, № 1	Симетикон, поліетиленгліколю стеарат, гліцеролу моностеарат, карбомери, банановий ароматизатор, калію ацесульфам, сорбіту розчин, що не кристалізується (Е 420), натрію хлорид, натрію цитрат, натрію гідроксид, кислота сорбінова, вода очищена	Menarini Group, Берлін-Хемі АГ, Німеччина	Дітям віком до року

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5
Еспумізан Бебі (Espumisan® Baby)	Краплі оральні, емульсія 100 мг / мл флакон 30 і 50 мл з мірним стаканчи- ком, № 1	Симетикон, макроголу стеарат, гліцерол моно- стеарат, карбомери, ароматизатор із запахом ба- нана, калію ацесульфам, сорбіт рідкий, що не кристалізується (E 420), натрію хлорид, натрію цитрат, натрію гідроксид, кислота сорбінова, вода очищена	Menarini Group, Берлін-Хемі АГ, Німеччина	Дітям, також і немовлятам
Боботик (Bobotic)	Краплі оральні, емульсія 66,66 мг / мл флакон з пробкою-крапельницею і кришкою 30 мл, № 1	Симетикон, сахарин натрію, метилпарагідрок- сибензоат (E 218), пропілпарагідроксибензоат (E 216), натрію кармелоза, кислота лимонна мо- ногідрат, ароматизатор малиновий (етанол 96 %, спирт ізопропіловий, ароматичні речо- вини), вода очищена, кислота бензойна (E 210), кислота сорбінова (E 200)	АТ «Медана Фар- ма», Польща	Дітям віком до року
Гастрокінд (Gastrokind®)	Таблетки флакон, № 150	Arsenicum album D6, Croton tiglium D6, Okoubaka D4, Veratrum album D12; целюлоза мі- крокристалічна, тальк, магнію стеарат	Дойче Хомеопаті- Уніон ДХУ-Ар- цнайміттель ГмбХ & Ко. кг, Німеччина	Дітям віком від 1 року
Спаскупрель (Spascupreel ®)	Таблетки контейнер, № 50; розчин для ін'єкцій ампула 1,1 мл, № 5, 100	Aconitum napellus D6, Amanita muscaria D4; Ammonium bromatum D4, Atropinum sulfuricum D6, Citrullus colocynthis D4, Cuprum sulfuricum D6, Gelsemium sempervirens D6, Magnesium phosphoricum D6, Matricaria recutita D3, Passiflora incarnata D2, Veratrum album D6, (маг- нію стеарат; лактоза моногідрат – в таблетках); натрію хлорид, вода для ін'єкцій (для розчину)	Heel, Німеччина	Дітям віком від 12 років

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5
Дицетел (Dicetel®)	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 50 мг, № 20, 40	Пінаверію бромід; кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, тальк, магнію стеарат, крохмаль прежелатинізований, лактози моногідрат	Майлан Лабораторів САС, Франція/ Mylan Laboratories SAS, Франція	Не рекомендується дітям
Інфакол (Infacol ®)	Суспензія оральна 40 мг/мл, флакон 50, 75, 100 мл, № 1	Симетикон, сахарин натрію, гідроксипропілметилцелюлоза, ароматизатор апельсиновий, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), вода очищена	Пурна Фармасьютікалз НВ, Бельгія	Дітям віком до 1 року
Еспікол Бебі (Espicol Baby)	Краплі оральні 40 мг / мл, флакон 30 мл з піпеткою, № 1	Симетикон; олія кропу; фенхелева олія; цукор; метилпарагідроксибензоат (Е 218); пропілпарагідроксибензоат (Е 216); динатрію едетат; пропіленгліколь; карбопол 934 Р; сорбіту розчин, що не кристалізується; натрію гідроксид; вода очищена	Індоко Ремедіс Лімітед, Індія	Дітям, також і немовлятам
Іберогаст (Iberogast®)	Краплі оральні, флакон 50 мл, № 1	Екстракт рідкий зі: свіжої їберійки гіркої (екстрагент етанол 50 %); висушених коренів дягелю і солодки, квітів ромашки, плодів кмину і розто-ропші, листя меліси і м'яти перцевої, трави чистотілу (екстрагент етанол 30 %)	Штайгервальд Арц-наймігельверк ГмбХ, Німеччина	Дітям від 3 років
Колікід (Collickid®)	Суспензія оральна 40 мг / 1 мл, банка 30 мл, № 1; таблетки, вкриті оболонкою, 125 мг, № 30	Симетикон, полісорбат 80, карбомер, сахарин натрію, гліцерин, натрію бензоат (Е 211), смакова добавка м'ята перцева, смакова добавка солодкий ананас, натрію гідроксид, вода очищена	ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна	Дітям віком до 1 року



Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5
Колігаз-Здоров'я (Coligaz-Zdorovje)	Таблетки жувальні 125 мг, блістер у коробці, № 7, 14; капсули м'які 125 мг, блістер у коробці, № 30; таблетки, вкриті оболонкою 125 мг, блістер у коробці картонній, № 14; краплі оральні, емульсія 40 мг / мл, флакон 30 мл, № 1	Симетикон, глюкоза, кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, кислота стеаринова, кислота лимонна, моногідрат (E 330), маніт (E 421), хіноліновий жовтий (E 104), понсо 4R (E 124), ароматизатор «Червоний апельсин», що містить етанол, триацетилгліцерин (E 1518), апельсинову ефірну олію, натуральний екстракт апельсина, природні ароматичні сполуки (альдегіди та ефіри), бутилгідроксіанізол (E 320)	ТОВ ФК «Здоров'я», Україна	Дітям віком від 12 років
Ентероспазмил (Enterospasmyl)	Капсули, блістер, № 30	Флороглюцинолу дигідрат, симетикон; кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат, желатин, сірки діоксид (E 220), титану діоксид (E 171)	Альфасигма С.п.А., Італія	Дітям віком від 6 років
Кмину плоди (Carvi fructus)	Плоди 50 г, пачка з внутр. пакетом, № 1	Кмину плоди	ПрАТ «Ліктрави», Україна	Дітям віком від 6 місяців
Кропу пахучого плоди (Fructus anethi graveolentis)	Плоди 3 г фільтр-пакет, № 20; плоди 50 г, пачка з внутр. пакетом, № 1	Кропу плоди	ПрАТ ФФ «Віола», Україна	Дітям від 6 місяців
Кропу пахучого плоди (Fructus anethi graveolentis)	Плоди 50 г, пачка з внутр. пакетом, № 1	Кропу плоди	ПрАТ «Ліктрави», Україна	Дітям від 6 місяців

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5
Фенхелю плоди (Foeniculi fructus)	Плоди 50 г, пачка з внутр. пакетом, № 1	Фенхелю плоди	ПрАТ «Ліктрави», Україна	Дітям від 6 міся- ців
Куплатон (Cuplaton)	Крапли оральні 300 мг / мл, флакон 30 мл, № 1	Диметикон, кремнію діоксид колоїдний безвод- ний, кислота сорбінова, сахарин натрію, вода очищена, гліцерол моностеарат, поліоксіетилен 100 стеарат	Orion Corporation, Фінляндія	Для лікування кишкової кольки, пов'язаної з метеоризмом, у ді- тей від 0 місяців
Симетикон (Simeticone)	Крапли оральні 40 мг / мл, флакон 30 мл, № 1; таб- летки, вкриті оболонкою, 125 мг, блістер, № 14	Симетикон, натрію бензоат (Е 211), кислота бен- зойна (Е 210), сахарин натрію, поліетиленглі- колю стеарат, гліцеролу моностеарат, аромати- затор «Банан», вода очищена	ТОВ «ФФ Вер- текс», Україна	Дітям від дня на- родження

Отже, як видно з даних табл. 3.1, препарати групи А03А Х – Інші препарати для застосування у разі функціональних шлунково-кишкових розладів та А03А Х13 – Силікони представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку 31 позицією (деякі з них – різними дозуваннями), 8 країнами-виробниками, синтетичними та природними АФІ. Активні компоненти препаратів чинять протизапальну, антиоксидантну, жовчогінну, спазмолітичну, сечогінну і вітрогінну дію; підвищують секрецію шлункових залоз, регулюють моторику кишківника, зменшують біль у животі (зокрема й кишкові кольки). Найбільший сегмент ринку займають краплі оральні – 9 позицій, таблетки – 8 (дві з них – таблетки гомеопатичні), плоди і капсули – по 5, суспензія оральна – 2, розчин для перорального застосування та ін'єкційний розчин – по 1. Із них 17 ЛП містять симетикон, а один з них – симетикон у суміші з оліями фенхелю та кропу. 15 препаратів представлені українськими (з них 5 – плоди), 9 – німецькими, 2 – французькими, по 1 препарату – польським, бельгійським, індійським, фінським та італійським виробниками [95].

Таким чином, на українському фармацевтичному ринку для застосування у лікуванні функціональних шлунково-кишкових розладів зареєстровано препарати, які або не рекомендують дітям, або рекомендують – віком від 1, 6, 7 чи 12 років. Водночас, рекомендовані до застосування дітям, зокрема й немовлятам, еспумізан та боботик містять допоміжні речовини та консерванти, заборонені цій категорії споживачів.

З кожним роком обсяг реалізації та асортимент ДД на ринку України невинно збільшується. За даними літератури, в липні 2022 р. частка реалізації такої категорії товару «аптечного кошика» становила 5,4 % у натуральному вираженні. При цьому у липні 2020 р. цей показник був на рівні 4,3 % [1]. Із метою усунення розладу травлення, метеоризму та кишкових кольок, зокрема й у немовлят, знаходять широке застосування фіточаї з фенхелем з групи «Дітяче харчування»: Дієтичні добавки 8.1. Дієтичні добавки, що покращують процеси травлення і функціональний стан ШКТ, та 8.4. Дієтичні добавки, що підтримують моторно-евакуаторну функцію ШКТ [41]. Результати досліджень ДД на основі фенхелю наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

**Результати аналізу асортименту дієтичних добавок груп 8.1. Дієтичні добавки, що покращують процеси травлення і функціональний стан ШКТ та 8.4. Дієтичні добавки, що підтримують моторно-евакуаторну функцію ШКТ (за даними Компендіуму – 2020)**

Препарат	Лікарська форма	Склад	Виробник, країна	Застосування у дітей
1	2	3	4	5
«Бевівіта» чай з фенхелю (Bebivita tea fennel)	Чай, пакетик 1,5 г, № 20; 200 г, № 1; банка гранули 200,0 № 1	Екстракт фенхелю	Bebivita, Швейцарія	Дітям віком від 1 місяця
Чай з фенхелю (Tea fennel)	Чай, банка, гранули 200,0 № 1	Екстракт фенхелю 6,2 %, декстроза	НіРР, Німеччина	Дітям віком від 1 тижня життя
Фенхель (Fennel)	Насіння фенхелю 100 г, № 1	Насіння фенхелю	Голден-фарм, Україна	Дітям від 7 років
Фенхель (Fennel)	Насіння фенхелю 50 г, № 1	Насіння фенхелю	ПП Екватор, Україна	Дітям від 7 років
Фіточай «Мудрий Фенхель»	Чай, фільтр-пакет 1,5 г, № 20	Насіння фенхелю	ТВВ «Чиста флора», Україна	Дітям від 7 років
Фіточай «Фенхелю плоди»	Чай, пачка 50 г, № 1	Насіння фенхелю	ПрАТ «Віола», Україна	Дітям від 7 років
Фіточай № 52 «Фенхелю плоди»	Чай, фільтр-пакет 1,5 г, № 20 50 г, № 1	Насіння фенхелю	Фітопродукт, Україна	Дітям від 7 років
Фіточай «Карпатська оздоровниця»	Чай, фільтр-пакет 1,5 г № 20	Насіння фенхелю	Екопродукт	Дітям від 7 років
«Дитячий Фіточай Фенхель» Фарм Solution Pharm	Чай, фільтр-пакет 1,5 г № 20	Насіння фенхелю	Ключі Здоров'я, Україна	Дітям від 7 років

Продовження табл. 3.2

1	2	3	4	5
Фенхель (Fennel)	Чай, фільтр-пакет 1,5 г, № 20; 50 г № 1	Насіння фенхелю	ЗАТ «Ліктрави»	Дітям від 7 років
«Кроха» Фігочай дитячий з фенхелем	Чай, фільтр-пакет 1,5 г № 20	Насіння фенхелю	ТОВ Данко, Україна	Дітям віком від 6 місяців
«Кропова водичка» фігочай дитячий (Fitotea children's dill water)	Чай, фільтр-пакет 1,5 г, № 20; 50 г № 1	Насіння фенхелю	Ключі Здоров'я, Україна	Дітям віком від 7 місяців
Кропова вода (Dill water)	Розчин для перорального застосування 150 мл № 1	Олія кропу, анісу та м'яти, натрію гідрокарбонат, цукор, вода	VeerHeath Care LTD, Індія	Дітям віком від 1 місяця
Водичка від кольок (Gripe Water)	Розчин для перорального застосування 120 мл № 1	Екстракти фенхелю насіння та імбирю кореневищ; деіонізована вода, рослинний гліцерин, бікарбонат натрію, біофлавоноїдний екстракт з цитрусових, лимонна кислота, сорбат калію, натуральний ароматизатор	Mommy's Bliss, США	Застосовувати дітям віком від 2 тижнів

За даними табл. 3.2, що препарати групи «Дитяче харчування»: Дієтичні добавки 8.1. Дієтичні добавки, що покращують процеси травлення і функціональний стан ШКТ, 8.4. Дієтичні добавки, що підтримують моторно-евакуаторну функцію ШКТ дієтичних добавок на основі фенхелю представлені 16 позиціями: чай в фільтр-пакетах (з екстракту фенхелю) – 2, чай в банці (гранули з екстрактом фенхелю) – 2, насіння фенхелю у фільтр-пакетах (здрібнене) – 7, насіння фенхелю у пачці – 3, розчин для перорального застосування (багатокомпонентний з рослинними оліями) – 1, розчин для перорального застосування (двокомпонентний з екстрактами фенхелю та імбиру) – 1. Із них українські виробники (12 ДД) випускають лише насіння в пачках або здрібнене у фільтр-пакетах, а іноземні (по 1 препарату): Швейцарія, Німеччина, Індія і США – екстракти, гранули та розчини для перорального застосування [41, 95].

Таким чином, за результатами досліджень, актуальним є розроблення вітчизняних оригінальних ЛП на основі фенхелю звичайного плодів та екстракту з них для застосування у лікуванні функціональних шлунково-кишкових розладів.

### 3.2 Кропова вода в екстемпоральній рецептурі та різні підходи до технології

Сучасний український фармацевтичний ринок відзначається постійним зростанням асортименту готових ЛП як вітчизняного, так і закордонного виробництва. При цьому багато ліків через високу вартість, значну кількість допоміжних речовин, складність у регулюванні дозування тощо не дозволяє повною мірою оптимізувати терапію. Водночас застосування більш персоналізованих та доступних за ціною екстемпоральних ЛЗ скорочується. За інформацією Міжнародної фармацевтичної федерації, практика виготовлення ліків в умовах аптеки поширена у США, Німеччині, Польщі, Чехії та інших країнах

Європи, що дозволяє знаходити індивідуальний підхід до кожного пацієнта-відвідувача та раціонально комбінувати лікарські речовини [131].

Широка терапевтична дія, багатий хімічний склад препаратів із рослин, мінімальні побічні ефекти не залишилися поза увагою педіатрів. На початковій стадії захворювання у дітей рослинні ліки можуть виявитися більш доцільними засобами лікування через їхню легку дію і нешкідливість. У розпал захворювання вони важливі для підтримки захисних сил організму, посилення ефективності інших ліків чи зменшення їхньої побічної дії. Під час реабілітації дітей і підлітків із хронічною патологією рослинні засоби залишаються незамінними як підтримувальна терапія. Важливе значення для організму дитини чи підлітка має використання рослинних засобів, зокрема, для відпочинку, загартовування, косметичного догляду за тілом. Для науково обґрунтованого і раціонального застосування рослинних засобів педіатрам і працівникам аптек необхідні знання про наявність і кількість активних речовин, а також фармакологічні властивості лікарських рослин, що входять до складу засобу [43].

### 3.2.1 Ретроспективний аналіз застосування кропової води у фармації

Кропова вода, як засіб від метеоризму, застосовується вже кілька століть. У 1851 році в Англії вперше стали продавати готову кропову воду в аптеках, рецептуру якої розробив фармацевт Вільям Вудворд і випускав краплі під назвою «Gripe Water» (вода від кольок). У вихідному варіанті до складу кропової води входили: 3,5 % алкоголю, вода, цукор, сода та олія фенхелю.

Ми провели також ретроспективний аналіз застосування кропової води у фармації протягом майже століття. Проаналізували фармакопеї II, V, VI, VII, VIII, IX, X видань [16-21]. Результати проведених досліджень бібліосемантичного аналізу фармакопей різних видань щодо складу та співвідношення інгредієнтів кропової води, особливостей технології та аналізу наведено у табл. 3.3.

Склад кропової води (*Aqua Foeniculi*)

Склад	Технологія	Опис	Випробування
<i>За ГФ II вид. (1871 р.)</i>			
R. <i>Olei Feniculi scrupulorum duos, Aquae destillate tepidae libras decem.</i>	Кріпна* олія сильно збовтується з теплою, перегнаною водою, після вистигання кріпна вода проціджується крізь пропускний папір	–	–
<i>За ГФ V вид. (1902 р.)</i>			
<i>Fructuum Feniculi contusorum 1 ч. Aquae communis sufficientem quantitatem</i>	З однієї частини плодів кропу повинно отримуватись не більше тридцяти частин кріпної води	Мутнувата, кріпного запаху і смаку	–
<i>За ГФ VI вид. (1924 р.)</i>			
Олії кропу 1 ч. Чистого тальку 10 ч. Води 60-70 °С 1500 ч.	Олію кропу, попередньо ретельно розтерту з чистим тальком, сильно збовтують з теплою водою. Після вистигання фільтрують	Прозора, своєрідного ароматного запаху, спочатку солодкуватого, згодом гіркуватого смаку. Має нейтральну реакцію	Не має давати реакції на солі важких металів. При 10 см <sup>3</sup> кріпної води і прокалюванні не має бути вагомого залишку
<i>За ГФ VII вид. (1937 р.)</i>			
Олії кропу 1 ч. Чистого тальку 10 ч. Води 60-70 °С 1500 ч.	Олію кропу, попередньо ретельно розтерту з чистим тальком, сильно збовтують з теплою водою. Після вистигання фільтрують	Прозора, своєрідного ароматного запаху, спочатку солодкуватого, згодом гіркуватого смаку. Має нейтральну реакцію	Не має давати реакції на солі важких металів. При 10 см <sup>3</sup> кріпної води і прожарюванні не має бути вагомого залишку
<i>За ГФ VIII вид. (1952 р.)</i>			
Олії кропу 1 ч. Чистого тальку 10 ч. Води, підігрітої до 50-60 °С 1000 ч.	Олію кропу розтирають з тальком, суміш переносять у склянку з теплою водою і збовтують протягом 15 хв. Після вистигання рідину фільтрують	Прозора або злегка мутнувата рідина, без кольору, своєрідного ароматного запаху, солодкуватого, а згодом гіркуватого смаку, нейтральної реакції	10 мл препарату не мають давати реакції на важкі метали. 20 мл препарату випаровують і залишок прожарюють. Залишок не має перевищувати 0,005 %
Зберігання. Кропову воду заготовляють на нетривалий термін і зберігають у прохолодному місці в добре закупорених склянках			

Примітка. \* – у таблиці збережено оригінальність тексту.



Як видно із даних табл. 3.3, у ГФ VIII вид. кропова вода описується востаннє, до IX, X, XI та ДФ України її не внесено.

### 3.2.2 Кропова вода: різні підходи до комплексної технології

Враховуючи різні підходи до виготовлення кропової води в аптечних умовах, ми вирішили визначити раціональну технологію шляхом порівняння параметрів виготовлення, описаних у різних фармакопеях та Настанові «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» [11]. З цією метою виготовили модельні зразки кропової води на основі плодів та ефірної олії за різними технологіями та проаналізували їх. Результати досліджень наведено у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

#### Склад, технологія та результати досліджень модельних зразків кропової води

Рецептура	Технологія	Опис
1	2	3
Fructuum Foeniculi 1 ч. Aquae purificatae 10 ч. (Настанова «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек»)	1 ч. плодів фенхелю заливають 10 ч. води очищеної, настоюють на водяній бані протягом 15 хв, проціджують після повного охолодження	Рідина свігло-коричневого кольору, з легкою опалесценцією, має запах анетолу, без смаку
Fructuum Foeniculi 1 ч. Aquae purificatae 30 ч. (За ГФ V вид.)	1 ч. плодів фенхелю заливають 30 ч. води очищеної, настоюють на водяній бані протягом 15 хв, проціджують після повного охолодження	
Olei Foeniculi 1 ч. Aquae purificatae 1500 ч. (За ГФ II вид.)	Олію фенхелю ретельно сильно збовтують з теплою (60-70 °С) водою до вистигання, фільтрують крізь паперовий фільтр	Рідина з легкою опалесценцією і вираженим запахом анетолу, безбарвна, без смаку
Olei Foeniculi 1 ч. Talci 10 ч. Aquae purificatae 1500 ч.	Олію фенхелю ретельно розтирають з тальком, сильно збовтують з теплою (60-70 °С) водою до вистигання, фільтрують крізь паперовий фільтр	

## Продовження табл. 3.4

1	2	3
Olei Foeniculi 1 ч. Talcі 10 ч. Aquae purificatae 1500 ч.	Олію фенхелю ретельно розтирають з тальком, сильно збовтують з теплою (60-70 °С) водою протягом 1 хв. Після вистигання фільтрують крізь паперовий фільтр	
Olei Foeniculi 1 ч. Talcі 10 ч. Aquae purificatae 1500 ч.	Олію фенхелю ретельно розтирають з тальком, сильно збовтують з теплою (60-70 °С) водою протягом 5 хв. Після вистигання фільтрують крізь паперовий фільтр	
Olei Foeniculi 1 ч. Talcі 10 ч. Aquae purificatae 1500 ч. (За ГФ VIII вид.)	Олію фенхелю ретельно розтирають з тальком, сильно збовтують з теплою (50-60 °С) водою протягом 15 хв. Після вистигання фільтрують крізь паперовий фільтр	
Фенхелю олія ефірна	Отримана методом перегонки водяною парою	Прозора жовтувата рідина зі своєрідним запахом анетолу

Виготовлені модельні зразки кропової води аналізували за фізико-хімічними показниками та кількісним визначенням вмісту ефірної олії. З метою визначення найбільш рівномірного розподілу (гомогенності) крапель олії в дисперсійному середовищі ми зробили їх мікросвітлини (рис. 3.1).

Як видно з рис. 3.1, у зразків № 4, 5, 7 спостерігається більш рівномірний розподіл включень олії фенхелю, її краплі значно дрібніші порівняно зі зразком № 2, де отримували кропову воду без додавання тальку. На мікросвітлинах № 1 і 2 (кропова вода отримана шляхом настоювання плодів фенхелю з водою очищеною на водяній бані) спостерігається присутність нерозчинних речовин, які потрапили в настій після проціджування.

Тобто можна зробити висновок про доцільність використання тальку в технології кропової води.

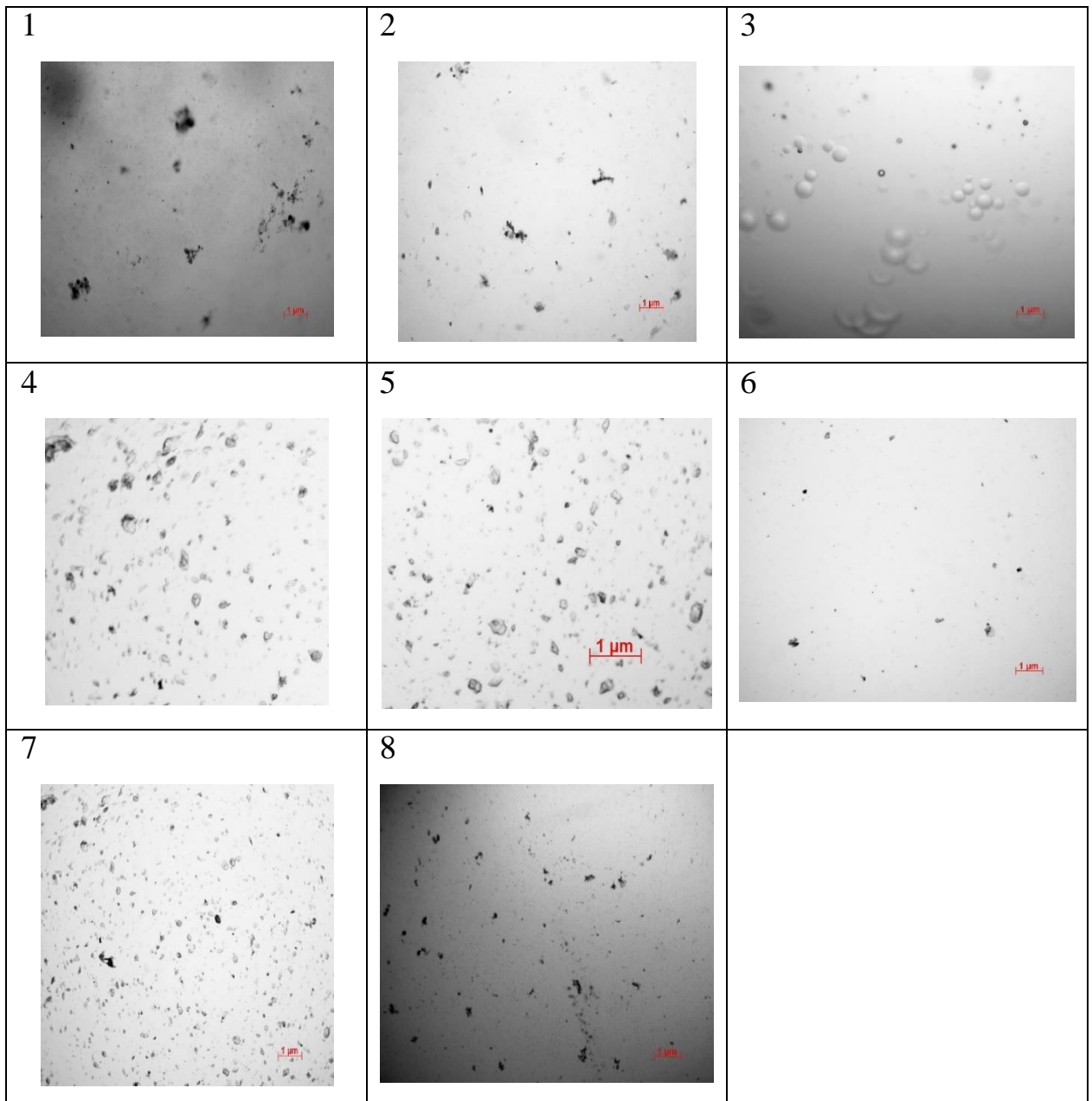


Рис. 3.1 Мікросвітлини модельних зразків кропової води, отриманих за різною технологією

Далі провели кількісне визначення вмісту ефірної олії в отриманих модельних зразках кропової води методом прямого алкаліметричного титрування 0,01 моль / л розчином натрію гідроксиду в присутності індикаторів метиленового синього та фенолфталеїну [11], протягом 35 днів (з кроком 5 днів). Модельні зразки кропової води зберігалися за температури 15-25 °С (табл. 3.5).

**Результати кількісного визначення ефірної олії у  
модельних зразках кропової води**

Зразок	Кількісне визначення ефірної олії, %						
	Свіжовиготовлені	10 діб	15діб	20 діб	25 діб	30 діб	35 діб
1	Темний колір розчину перешкоджає фіксації індикатора кінцевої точки титрування	Дослідження не проводились					
2	0,017 (розчин розбавили у 10 разів)	0,016 ± 0,0002	0,011 ± 0,0001	0,017 ± 0,0001	0,017 ± 0,0002	0,016 ± 0,0001	0,016 ± 0,0002
3	0,006	0,006 ± 0,0001	0,006 ± 0,0001	0,006 ± 0,0002	0,006 ± 0,0001	0,006 ± 0,0002	0,006 ± 0,0001
4	0,014	0,014 ± 0,0002	0,014 ± 0,0003	0,014 ± 0,0002	0,014 ± 0,0003	0,014 ± 0,0003	0,014 ± 0,0002
5	0,017	0,017 ± 0,0002	0,017 ± 0,0002	0,017 ± 0,0002	0,016 ± 0,0001	0,017 ± 0,0002	0,016 ± 0,0001
6	0,016	0,016 ± 0,0001	0,016 ± 0,0003	0,016 ± 0,0002	0,016 ± 0,0001	0,016 ± 0,0002	0,016 ± 0,0002
7	0,014	0,014 ± 0,0002	0,014 ± 0,0001	0,014 ± 0,0002	0,014 ± 0,0001	0,014 ± 0,0002	0,013 ± 0,0002
8	0,005	0,005 ± 0,0007	0,005 ± 0,0006	0,005 ± 0,0006	0,005 ± 0,0007	0,005 ± 0,0006	0,005 ± 0,0007

Як видно з даних табл. 3.5, протягом 35 діб (термін дослідження) зразки кропової води № 2-8, отримані без тальку та з додаванням тальку, зберігали свою стабільність за кількісним вмістом ефірної олії.

З метою розширення асортименту препаратів на основі рослинної сировини, подальша робота полягала у фармакотехнологічних, фізико-хімічних та фармакогностичних властивостей фенхелю звичайного плодів.

### 3.3 Дослідження фармакотехнологічних, фізико-хімічних та фармакогностичних властивостей фенхелю звичайного плодів

Лікарська рослинна сировина (культивована та дикоросла) є джерелом низки БАР, здатних позитивно впливати на діяльність окремих систем і стан організму людини в цілому. Крім того, рослини є перспективними сировинними ресурсами за раціональним та економічним показниками. Вивчення хімічного складу рослин та оптимізація вилучення з них у процесі виробництва ЛП максимальної кількості БАР дозволить збагати фармацевтичний ринок вітамінами, антиоксидантними та фенольними сполуками, мінеральними речовинами, сполуками з антимікробною, протизапальною, загальнозміцнювальною, ранозагоювальною тощо активністю [42, 71, 103].

Фенхель звичайний (*Foeniculum vulgare*) вже протягом тривалого часу використовується у народній і традиційній медицині для лікування різноманітних захворювань завдяки діючим речовинам, які містяться в його насінні: велика кількість ефірної олії, яка на 60 % складається з анетолу, вітаміни груп С, В, Е, К, рутин, каротин, мінеральні речовини тощо. Його вважають потужним протизапальним, вітрогінним, секретолітичним, спазмолітичним, протимікробним, діуретичним засобом. Також фенхель у складі комплексної терапії позитивно впливає на мінеральну щільність кісток жінок у період постменопаузи й у разі остеопорозу, відіграє важливу роль у зниженні ризику розвитку колоректального раку та сприяє уповільненню росту пухлинних клітин у разі раку молочних залоз, пригнічує апетит тощо [128, 131, 138, 140, 144].

Враховуючи потужну багатоаспектну фармакотерапевтичну дію фенхелю звичайного, його достатню сировинну базу, зокрема і в Україні [52, 56, 82, 186], водночас відсутність цілої низки технологічних характеристик, які б оптимізували технологічний процес отримання ЛП на його основі, ми провели дослідження плодів цілих та подрібнених.

Розроблення технології виготовлення фітопрепаратів, зокрема й ефективність екстракції, вимагає підходу до вивчення індивідуальних технологічних

властивостей ЛРС (ступеня здрібненості, насипної густини до та після усадки, об'ємної та питомої мас, втрати в масі під час висушування, коефіцієнтів поглинання та набухання, кута природного укосу, коефіцієнтів вимивання та дифузії речовин усередині сировини, пористості, нарізності, вільного об'єму шару сировини), природи екстрагенту, методів та умов проведення процесу екстрагування тощо [184].

З метою зробити більш ефективним процес екстрагування, прогнозування і нормування якості етанольних та водних витяжок, ми провели визначення низки технологічних показників фенхелю звичайного плодів.

Першою стадією переробки сировини є подрібнення (один із основних факторів, які характеризують процес екстракції БАР). Подрібнення плодів фенхелю звичайного проводили з використанням електричного шнекового подрібнювача протягом 1 хв. Головним завданням під час подрібнення сировини можна вважати руйнування її структури до оптимального розміру.

Гранулометричний склад є кількісною характеристикою фракційності полідисперсної суміші подрібненої ЛРС, який оцінюється ситовим аналізом. Результати досліджень наведено у табл. 3.6.

Таблиця 3.6

### Фракційний склад здрібнених плодів фенхелю звичайного

Номінальний розмір отворів сита, мкм	Середній розмір частинок на ситі ( $d_i$ ), мкм	Ситовий аналіз сировини			
		$\Gamma$	$\Delta g_i, \%$	сумарний залишок, %	прохід крізь сито, %
8000					
5600	6800	3,41	1,70	1,70	98,30
2800	4200	5,68	2,84	4,54	95,46
2000	2400	38,36	19,18	23,72	76,28
1000	1500	56,15	28,07	51,79	48,21
500	750	49,18	24,59	76,38	23,62
250	375	26,73	13,36	89,74	10,26
125	188	14,05	7,02	96,76	3,24
Піддон	Менше 125	6,43	3,21	99,97	0,03

Як видно із даних табл. 3.6, здрібнені фенхелю звичайного плоди мають полідисперсний склад, у якому переважає фракція з розмірами частинок від 2400 до 750 мкм, що сумарно становить понад 70 %. Частинки з розміром менше 200 мкм складають до 10 % від загальної маси сировини. Проведені розрахунки дозволили визначити середньозважений розмір частинок всієї суміші здрібненої сировини, який дорівнює 630 мкм.

Оскільки технологія виготовлення препаратів на основі ЛРС вимагає індивідуального підходу, ми вивчили низку технологічних властивостей плодів фенхелю звичайного. Результати досліджень наведено у табл. 3.7.

Таблиця 3.7

**Результати визначення насипної густини і насипного об'єму здрібнених фенхелю звичайного плодів (n = 5)**

Параметри досліджень	Одиниці вимірювання	Результати досліджень
Насипний об'єм до усадки, $V_0$	мл	122,00 ± 0,04
Насипний об'єм після усадки, $V_{10}$	мл	113,50 ± 0,03
Насипний об'єм після усадки, $V_{500}$	мл	107,00 ± 0,04
Насипний об'єм після усадки, $V_{1250}$	мл	101,00 ± 0,02
Здатність до усадки, $V_0 - V_{1250}$	мл	21,00
Насипна густина до усадки, $m / V_0$	г / мл	0,189 ± 0,04
Насипна густина після усадки, $m / V_{1250}$	г / мл	0,205 ± 0,03

За результатами табл. 3.7, насипний об'єм фенхелю плодів після усадки зменшився на 17,2 % (з 122 до 101 мл), насипна густина після усадки зростає з 0,189 до 0,205 г / мл.

Визначення показника набухання ( $K_n$ ) проводили відповідно до вимог ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.8.4 [24] і обчислювали за формулою (3.1).

$$K_n = (V_1 - V_2) : a, \quad (3.1)$$

де  $V_1$  – об'єм водної витяжки, який необхідно отримати, мл;

$V_2$  – об'єм водної витяжки, отриманий в експерименті, мл;

$a$  – наважка плодів фенхелю, г.

Проводили три випробування. Середнє значення коефіцієнта набухання фенхелю звичайного плодів після 8 год настоювання становить 3,0 (табл. 3.8).

Коефіцієнт поглинання (Кп) визначали шляхом екстрагування фенхелю звичайного плодів етанолом 96 % протягом 4, 6 та 8 год. Результати середнього значення 5 випробувань коефіцієнта поглинання фенхелю звичайного плодів наведено у табл. 3.8.

Визначення вологості (втрата в масі під час висушування) сировини проводили відповідно до вимог ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.2.32 [24] (табл. 3.8).

Показник загальної золи визначали за методикою ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.4.16 [24] (табл. 3.8).

Екстрактивні речовини фенхелю звичайного плодів визначали за ДФУ [24] (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

**Результати визначення технологічних властивостей фенхелю звичайного плодів (n = 5)**

Параметри досліджень	Одиниці вимірювання	Результати досліджень
Вологість	%	7,89 ± 0,23
Коефіцієнт набухання (Кн) в етанолі (95 %) P	–	3,00 ± 0,12
Коефіцієнт набухання (Кн) у воді P	–	3,00 ± 0,02
Коефіцієнт поглинання (Кп) в етанолі (95 %) P	–	1,60 ± 0,08
Коефіцієнт поглинання (Кп) у воді P	–	1,50 ± 0,01
Зола загальна	%	8,75 ± 0,14
Екстрактивні речовини (подрібнених плодів)	%	31,0 ± 0,32
Екстрактивні речовини (цілих плодів)	%	15,4 ± 0,21
Плинність	с / 100 г	14,17 ± 0,25
Кут природного укосу	–	39,0 ± 0,5

Далі дослідили та розрахували об'єм, який буде займати ЛРС у перколяторі після набухання та об'єми екстрагенту, що залишається в шроті після зливання екстракту і необхідний для отримання відповідної кількості витяжки до визначеного співвідношення сировина : готовий продукт.



У процесі дослідження використали лабораторний перколятор об'ємом 1,9 дм<sup>3</sup>, діаметром 90 мм та висотою 300 мм. Маса рослинної сировини, завантаженої у перколятор, становила 0,3 кг.

Об'єм, який буде займати суха рослинна сировина у перколяторі, визначали за формулою (3.2):

$$V_{\text{сир.перк.}} = M / \rho_{\text{насіпна}}, \quad (3.2)$$

де  $V_{\text{сир.перк.}}$  – об'єм, який буде займати сировина в перколяторі після набухання, мл;

$M$  – маса завантаженої сировини в перколяторі, г;

$\rho_{\text{насіпна}}$  – насипна густина сировини, г / мл;

$$V_{\text{сир.перк.}} = 0,3 / 0,205 = 1,46 \text{ л.}$$

Таким чином, досліджувана сировина займе 80 % від загального об'єму перколятора.

Заповнення перколятора екстрагентом передбачає отримання дзеркала над сировиною, висота якого має бути не менше 50 мм. Тому у розрахунку загальної кількості екстрагенту, окрім об'ємів, які поглинаються сировиною та витрачаються на її змочування, треба враховувати об'єм для отримання дзеркала. Для розрахунку використовували формулу визначення площі циліндра:

$$V_{\text{дзеркала}} = \pi \cdot r^2 \cdot h, \quad (3.3)$$

де  $V$  – об'єм екстрагенту для отримання дзеркала висотою 50 мм;

$r$  – радіус перколятора;

$h$  – висота дзеркала над шаром сировини.

Об'єм екстрагенту над сировиною становить:

$$V_{\text{дзеркала}} = 3,14 \cdot 45^2 \cdot 50 = 0,32 \text{ л}$$

Об'єм екстрагенту, що залишається в шроті після зливання екстракту, обчислювали за формулою (3.4):

$$V_{\text{екс.шр.}} = M \cdot K_{\text{п}}, \quad (3.4)$$

де  $V_{\text{екс. шр.}}$  – об'єм екстрагенту, що залишається в шроті після зливання екстракту, мл;

$M$  – маса завантаженої в перколятор сировини, г;

$K_{\text{п}}$  – коефіцієнт поглинання сировини.

$$V_{\text{екс.шр.}} = 0,3 \cdot 1,6 = 0,48 \text{ л.}$$

Визначений об'єм, що поглинається сировиною, не впливає на розрахунок кількості екстрагенту потрібного для заповнення перколятора, оскільки коефіцієнт поглинання інтегровано в показник набухання сировини.

Загальний об'єм екстрагенту становить:

$$V_{\text{екстр.}} = M \cdot K_{\text{н}} + V_{\text{дзеркала}} = 0,3 \cdot 3,0 + 0,32 = 1,22 \text{ л}$$

Зведені результати розрахунків технологічних параметрів для проведення процесу екстрагування фенхелю звичайного плодів наведено у табл. 3.9.

Таблиця 3.9

### Результати розрахунків оптимального співвідношення фенхелю звичайного плодів та екстрагенту

Екстрагент	Маса сировини (M)	Насипна густина сировини після усадки ( $\rho_{\text{нашипна}}$ )	$K_{\text{н}}$	Необхідна мінімальна кількість екстрагенту (V)	Співвідношення сировина : екстрагент
Етанол 95 %	0,3 кг	0,205 г / см <sup>3</sup>	3,0	1,22 л	1 : 4

Розраховане співвідношення сировина : екстрагент, як 1 : 4, є технологічним показником і під час виробництва екстракту може бути збільшене відповідно до рецептури пропису.

Отже, встановлені показники є якісними параметрами технології і дозволяють контролювати та оцінювати технологічні параметри ЛРС фенхелю звичайного плодів, необхідні для процесу виготовлення фітосубстанцій і на їх основі ЛП у різних лікарських формах.

### Висновки до розділу 3

1. Препарати групи А03А Х — Інші препарати для застосування у разі функціональних шлунково-кишкових розладів та А03А Х13 Силікони представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку 31 позицією (деякі з них – у різних дозуваннях), 8 країнами-виробниками, синтетичними та природними АФІ. Найбільший сегмент ринку займають краплі оральні – 9 позицій, 8 – таблетки (дві з них – таблетки гомеопатичні), по 5 – плоди і капсули, 2 – суспензія оральна, по 1 – розчин для перорального застосування та ін'єкційний розчин. Серед них 17 ЛП містять симетикон, а один – симетикон у суміші з оліями фенхелю та кропу. 15 препаратів представлені українськими (з них 5 – плоди), 9 – німецькими, 2 – французькими, по 1 препарату – польським, бельгійським, індійським, фінським та італійським виробниками.

2. Фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження кропової води, отриманої за різними технологіями, показують, що додавання тальку сприяє більш рівномірному розподілу ефірної олії фенхелю, а її краплі значно дрібніші. Визначення вмісту ефірної олії в отриманих модельних зразках кропової води методом прямого алкаліметричного титрування довели, що технологічні прийоми не впливають на її кількісний вміст (від  $0,006 \pm 0,0002$  до  $0,017 \pm 0,0002$  %).

3. Експериментально досліджено технологічні властивості ЛРС – фенхелю звичайного плодів: екстрактивні речовини цілих ( $15,4 \pm 0,21$ ) і подрібнених ( $31,0 \pm 0,32$ ) плодів, ступеня подрібнення та фракційного складу (фракції з розмірами частинок від 2400 до 750 мкм сумарно становлять понад 70 %; частинки з розміром менше 200 мкм складають менше 10 % від загальної маси сировини. Середньозважений розмір частинок всієї суміші здрібненої сировини становить 630 мкм, вологості ( $7,89 \pm 0,23$ ) %, коефіцієнти поглинання у воді очищеній ( $1,50 \pm 0,01$ ) та в етанолі 95 % ( $1,60 \pm 0,01$ ), набухання у воді очищеній ( $3,00 \pm 0,02$ ) та в етанолі 95 % ( $3,00 \pm 0,12$ ), насипний об'єм – до ( $122,00 \pm 0,04$ ) мл і після ( $101,00 \pm 0,02$ )мл усадки ЛРС та насипна густина –

до  $(0,189 \pm 0,04)$  г / мл і після  $(0,205 \pm 0,03)$  г / мл усадки ЛРС, загальна зола  $(8,75 \pm 0,14)$  %, плинність  $(14,17 \pm 0,25)$  с / 100,0, кут природного укусу –  $39,00 \pm 0,5$ .

4. Досліджено та розраховано оптимальне співвідношення сировина : екстрагент (1 : 4) для забезпечення процесу екстрагування фенхелю звичайного плодів: маса сировини – 0,3 кг; насипна густина сировини після усадки –  $0,205$  г / см<sup>3</sup>; необхідна мінімальна кількість екстрагенту (етанол 95 %) – 1,21 л.

*Результати експериментальних досліджень розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Филипюк О. М., Шмалько О. О., Вишнеvsька Л. І. Аналіз асортименту препаратів, що застосовуються для лікування функціональних шлунково-кишкових розладів, на фармацевтичному ринку України. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. № 3. С. 70-78. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.21.238>.

2. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskya L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. *PharmacologyOnline*. Vol. 3. 2021. P. 1256–1264.

3. Филипюк О. М., Вишнеvsька Л. І. Дослідження деяких фармакотехнологічних, фізико-хімічних та фармакогностичних властивостей фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare*) плодів. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 4. С. 84–91. DOI: 10.32352/0367-3057.4.22.09.

4. Филипюк О. М., Вишнеvsька Л. І. Щодо аналізу асортименту лікарських препаратів для застосування при шлунково-кишкових розладах. *Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності: проблеми та перспективи*: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Рівне, 12-13 жовт. 2021 р. Рівне, 2021. С. 329–330.

## РОЗДІЛ 4

### ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБЛЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ З ФЕНХЕЛЮ ПЛОДІВ У ФІЛЬТР-ПАКЕТАХ

Багатонаправленість дії лікарських рослинних препаратів розширює показання для їх використання, зокрема й у педіатричній та геріатричній практиці. Науково обґрунтовані магістральні прописи на ЛФ з фітопрепаратами свідчать про індивідуальний і всебічний підхід до кожного пацієнта, проведення прицільної патогенетичної й етіологічної терапії. Серед рослинних ЛФ широко використовуються рецептури різноманітних настоїв, відварів, соків, екстрактів, сиропів із рослинної сировини, а також приготованих на їх основі пероральних, назальних, стоматологічних, дерматологічних, ректальних та інших ЛП [3, 86, 88].

Для світового фармацевтичного ринку характерна тенденція до зростання споживання ЛЗ і ДД рослинного походження, що містять різні групи фармакологічно активних речовин [89]. Асортимент препаратів із ЛРС складається із фасованої сировини у пачках і більш складних ЛФ. Наприклад, збори та чаї з різним ступенем подрібненості у фільтр-пакетах, що використовуються у вигляді водних витяжок. Крім того, на фармацевтичному ринку присутні екстракти, настойки, таблетки, гранули, супозиторії, мазі тощо. Водночас збільшується кількість ЛЗ комплексної дії, що можна одержувати з одного виду ЛРС.

Одним із основних етапів отримання лікарського препарату є максимальне вилучення БАР шляхом екстракції відповідним екстрагентом, також допоміжні речовини та їх комбінації, технологічні прийоми, обладнання, на якому відбуваються процеси отримання лікарського препарату чи субстанцій, стандартизованість безпосередньо субстанцій, стабільність у процесі зберігання [63, 71, 90].

#### 4.1 Вивчення впливу фармацевтичних факторів на якість водних витяжок фенхелю звичайного плодів

Уже протягом тривалого часу на фармацевтичному ринку, також і на вітчизняному, здрібнена до розмірів порошку ЛРС представлена, серед інших видів упаковань, й у фільтр-пакетах, які є одноразовим дозованим упакуванням. До будь-якого упакування висувають такі основні вимоги: безпека – шкідливі речовини, які містяться в упаковці, не можуть перейти у товар; екологічність – у разі використання та утилізації не повинно завдавати суттєвої шкоди довкіллю; надійність – здатність зберігати механічні властивості та / або герметичність упродовж тривалого часу; сумісність – здатність не змінювати споживчі властивості упакованих товарів; економічна ефективність упакування визначається його вартістю, що залежить від застосовуваних матеріалів, а також від цін експлуатації й утилізації. Проблеми упаковки останнім часом все більше привертають увагу громадськості у провідних країнах світу (висока вартість; забруднення навколишнього середовища (близько 40 % усіх твердих відходів у США становить викинуте упакування; в Україні ця цифра становить близько 20 %); використання дефіцитних ресурсів (часто виготовляється із матеріалів, в яких відчувається нестача, з необґрунтованою витратою енергоресурсів в умовах постійного зростання їх вартості) [30, 77].

Продукція у фільтр-пакетах має певну зручність під час використання – не потрібне нагрівання водних витяжок на водяній бані (достатньо залити окропом і дати настоятись кілька хвилин), можна точніше дотримуватись дози препарату тощо [15]. На вітчизняному фармацевтичному ринку у пачках та фільтр-пакетах є оману кореневища та корені, шипшини плоди, м'яти перцевої листя, пижма квіти, фенхелю плоди, кропиви листя, материнки трава, лепехи кореневища, золототисячника трава, деревію трава, ромашки квітки, полину гіркого трава, валеріани кореневища з коренями, звіробою трава, меліси листя, календули квітки, чистотілу трава та ін. За результатами опитувань, використанню ЛРС у фільтр-пакетах надають перевагу понад 50 % споживачів [85].

У нормативній документації, що регламентує виготовлення водних витяжок (фармакопея, накази, настанови), відсутні будь-які вказівки щодо використання для ЛРС будь-якого упаковки, а ДФ України (вид. 1, доп. 2) у статті «Лікарські рослинні чаї» (*Plantae ad ptisanam*) вказує, що «лікарські рослинні чаї звичайно поставляють «in bulk» або в пакетиках», і до них висувається вимога однорідності маси, однак у ній немає жодної інформації щодо такого виду упаковки, як фільтр-пакети та нормованого ступеня подрібнення ЛРС для них. За ДФУ, фіточаї належать до групи ДД, тобто парафармацевтиків – БАД до їжі, що рекомендуються для зміцнення здоров'я й профілактики різних захворювань, але не лікування [23, 24]. Однак одна й та сама ЛРС часто може бути складовою ЛП як АФІ (тобто стандартизована) та фіточаю як парафармацевтик.

Тому питання стандартизації та контролю якості водних витяжок, отриманих шляхом настоювання фіточаїв у фільтр-пакетах, залишається актуальним для вивчення.

#### 4.1.1 Вивчення впливу ступеня подрібнення і типу упаковки на якість водних витяжок фенхелю звичайного плодів

Основною стадією виробництва фітопрепаратів є екстрагування рослинної сировини, обумовлене загальними законами масопередачі, властивостями рослинної клітини і фізико-хімічною спорідненістю екстрагенту й екстрагованих речовин. Цей процес має складний фізико-хімічний характер (включає діаліз, десорбцію, розчинення й дифузю, що перебігають довільно й одночасно як один загальний процес), пов'язаний із поверхневими явищами через взаємодію молекул екстрагенту з молекулами клітинних структур ЛРС та різну тривалість через клітинну будову тканин органічної сировини (вихідною сировиною для більшості препаратів служать висушені частини рослин, у яких діючі речовини перебувають у вигляді сухих конгломератів, адсорбованих на стінках клітини й у порах) [63].

До факторів, які впливають на вихід БАП в екстрагент до моменту досягнення рівноважного стану в системі, належать ступінь подрібненості ЛРС,

температура у процесі екстрагування, гідродинамічні умови тощо. Зменшення розміру частинок може як підвищити ефективність екстракції за рахунок збільшення її площі та кількості зруйнованих клітин, так і зменшити її ефективність унаслідок більш повного поглинання екстрагенту сировиною, або через низку інших факторів.

Отже, подальші наші дослідження були спрямовані на напрацювання модельних зразків та визначення фізико-хімічних, фармакотехнологічних, фармакогностичних і мікробіологічних показників якості настоїв, отриманих шляхом екстракції рослинної сировини фенхелю звичайного плодів різного ступеня подрібнення та з різного виду упакування.

Фільтр-пакети є дозованою формою випуску ЛРС, подрібненою до розміру частинок до 2 мм, масою в основному від 1,2 до 4,0 г. Фільтр-пакет – це первинна упаковка, виготовлена з пористого матеріалу, який під час занурення в гарячу воду забезпечує проникнення її всередину пакета та вилучення АФІ з ЛРС. Тому необхідно враховувати різні характеристики матеріалу, з якого виготовлений фільтр-пакет, на якість одержуваних водних витяжок. Для виготовлення фільтр-пакетів промисловістю використовують два типи паперу: термо- та нетермозварюваний, які відрізняються низкою показників якості (щільність, товщина, міцність на розрив, пропускання повітря, міцність, вологість, запах) [91].

На фармацевтичному ринку України присутні такі ДД фенхелю у фільтр-пакетах: фіточай «Фенхель» «Чиста Флора», фільтр-пакет 1,5 г, № 20; фіточай «Фенхелю плоди» «Віола» фільтр-пакет 1,5 г, № 20; фітопродукт «Фенхелю плоди», фільтр-пакет 1,5 г, № 20 50,0 г; фіточай дитячий «Фенхель Solution pharm» ТОВ «Ключі Здоров'я», фільтр-пакет 1,25 г, № 20; фіточай «Карпатська лічниця» «Екопродукт», фільтр-пакет 1,5 г, № 20; фіточай-БАД «Фенхель» «Екопродукт», фільтр-пакет 1,5 г № 20; фенхель ЗАТ «Ліктрави», фільтр-пакет 1,5 г, № 20 та пачка 50,0 г, № 1; «Фіточай дитячий фенхелевий», фільтр-пакет 1,5 г, № 20 Bebivita GmbH, Німеччина; Кроха «Фіточай дитячий з фенхелем», фільтр-пакет 1,5 г, № 20, ТОВ «Данко» [41] (табл. 4.1).



Таблиця 4.1

## Дієтичні добавки фенхелю звичайного плодів на фармацевтичному ринку України

Найменування	Виробник	Упакування, г	Терапевтична доза	Технологія виготовлення		
				V води для настоювання	Тривалість настоювання	Рекомендації дітям
1	2	3	4	5	6	7
Фіточай «Фенхелю плоди»	ПрАТ ФФ «Віола», Україна	Фільтр-пакет 1,5 г, № 20	Вживати теплим по 150 мл за 20-30 хв до їжі дорослим та дітям з 14 р. по 2-3 рази на день; дітям 7-10 років – по 2 ст. л., 3-7 років – по 1 дес. л., дітям віком від 6 міс. до 3 р. – по 1 ч. л.	1-2 фільтр-па- кети залити 150 мл окропу	Настояти у за- критому посуді 15 хв, проці- дити	Дітям віком від 6 міс.
Фіточай дитячий «Фенхель»	Solution pharm ТОВ «Ключі Здоров'я», Україна	Фільтр-пакет 1,25 г, № 20	Дітям від 6 місяців пити по 1/2–1 ч. л. 3 рази на день; після 2 років – по 1/3 скл. двічі на день за 15–20 хв до їжі	1 фільтр-пакет залити склян- кою окропу	Настояти про- тягом 10–15 хв	Дітям від 6 місяців
Фіточай «Карпатська лічниця»	ПК «Екопродукт», Україна	Фільтр-пакет 1,5 г, № 20	–	2-3 г чаю насто- ювати 150- 200 мл води за температури 80-90 °С	Настоювати 5 хв	Дітям від 6 місяців
Фенхель	ЗАТ «Ліктрави», Україна	Фільтр-пакет 1,5 г, № 20	Вживати теплим 3-4 рази на добу по 1/3 скл.	1 фільтр-пакет залити 200 мл окропу	Настоювати 15 хв	Дітям від 6 місяців

Продовження табл. 4.1

1	2	3	4	5	6	7
Фенхелю плоди	ЗАТ «Ліктрави», Україна	Пачка 50,0 г, № 1	Вживати у теплому вигляді 3-4 рази на добу	1 ст. л. плодів залити 200 мл гарячої кип'яче- ної води	Настоювати на киплячій водя- ній бані 15 хв. Остудити за кім- натної темпера- тури протягом 45 хв, проці- дити, залишок віджати, об'єм довести кип'яченою во- дою до 200 мл	Дорослим та ді- тям старше 14 років – по 1/3 скл., дітям віком 10-14 ро- ків – по 1/4 скл., 7-10 р. – по 2 ст. л., 3-7 р. – по 1 дес. л., ді- тям віком від 6 міс. до 3 р. – по 1 ч. л.
Фенхель	ФК «Голден- фарм», Україна	Пачка 100,0 г, № 1	Вживати по 50 мл двічі на день за 30 хв до їжі. Термін прийому – 14-21 день	1 ст. л. залити 100 мл окропу	Настоювати 20 хв, проці- дити	Дітям від 7 років
«Фігочай дитячий фенхелевий»	Bebivita GmbH, Німеччина	Фільтр-пакет 1,5 г, № 20	Дітям до 3-х міс. – до 50- 150 мл, дітям від 3-х до 6-ти міс. – до 150-200 мл, дітям від 6 міс. до 12 міс. – до 250 мл на добу; старшим – за потребою	1 ч. л. (4 г) до- дати до 100 мл теплої води	Після перемі- шування напій готовий до вжи- вання	Дітям від 6 тижнів
«Кроха фігочай дитячий з фенхелем»	ТОВ «Данко», Україна	Фільтр-пакет 1,5 г, № 20	Можна давати дитині після кожного годування	1 пакетик за- лити 200 мл окропу	Настояти 4-7 хв	Дітям від 2 місяців

Як видно з даних табл. 4.1, маса фенхелю (1 пакет, 1-2 пакети, 2-3 г, 4 г), об'єм води для настоювання (100, 150, 200 г), тривалість настоювання (5, 4-7, 10-15, 15 хв), вік, з якого рекомендовано вживати засіб, відрізняються у різних виробників. Крім того, ми зіткнулися з тим, що виробники називають свій продукт і плодами, і насінням, іноді не збігається інформація в інструкції та компендіумі [10].

Враховуючи результат попереднього аналізу, нами був вивчений вплив ступеня подрібненості рослинної сировини на вихід екстрактивних речовин та ефірної олії із сировини фенхелю звичайного плодів із фільтр-пакетів по 1,5 г та упакування по 100,0 г. Характеристику модельних зразків наведено у табл. 4.2.

Таблиця 4.2

**Характеристика упакування модельних зразків сировини  
фенхелю звичайного плодів**

№№ зразка	Сировина	Матеріал та форма фільтр-пакета
1	У пакеті	Однокамерні прямокутні пакети з фільтр-паперу без нитки та ярлика
2	Сировина зразка № 1 без пакета	Однокамерні прямокутні пакети з фільтр-паперу без нитки та ярлика
3	У пакеті	Двокамерні пакети з фільтр-паперу з ниткою та ярликом
4	Сировина зразка № 3 без пакета	Двокамерні пакети з фільтр-паперу з ниткою та ярликом
5	У пакеті	Пакетики-пірамідки з фільтр-паперу з ниткою та ярликом
6	Сировина зразка № 5 без пакета	Пакетики-пірамідки з фільтр-паперу з ниткою та ярликом
7	У пакеті	Пакетики-пірамідки з нейлону з ниткою та ярликом
8	Сировина зразка № 7 без пакета	Пакетики-пірамідки з нейлону з ниткою та ярликом
9	Цілі плоди	Пачка із внутрішнім пакетом

Як видно з даних табл. 4.2, фільтр-пакети відрізняються за матеріалом (паперові і з нейлону) та формою (одно-двокамерні прямокутні та пірамідки).

Водні витяжки виготовляли за методикою ДФУ та інструкцією до застосування на плоди фенхелю і контролювали згідно з нормативними документами на рідкі ЛФ [11, 41]. Вміст екстрактивних речовин та ефірної олії визначали за методиками, наведеними у розділі 2 (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Порівняльний аналіз екстрактивних речовин та ефірної олії у зразках водних витяжок фенхелю звичайного плодів (n = 5)**

№№ зразків	Технологія виготовлення	pH	Екстрактивні речовини, %	Ефірна олія, %
1	1 фільтр-пакет поміщали у підставку, заливали склянкою (200 мл) окропу, закривали і настоювали протягом 15 хв (за кімнатної температури)	6,61	0,47 ± 0,01	0,11 ± 0,01
2		6,22	0,53 ± 0,03	0,12 ± 0,01
3		6,63	0,48 ± 0,02	0,11 ± 0,02
4		6,22	0,55 ± 0,02	0,13 ± 0,01
5		6,70	0,43 ± 0,03	0,12 ± 0,02
6		6,24	0,52 ± 0,01	0,13 ± 0,02
7		6,25	0,43 ± 0,01	0,12 ± 0,01
8		6,23	0,54 ± 0,02	0,13 ± 0,02
9	1 ст. л. (5,4 г) плодів заливали 200 мл окропу, закривали і настоювали 15 хв (за кімнатної температури)	6,26	0,37 ± 0,02	0,15 ± 0,02

Як видно з даних табл. 4.3, екстрактивні речовини у модельних зразках настоїв, отриманих з фільтр-пакетів, варіюють у межах від 0,43 до 0,48 %, без фільтр-пакетів (зразки № 1, 3, 5, 7) – від 0,52 до 0,55 %, а найнижчим він є у зразка № 9 – 0,37 %. Однак вміст ефірної олії найвищий у зразка № 9, це цілі плоди фенхелю з пачки (0,15 %), дещо вищі показники у модельних зразків без

фільтр-пакета (зразки № 2, 4, 6, 8). Показник рН дещо вищий у настоях, отриманих з фільтр-пакетів, ніж без них (у межах 6,61-6,70 та 6,22-6,25 відповідно). Однак настій, отриманий з пакетика-пірамідки з нейлону (зразок № 7), мав показник рН близький до настоїв, отриманих з лікарської сировини фенхелю без упакування (6,25).

Таким чином, усі отримані показники залежать від ступеня подрібнення плодів фенхелю і типу упакування.

Крім того, ми провели органолептичний контроль модельних зразків. За результатами дослідження, у водних витяжках із фільтр-пакетів (зразки № 1, 3, 5, 7) спостерігалась опалесценція, що пов'язано з потраплянням у розчин дрібних частинок сировини крізь пори паперу; водні витяжки зі зразків № 2, 4, 6 і 8 були каламутними. Усі водні витяжки мали слабкий аромат ефірної олії фенхелю, який був відчутнішим у зразка № 9, і присмак, притаманний лікарській сировині.

Для вивчення якісного складу водних витяжок використовували методику тонкошарової хроматографії [24]. Схема порівняльної хроматограми водних витяжок модельних зразків наведена на рис. 4.1.

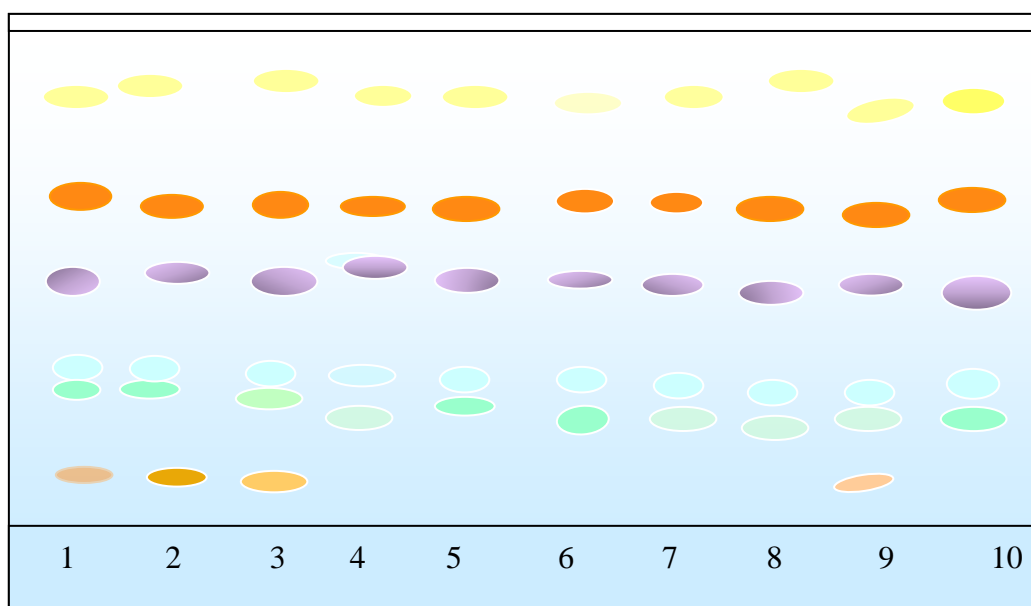


Рис. 4.1 Схема хроматограми модельних зразків водних витяжок фенхелю звичайного плодів № 1-9 та № 10 – ефірна олія фенхелю

Як видно з рис. 4.1, у центральній частині пластини в усіх зразках проявилися зони фіолетового кольору – анетол, трохи вище – червоно-коричневого кольору – терпеноїди. На схемі хроматограми прослідковуються й інші плями.

Таким чином, порівняльний аналіз дослідження кількості екстрактивних речовин, вилучених водою очищеною з отриманих модельних зразків, що екстрагувалися в різних за типом матеріалу та формою фільтр-пакетах, доводить, що їх значення дещо вище у лікарської сировини без фільтр-пакетів, але найнижчим є у зразка № 9, це цілі плоди фенхелю з пачки, однак цей зразок містить найвищий відсоток ефірної олії. Методом ТШХ доведено наявність у модельних зразках настоїв анетолу і терпеноїдів.

#### 4.1.2 Вивчення впливу ступеня подрібнення та режиму настоювання на якість водних витяжок фенхелю звичайного плодів

З метою визначення максимального виходу БАР виготовляли різні за ступенем подрібненості частинок сировини фенхелю звичайного плодів зразки. Фракціонування порошоків здійснювалось шляхом послідовного просіювання крізь набір сит з діаметром чарунок 2; 1; 0,5; 0,25; 0,16 мм. Наважка зразка становила 30,0 г. Отримані фракції сировини розглядалися як інтервал між верхнім та нижнім ситом і визначались: 2,0–1,0 мм (зразок № 1); 1,0–0,5 мм (зразок № 2); 0,5–0,25 мм (зразок № 3); 0,25–0,16 мм (зразок № 4) та менше 0,16 мм (зразок № 5).

Технологія водних витяжок полягала в такому: згідно з правилами отримання настоїв [11, 24, 63] у підігріту інфундирку поміщали сировину, заливали водою очищеною кімнатної температури з урахуванням коефіцієнта водопоглинання сировини (розділ 3), настоювали на киплячій водній бані (без перемішування, оскільки сировина містить ефірну олію). Тривалість настоювання складала 15 хв. Водні витяжки отримували шляхом настоювання сировини протягом 15 хв. Отримані витяжки проціджували, доводили водою очищеною до необхідного об'єму. Якість отриманих настоїв оцінювали за вмістом ефірної олії та сухим залишком відповідно до методики ДФУ 2 вид. [24]. Показник

сухого залишку дозволяє оцінити загальну кількість водорозчинних БАР, які перейшли в настій. Результати досліджень наведено в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

**Результати впливу ступеня подрібнення на вихід екстрактивних речовин та ефірної олії із сировини фенхелю звичайного плодів**

Зразок	Розмір частинок сировини, мм	Вміст екстрактивних речовин, %	Вміст ефірної олії, %
№ 1	2,00–1,00	0,44 ± 0,01	0,14 ± 0,02
№ 2	1,00–0,50	0,47 ± 0,02	0,12 ± 0,02
№ 3	0,50–0,25	0,49 ± 0,02	0,12 ± 0,01
№ 4	0,25–0,16	0,52 ± 0,02	0,11 ± 0,01
№ 5	Менше 0,16	0,53 ± 0,03	0,11 ± 0,02

Як видно із даних табл. 4.4, у разі збільшення ступеня подрібненості рослинної сировини фенхелю від 0,16 до 2,0 мм вихід екстрактивних речовин збільшується (від 0,44 до 0,52 %), а ефірної олії дещо зменшується (від 0,14 до 0,11 %). Враховуючи пріоритетність вмісту ефірної олії у настoї та її впливу на прогнозований фармакологічний ефект, у подальшій роботі доцільно використовувати фенхелю звичайного плоди зі ступенем подрібнення 2,0–1,0 мм.

Далі ми проводили порівняльні дослідження впливу режиму настоювання на вихід екстрактивних речовин та вивільнення ефірної олії із сировини фенхелю звичайного плодів цілих та подрібнених із розміром фракції 2,0–1,0 мм.

Технологія виготовлення водних витяжок нами була адаптована до потреб споживача: товстостінну керамічну чашку з кришкою об'ємом 200 мл [11, 24, 63, 96] обдавали окропом, поміщали фенхелю плоди, заливали 200 мл гарячої води очищеної ( $t^{\circ} = 80-90^{\circ}\text{C}$ ) та накривали кришкою. Настoювали за кімнатної температури (без перемішування, оскільки сировина містить ефірну олію). Тривалість настоювання складала 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 хв (зразки під номерами 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 та 9 відповідно). Отримані водні витяжки проціджували та охолоджували, доводили водою очищеною до необхідного об'єму та аналізували.

Порівняльні дослідження залежності виходу екстрактивних речовин та ефірної олії від часу екстракції з фенхелю звичайного плодів наведено на рис. 4.2–4.5.

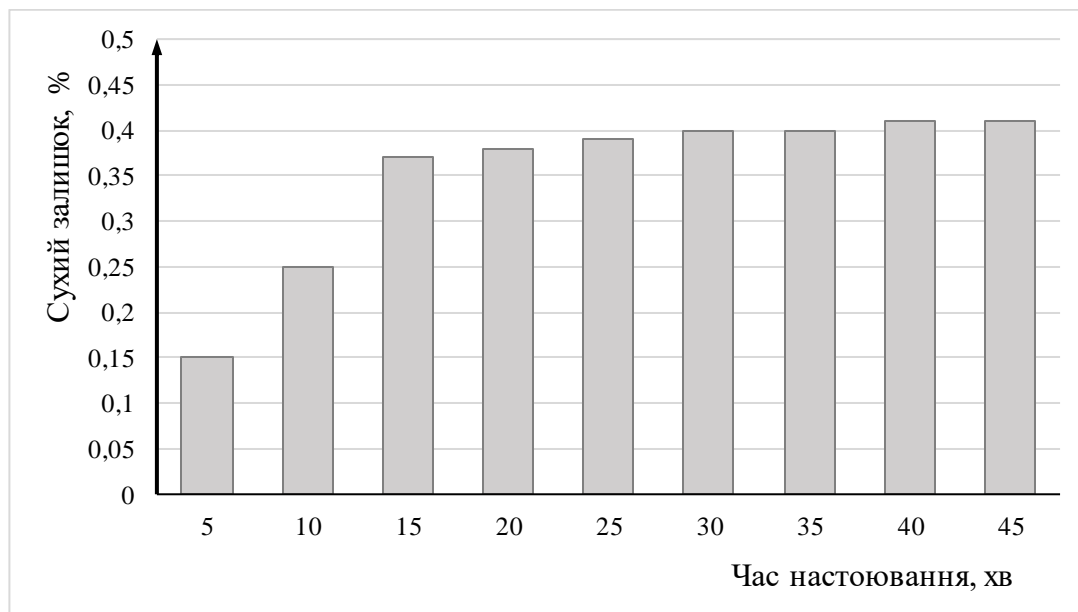


Рис. 4.2 Діаграма залежності виходу екстрактивних речовин із цілих фенхелю звичайного плодів від часу настоювання

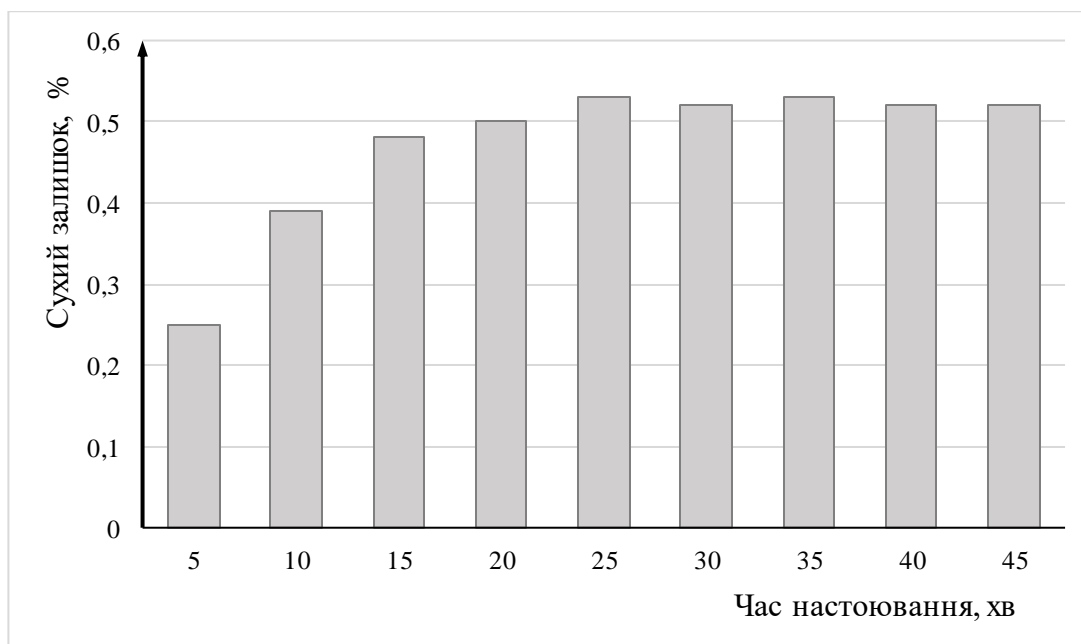


Рис. 4.3 Діаграма залежності виходу екстрактивних речовин з подрібнених плодів фенхелю звичайного від часу настоювання



Як видно з даних рис. 4.2 та 4.3, динаміка виходу екстрактивних речовин із цілої і подрібненої сировини дещо відрізняється. У разі приготування витяжки з цілої сировини ми спостерігаємо постійне зростання концентрації БАР, що триває близько 40 хв. Здрібнена сировина забезпечує більш різке зростання концентрації екстрактивних речовин з отриманням максимуму концентрації через 15-20 хв. Також використання подрібненої сировини збільшує вихід екстрактивних речовин на 20-25 % порівняно з цілою сировиною.

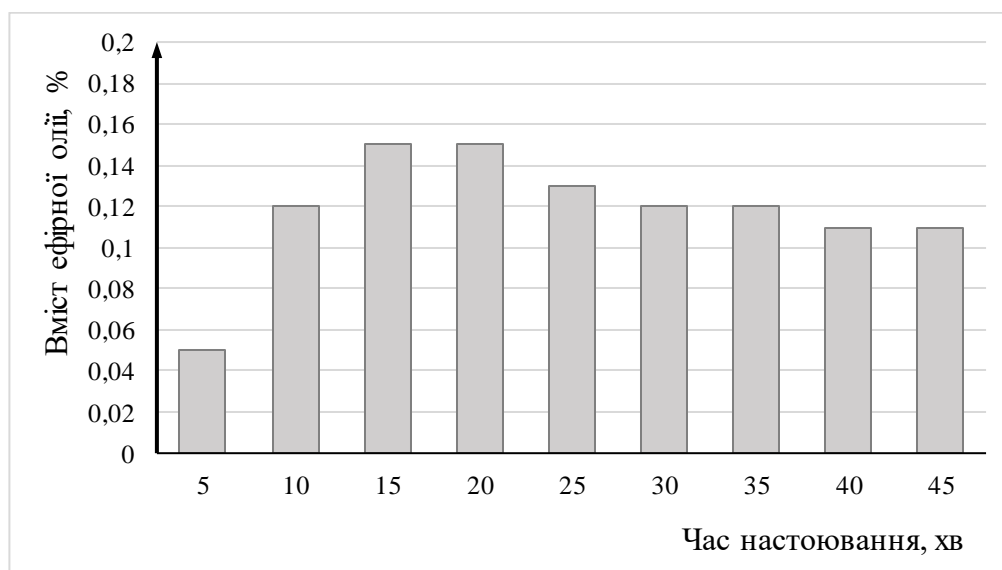


Рис. 4.4 Діаграма залежності виходу ефірної олії з цілих плодів фенхелю звичайного від часу настоювання

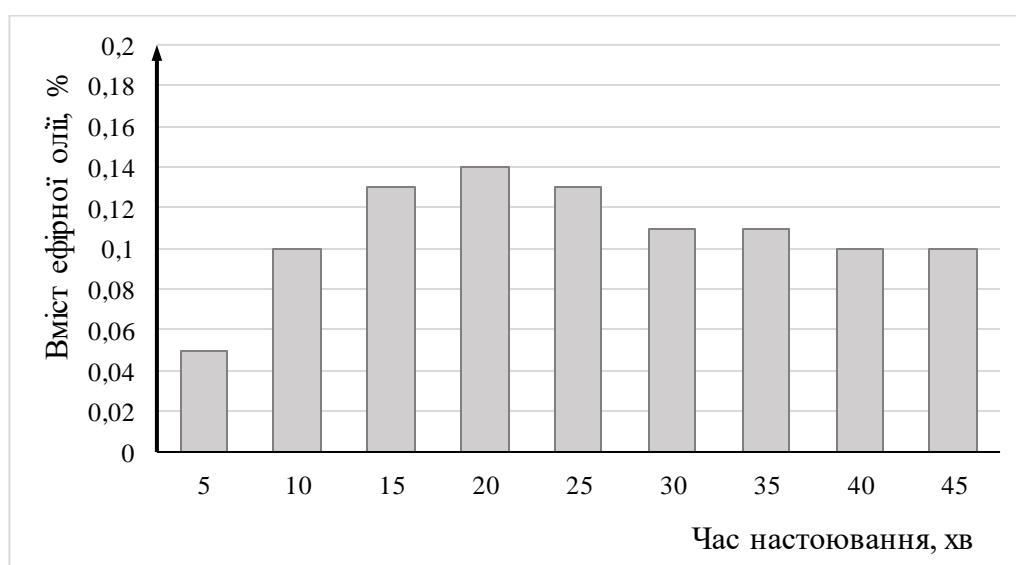


Рис. 4.5 Діаграма залежності ефірної олії з подрібнених плодів фенхелю звичайного від часу настоювання

Як видно з даних рис. 4.4 та 4.5, вміст ефірної олії у витяжках із цілих та подрібнених плодів фенхелю досягає максимуму через 15-20 хв настоювання, подальше нагрівання призводить до поступового зниження концентрації БАР. Вміст ефірної олії в настой з цілих плодів фенхелю дещо вищий, на 0,01-0,02 %, ніж у настой з подрібненої сировини. Можна припустити, що це пов'язано із втратою легколетких речовин ефірної олії в процесі подрібнення сировини. У результаті механокрекінгу збільшується поверхня подрібненої сировини, що призводить до часткової втрати ефірної олії.

Таким чином, час настоювання впливає на вихід екстрактивних речовин і окремих груп БАР. Динаміка процесу екстракції приблизно однакова за обома показниками. Найбільш активно процес масообміну відбувається протягом перших 15–20 хв. Подальше настоювання не приводить до суттєвого зростання концентрації екстрактивних речовин, особливо в разі використання подрібненої сировини плодів фенхелю.

#### 4.1.3 Дослідження з розрахунку заповнення фільтр-пакета та дози препарату на прийом

На основі проведених досліджень нами встановлено, що максимальне завантаження фільтр-пакета з нейлонової пірамідки з розміром основи 6 см та висотою 5 см становить 25,98 см<sup>3</sup>. Враховуючи коефіцієнт набухання (4,0) та насипну густину сировини (0,205 г / мл), заповнення фільтр-пакета не має перевищувати 1 / 4 від його об'єму.

За Інструкцією на фенхелю плоди, об'єм настою, отриманого шляхом мацерації 1 ст. л. плодів фенхелю водою очищеною, становить 200 мл і є добовою дозою, яку рекомендовано вжити за 3-4 прийоми, а вміст ефірної олії в ній становить 0,15 %. За Інструкцією на плоди фенхелю у фільтр-пакетах, 1 фільтр-пакет заливають 150-200 мл окропу, настоюють не менше 15 хв і вживають у вигляді теплої настою 3-4 рази на добу. Тобто добова доза, яку містить 1 ст. л. плодів фенхелю, відповідає вмісту 3-4 фільтр-пакетів. Оскільки маса сировини в 1 ст. л. становить 5,0-5,5 г, що визначено експериментально, то 1 фільтр пакет має містити 1,3 г плодів фенхелю.

Враховуючи кількісний вміст ефірної олії в 1,0 г (фракція 2,0–1,0 мм) плодів фенхелю (0,13 %), а також те, що маса вмісту сировини у фільтр-пакеті може бути у межах до 1,3 г, ми запропонували фасувати по 1,3 г фенхелю як добову терапевтичну дозу. Прийнятність такого дозування з погляду вільного внутрішнього об'єму фільтр пакета, а саме 26 см<sup>3</sup>, доводять розрахунки:

- об'єм, який займає суха сировина:  $1,3 : 0,205 = 6,34 \text{ см}^3$ ;
- об'єм, який займає набухла сировина:  $6,34 \cdot 4 = 25,36 \text{ см}^3$ .

Таким чином, під час екстрагування процес набухання сировини, утворення первинного соку та дифузії розчинних речовин буде відбуватися без перешкод, що сприятиме максимальному вилученню БАР із рослинної сировини в екстрагент.

#### 4.2 Розроблення технології виготовлення лікарського препарату у фільтр-пакеті з фенхелю звичайного плодів

На основі комплексу проведених фармакотехнологічних досліджень, розроблено технологію препарату під умовною назвою «Фенелмет, фільтр-пакети».

Технологія препарату складається з таких стадій виробничого процесу:

- підготовка рослинної сировини;
- виготовлення препарату;
- фасування препарату у фільтр-пакети, пакування та маркування.

Для виробництва препарату використовують лише ту сировину, пакувальні матеріали та друковану продукцію, які пройшли вхідний контроль за показниками якості відповідно до специфікацій вхідного контролю і дозволені до використання.

Технологічна схема виробництва препарату у фільтр-пакетах, наведена на рис. 4.6.

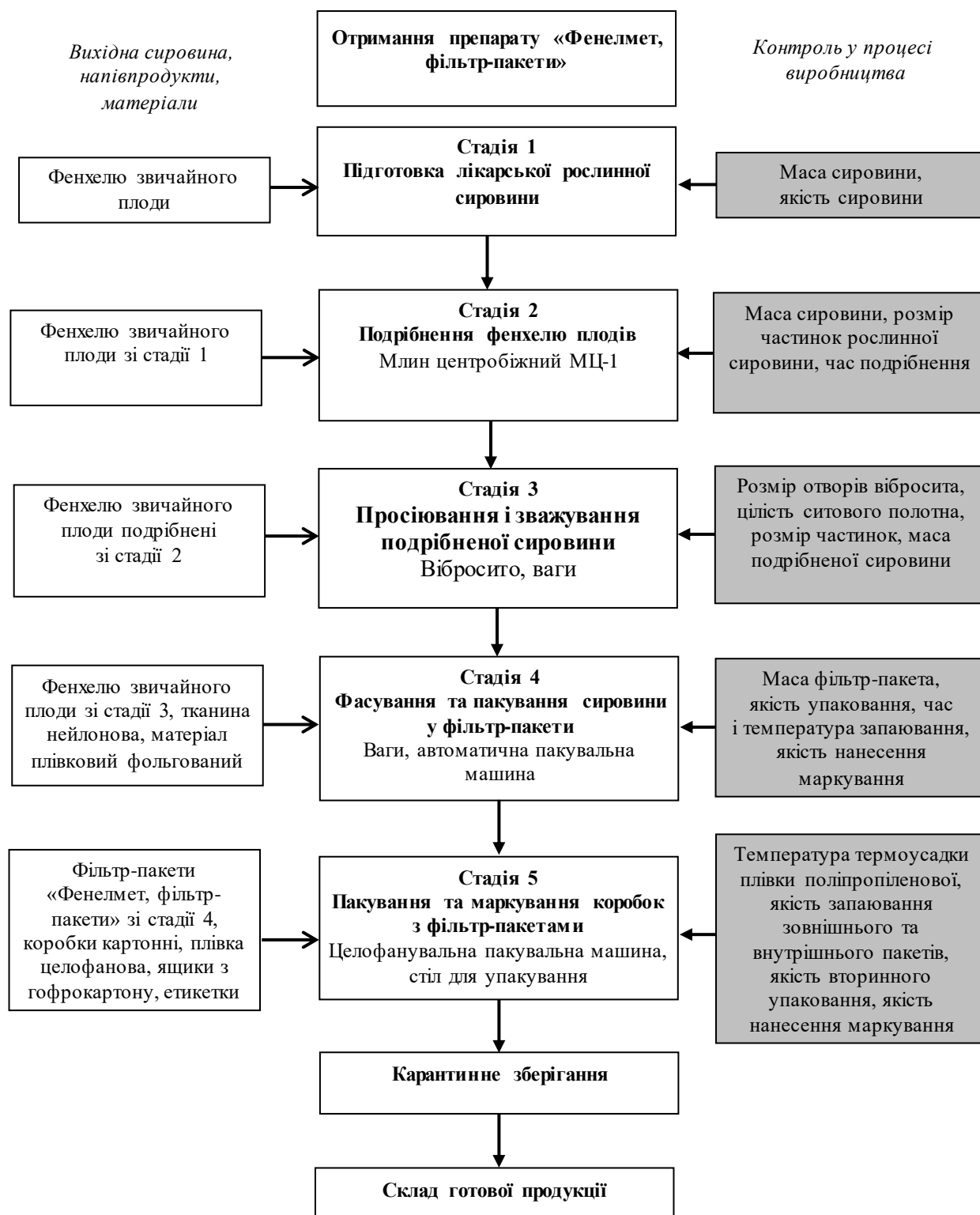


Рис. 4.6 Технологічна схема отримання препарату «Фенелмет, фільтр-пакети»

Короткий опис технологічного процесу за стадіями.

Перед початком перевіряють підготовку приміщення, технологічного обладнання, допоміжних засобів та матеріалів, наявність ідентифікаційних етикеток з відповідною позначкою у протоколі виробництва препарату. Детально процедура санітарної підготовки виробництва й обладнання описується у відповідних стандартних операційних процедурах (СОП). Підготовка виробничих приміщень включає комплекс заходів, які складаються з вологого прибирання, дезінфекційної обробки й ультрафіолетового опромінення поверхонь приміщень, спрямованих на досягнення класу чистоти D. Технологічний процес виробництва препарату здійснюється за затвердженою Рецептурою і Технологічними інструкціями.

Стадія 1. Підготовка рослинної сировини.

Рослинна сировина, яку використовують для приготування препарату, обов'язково підлягає вхідному контролю на відповідність вимогам нормативної документації. Після проходження вхідного контролю сировині надають статус «Дозволено до використання» та маркують відповідними етикетками. Сировину переглядають на столі, відбраковують цвілу сировину, сторонні предмети, мінеральні та органічні домішки. Переглянуту сировину збирають у пластикові ящики (контейнери) для сировини та передають на стадію 2.

Стадія 2. Подрібнення фенхелю плодів.

Вмикають подрібнювач, плоди фенхелю порційно завантажують у приймальний бункер млина, подрібнена сировина через рукав потрапляє у збірну ємність і передається на стадію просіювання та зважування.

Стадія 3. Просіювання і зважування подрібненої сировини.

Просіювання подрібнених плодів фенхелю проводять крізь набір сит з розміром отворів 2 та 1 мм, який установлено на вібростіл. Сировину завантажують, верхнє сито накривають кришкою, сита з'єднані між собою, що забезпечує герметичність камери просіювання, для мінімізації втрат сировини та потрапляння пилу в приміщення. Після просіювання партії сировини відокремлюють фракцію з розміром частинок 1-2 мм, зсипають її у збірну ємність, зважують та передають на стадію фасування у фільтр-пакети.

#### Стадія 4. Фасування та пакування сировини у фільтр-пакети.

Фасування ЛЗ «Фенелмет, фільтр-пакети» проводять за допомогою автоматичної пакувальної машини. Подрібнені плоди фенхелю фасують по 1,3 г у фільтр-пакети з нейлону термозварювального, які запаюють у матеріал комбінований плівковий на основі алюмінієвої фольги на автоматичній пакувальній машині. Періодично протягом зміни (не менше 6 разів) перевіряють масу сировини у фільтр-пакеті за допомогою ваг, яка повинна складати  $(1,3 \pm 0,1 \text{ г})$ .

Під час процесу фасування на автоматичній пакувальній машині контролюють температуру зварювання фільтрувального матеріалу (120-125 °C) і температуру зварювання матеріалу комбінованого плівкового (100-105 °C) не менше одного разу на годину. Візуально перевіряють якість запайки швів, наявність надрізу на зовнішньому пакеті, якість маркування серії і терміну придатності.

Запаяні фільтр-пакети передають на стадію пакування та маркування фільтр-пакетів.

#### Стадія 5. Пакування та маркування коробок з фільтр-пакетами.

На столі розфасований у фільтр-пакети «Фенелмет, фільтр-пакети» вкладають у пачки картонні по 20 шт. Пачки з пакетами запаюють у плівку поліпропіленову за допомогою целофанувальної пакувальної машини. Під час процесу запаювання контролюють температуру зварювання і температуру термоусадки плівки поліпропіленової, візуально перевіряють якість запайки пачки.

Запаяні у плівку пачки укладають в ящики з гофрованого картону і заклеюють їх широкою клейовою стрічкою. На ящики наклеюють групову етикетку затвердженого зразка.

Готову продукцію зі статусом «Карантин» зберігають у зоні карантину на складі готової продукції. Після одержання позитивних результатів аналізу серії препарату надають статус «Дозволено до реалізації» і передають до зони основного зберігання.

Серію готової продукції формують із розрахунку одного завантаження змішувача.

З метою контролю якості технологічного процесу отримання препарату були визначені контрольовані параметри та критерії прийнятності (табл. 4.5).



Отже, до критичних параметрів процесу виробництва препарату, які підлягають контролю, належать: кількість сировини, розмір частинок сировини, швидкість перемішування, маса сировини у фільтр-пакеті, температура зварювання матеріалу плівкового, целофанувальної машини; температура термоусадки плівки поліпропіленової, якість упакування.

Результати проведених експериментальних досліджень були використані для розроблення проєкту технологічного регламенту на препарат для терапії функціональних розладів ШКТ.

#### 4.3 Дослідження мікробіологічної чистоти настоїв, отриманих із фільтр-пакетів

Однією з важливих характеристик ЛП є їх мікробіологічна чистота.

Відповідно до загальних вимог ДФУ для рослинних ЛЗ, до яких перед вживанням додають киплячу воду, ми визначали такі показники: загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів у препараті (має бути не більше  $10^7$  бактерій), грибів –  $10^5$  у грамі, *Escherichia coli* – не більше  $10^2$  у грамі. Тому першим етапом біологічних випробовувань засобу був аналіз МБЧ з метою визначити, чи відповідає препарат вимогам щодо МБЧ, наведеним в ДФУ 2.4 ст. 5.1.8. Для нестерильних ЛЗ критерії прийнятності, що базуються на загальній кількості аеробних мікроорганізмів (ТАМС) і загальному числі дріжджових та плісневих грибів (ТУМС), такі: ТАМС не має перевищувати  $10^7$  КУО / г, ТУМС –  $10^5$  КУО/г, *E. coli* –  $10^3$  КУО / г. Також проводили випробовування на відсутність *Salmonella*, *S. aureus* та *Ps. aeruginosa* [24]. Методика досліджень наведена у розділі 2.

Дані експериментальних досліджень модельних зразків на МБЧ протягом 84 год спостереження наведено в табл. 4.6.

Аналізуючи результати даних, наведених у табл. 4.6, можна зробити висновок, що зберігання водних витяжок плодів фенхелю у фільтр-пакеті в умовах холодильника ( $5 \pm 3$  °C) забезпечує їх стабільність протягом 3 діб.



**Результати періодичного контролю мікробіологічної чистоти  
водних витяжок плодів фенхелю у процесі зберігання (n = 3)**

Термін спостереження, год	Загальна кількість, КУО / г			
	ТАМС	ТУМС	<i>E. coli</i>	Бактерії родин <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>
<i>Зразки, що зберігалися у прохолодному місці</i>				
Початок	< 10 <sup>7</sup>	< 10 <sup>5</sup>	< 10 <sup>3</sup>	Відсутні
1	< 10 <sup>7</sup>	< 10 <sup>5</sup>	< 10 <sup>3</sup>	Відсутні
3	< 10 <sup>7</sup>	< 10 <sup>5</sup>	< 10 <sup>3</sup>	Відсутні
6	< 10 <sup>7</sup>	< 10 <sup>5</sup>	< 10 <sup>3</sup>	Відсутні
9	< 10 <sup>7</sup>	< 10 <sup>5</sup>	< 10 <sup>3</sup>	Відсутні
12	< 10 <sup>7</sup>	< 10 <sup>5</sup>	< 10 <sup>3</sup>	Відсутні
24	< 10 <sup>7</sup>	< 10 <sup>5</sup>	< 10 <sup>3</sup>	Відсутні
36	< 10 <sup>7</sup>	< 10 <sup>5</sup>	< 10 <sup>3</sup>	Відсутні
48	< 10 <sup>7</sup>	< 10 <sup>5</sup>	< 10 <sup>3</sup>	Відсутні
60	< 10 <sup>7</sup>	< 10 <sup>5</sup>	< 10 <sup>3</sup>	Відсутні
72	< 10 <sup>7</sup>	< 10 <sup>5</sup>	< 10 <sup>3</sup>	Відсутні
84	< 10 <sup>7</sup>	< 10 <sup>5</sup>	< 10 <sup>3</sup>	Відсутні

Отриманий препарат контролювали за: органолептичними (колір, запах, смак), числовими (вміст екстрактивних речовин, втрата в масі під час висушування, вміст загальної золи, вміст золи, не розчинної в хлористоводневій кислоті, вміст органічних та мінеральних домішок і ступінь подрібнення) показниками, а також зовнішніми ознаками, якісними реакціями, МБЧ та кількісним вмістом БАР. Для вивчення цих показників ми використовували як загальноприйняті методи органолептичних та фізико-хімічних досліджень, так і розроблені нами методики визначення, які дозволяють об'єктивно оцінювати якість збору на основі отриманих результатів (розд. 2).

Таким чином, результати досліджень свідчать про відповідність розробленого препарату критеріям прийнятності рослинних лікарських засобів для орального застосування ДФУ 2.4 [24].

#### 4.4 Перевірка відповідності проєктній документації основних показників якості препарату та його стабільності

За загальними фармакопейними вимогами до ЛРС та дозованих ЛЗ, до нормативної документації з контролю якості розробленого препарату нами були включені такі критерії.

*Опис.* «Фенелмет, фільтр-пакети» – суміш шматочків різної форми блідо-зеленувато-коричневатого кольору різних відтінків. Запах ароматний, специфічний.

*Зола загальна.* Дослідження проводили за ДФУ 2.0, п. 2.4.16 [24]. Значення загальної золи має бути не більше за 15 %.

*Зола, не розчинна у 10 % розчині кислоти хлористоводневої.* Значення золи, не розчинної у 10 % розчині кислоти хлористоводневої, має бути не більше за 5 % (ДФУ 2.0, п. 2.8.1) [24].

*Маса вмісту пакування для «Фенелмет, фільтр-пакети»* визначалась згідно з ДФУ 2.0, п. 2.9.5 [24].

Випадковим чином відбирали 20 фільтр-пакетів, звільняли від зовнішньої упаковки з фольги. Зважували кожен повний фільтр-пакет препарату, відкривали його без втрати будь-якого фрагмента, звільняли цілком, використовуючи щітку. Зважували порожній фільтр-пакет, визначали кожен окрему масу вмісту і розраховували середню масу. Не більше двох індивідуальних мас можуть відхилитися від середньої маси більш ніж на 15 % і жодна маса не може відхилитися на 30 %.

Маса вмісту одного фільтр-пакета має бути від 1,2 до 1,4 г.

*Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу.* За загальними фармакопейними вимогами до твердих дозованих ЛЗ, припустиме відхилення маси окремої дози не повинно перевищувати  $\pm 7,5$  % від значення, наведеного на упаковці (ДФУ, п. 2.9.5) [24].

*Втрати в масі при висушуванні* розраховували за ДФУ 2.0, п. 2.2.32. Значення втрати в масі під час висушування ЛРС має бути не більше за 14,0 % [24].

*Ступінь подрібнення.* Для фільтр-пакетів визначені граничні значення вмісту частинок: розміром не більше 2 мм та не менше 1 мм.

*Ідентифікація* препарату складалася з визначення компонентів ефірної олії (ТШХ).

*Кількісні дослідження БАР* у препараті склалися з визначення вмісту екстрактивних речовин, що витягуються водою, та ефірної олії. Методики дослідження наведені у розділі 2.

*Ефірна олія.* Визначення проводили за методикою, зазначеною в ДФУ, 1-е вид., доп. 1, п. 2.8.12 [24].

Для визначення брали наважку 30,0 г (з похибкою  $\pm 0,01$  г), об'єм води очищеної Р – 300 мл, час перегонки складав 2 год.

Вміст ефірної олії у препараті має бути не менше за 0,13 %.

*Сухий залишок* має становити не менше 0,4 %.

*Втрата в масі при висушуванні* має становити не більше 10 %.

Для оцінки розробленої методики аналізу було проведено низку паралельних вимірювань та статистична обробка отриманих результатів (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

#### Метрологічна характеристика визначення ефірної олії у препараті

Концентрація ефірної олії, % (n)	F	Середнє значення ( $X_{\text{сер.}}$ )	Дисперсія ( $S^2$ )	Середнє квадратичне відхилення ( $S_x$ )	Довірчий інтервал ( $\Delta x$ )	Відносна похибка ( $\epsilon$ , %)
0,159	5	0,1576	1,96E-06	0,006	0,00373	2,37
0,159						
0,157						
0,156						
0,157						
0,158						

Зведені результати проведених досліджень показників якості препарату наведено у табл. 4.8.

Таблиця 4.8

**Специфікація на препарат «Фенелмет, фільтр-пакети»**

Показники якості за проєктом МКЯ	Результати досліджень
Опис	Суміш шматочків різної форми блідо-зеленувато-коричневатого кольору різних відтінків. Запах ароматний, специфічний, у фільтр-пакеті
Втрата у масі під час висушування, %	Не більше 10
Вміст частинок, що проходять крізь сито з отворами 1 мм, %	Не більше 3,5
Вміст частинок, що проходять крізь сито з отворами 2 мм, %	Не більше 6,0
Загальна зола, %	Не більше 15
Зола, не розчинна у хлористоводневій кислоті, %	Не більше 5
Маса вмісту упакування, г	1,30 ± 0,1
Сухий залишок, %	Не менше 0,4
Кількісне визначення ефірної олії, % (пряме алкаліметричне титрування)	Не менше 0,13

Примітка. n = 5.

Дані, отримані в результаті досліджень, покладено в основу проєкту МКЯ на препарат «Фенелмет, фільтр-пакети».

#### 4.5 Вивчення стабільності розробленого препарату «Фенелмет, фільтр-пакети»

ВООЗ та ІСН сформульовано положення, які вважаються головними критеріями якості ЛЗ: ефективність і безпечність застосування та відповідність вимогам специфікацій з якості, що визначають стандарти та методи випробувань. ЛЗ рослинного походження складніші, ніж синтетичні, і забезпечення їхньої якості є значно важчим завданням з погляду як технології, так і аналізу [22].

Для вивчення стабільності розробленого препарату нами проводилися дослідження показників якості його зразків відповідно до розробленого проекту МКЯ. Зберігали досліджувані зразки, згідно з вимогами Настанови 42-3.3-2004. Лікарські засоби. Випробування стабільності : настанови з якості [47], у сухому, захищеному від світла місці, за температури  $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$  і відносної вологості  $(60 \pm 5) \%$  протягом 27 місяців. Контроль якості проводили кожні 3 місяці протягом першого року та кожні пів року протягом другого року спостереження за такими показниками: зовнішній вигляд, колір, запах, смак, загальна зола, зола, не розчинна в розчині 10 % хлористоводневої кислоти, втрата в масі під час висушування, сухий залишок, ідентифікація, кількісний вміст ефірної олії та МБЧ. Результати досліджень наведено у табл. 4.9.

Як видно з результатів табл. 4.9, протягом 27 місяців зберігання фільтр-пакети за зовнішніми ознаками, запахом та смаком відповідають початковому показнику та вимогам ДФУ. У ході досліджень встановлено, що загальна зола знаходиться в межах 9,12-9,49 %, зола, не розчинна в хлористоводневій кислоті – 2,53-2,74 %, втрата в масі під час висушування зразків протягом терміну зберігання – 9,03-9,42 %; вміст екстрактивних речовин – 0,46-0,48 %.

Таблиця 4.9

**Результати дослідження стабільності препарату «Фенелмет, фільтр-пакети»  
за температури зберігання (25,0 ± 2,0) °С і відносній вологості (60 ± 5) %**

Показники якості	Термін зберігання							
	Початок	3 міс.	6 міс.	9 міс.	12 міс.	18 міс.	24 міс.	27 міс.
Зовнішній вигляд	Суміш шматочків різної форми блідо-зеленувато-коричневого кольору різних відтінків. Запах ароматний, специфічний							
Загальна зола, %	9,12 ± 0,11	9,16 ± 0,14	9,25 ± 0,13	9,28 ± 0,21	9,33 ± 0,16	9,49 ± 0,24	9,47 ± 0,23	9,31 ± 0,19
Зола, не розчинна в хлористоводневій кислоті, %	2,53 ± 0,06	2,57 ± 0,04	2,63 ± 0,04	2,71 ± 0,05	2,74 ± 0,06	2,69 ± 0,06	2,65 ± 0,05	2,67 ± 0,06
Втрата у масі під час висушування, %	9,03 ± 0,13	9,14 ± 0,11	9,32 ± 0,10	9,33 ± 0,12	9,42 ± 0,18	9,29 ± 0,14	9,30 ± 0,15	9,25 ± 0,21
Сухий залишок, %	0,48 ± 0,01	0,47 ± 0,02	0,46 ± 0,01	0,47 ± 0,03	0,47 ± 0,01	0,48 ± 0,01	0,48 ± 0,02	0,48 ± 0,03
Ідентифікація: - анетол	На хроматограмі виділяється зона фіолетового кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах							
- терпеноїди	На хроматограмі виділяється зона червоно-коричневого кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах							
Кількісне визначення ефірної олії, %	0,16 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,14 ± 0,01
Мікробіологічна чистота: - бактерій	1,7 x 10 <sup>3</sup>	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
- грибів	35	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
- <i>Escherichia coli</i>	< 10	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Примітка: n = 5.

Проведеним аналізом доведено, що у досліджуваних зразках збору зберігаються основні групи АФІ. Хроматографічним аналізом встановлена присутність основних компонентів анетолу і терпеноїдів. Вміст ефірної олії у препараті становить 0,14-0,16 %. Одержані результати МБЧ свідчать про те, що досліджувані зразки препарату «Фенелмет, фільтр-пакети» не втрачають у процесі зберігання своїх якісних показників і відповідають вимогам проектної нормативної документації.

Таким чином, за результатами експерименту доведена стабільність препарату «Фенелмет, фільтр-пакети» протягом усього терміну зберігання, на підставі чого рекомендований термін і умови зберігання становлять 2 роки за температури не вище 25 °С.

#### Висновки до розділу 4

1. Вивчено вплив ступеня подрібнення, часу і способу настоювання на вихід екстрактивних речовин із досліджуваних зразків плодів фенхелю звичайного. За результатами вивчення впливу різних фармацевтичних факторів отримання водних витяжок з фенхелю звичайного плодів встановлено, що максимальний вихід екстрактивних речовин спостерігається за ступеня подрібнення частинок сировини 1,0–2,0 мм.

2. Проведено розрахунки заповнення фільтр-пакета та дози препарату на прийом. Встановлено, що один фільтр-пакет, як разову дозу, має містити 1,3 г плодів фенхелю звичайного. Експериментально встановлено, що вміст ефірної олії у витяжках із цільних та подрібнених плодів фенхелю досягає максимуму через 15-20 хв настоювання, подальше нагрівання призводить до поступового зниження її концентрації.

3. Методом ТШХ досліджено якісний склад водних витяжок та доведено наявність у них анетолу і терпеноїдів. Кількісне визначення ефірної олії проводили методом прямого алкаліметричного титрування 0,01 моль / л розчином NaOH у присутності індикаторів метиленового синього та фенолфталеїну.

Установлено, що нейлон (матеріал фільтр-пакета) не чинить істотного впливу на кількісний вміст ефірної олії у водних витяжках.

4. На основі проведених досліджень розроблено технологію виготовлення ЛП «Фенелмет, фільтр-пакети» та проєкт технологічного регламенту.

5. Мікробіологічними дослідженнями доведено, що використання методики виготовлення водних витяжок «Інструкції із застосування» дозволяє отримувати настої, які протягом 3 діб зберігання відповідають критеріям прийнятності щодо МБЧ рослинних ЛЗ для орального застосування. Отримані результати досліджень включені до проєкту МКЯ.

6. Експериментально доведена стабільність препарату «Фенелмет, фільтр-пакети» протягом двох років зберігання за температури не вище 25 °С за критеріями для специфікацій: опис, втрата в масі під час висушування, сухий залишок, вміст золи, ідентифікація, кількісний вміст, мікробіологічна чистота. На підставі отриманих результатів обрана оптимальна температура зберігання препарату – не вище 25 °С протягом 2-х років (згідно з проєктом МКЯ на препарат).

*Результати експериментальних досліджень розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Біофармацевтичні та мікробіологічні дослідження настоїв фенхелю звичайного плодів. *Вісник фармації*. 2022. № 2. С. 21-25. <https://doi.org/10.24959/nphj.22.96>

2. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Дослідження деяких фармакотехнологічних, фізико-хімічних та фармакогностичних властивостей фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare*) плодів. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 4. С. 84–91. DOI: 10.32352/0367-3057.4.22.09

3. Филипюк О. М., Вишневська Л. І., Охота А. Вивчення типу матер'ялу фільтр-пакетів та можливості його впливу на якість водних витягів з лікарської рослинної сировини. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матер. ІХ Міжнар. наук.-практ. internet-конф., присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р.)*. Х. : НФаУ. 2021. С. 213–217.



## РОЗДІЛ 5

### РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ ІЗ ФЕНХЕЛЮ ЕКСТРАКТОМ СУХИМ

Фітопрепарати набувають все більшої популярності та можуть виготовлятися в аптечних умовах у різних лікарських формах. Вони забезпечують широкий спектр фармакологічної дії, не поступаючи в ефективності синтетичним, не викликаючи при цьому небажаних побічних проявів.

Одним із біофармацевтичних показників є правильно вибране первинне пакування, яке своєчасно доставить лікарський засіб, забезпечивши безпеку пацієнту.

Вибудовування якості в процесі створення ЛЗ рослинного походження полягає у виконанні взаємно пов'язаних біологічних, аналітичних і технологічних досліджень у ланцюзі ЛРС – екстракт – ГЛЗ, метою яких є вивчення складу і вмісту БАР у ЛРС і витяжках, вибір оптимальних екстракційних систем і допоміжних речовин, визначення доз та вибір лікарської форми, комплексне розроблення технологій екстракту та ГЛЗ, дослідження стабільності в обраній формі упакування [3, 22, 90, 93].

У розділах 3 і 4 описано експериментальні дослідження з технології, аналізу кропової води, настоїв, отриманих із фільтр-пакетів з подрібненими плодами фенхелю звичайного.

Із метою розширення асортименту оригінальних вітчизняних ЛП, зокрема у різних ЛФ для вибору споживачем, отриманих на основі ЛРС, подальші дослідження полягали у розробленні твердих желатинових капсул з екстрактом сухим фенхелю звичайного плодів.

Капсульовані ЛФ набувають все більшого значення за рахунок низки переваг: зручність застосування, точність дозування, висока біодоступність (лікувальна дія вмісту може виявлятися через 5-10 хв після введення), оболонка капсул непроникна для летких рідин, газів, кисню повітря (що дуже важливо для зберігання засобів, які легко окиснюються); маскування неприємного

смаку, запаху, захист АФІ від впливу вологи, світла, що особливо важливо у виготовленні препаратів на основі рослинних компонентів; вивільнення діючих речовин відбувається в певному відділі травного тракту. Тому капсули перспективні для застосування також у педіатрії та геронтології [80, 139, 154].

За кордоном серед дозованих ЛП промислового виробництва препарати в капсулах посідають 3-тє місце після таблеток і ампульованих розчинів.

### 5.1 Фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження фенхелю плодів екстракту сухого

Екстракт сухий фенхелю плодів отриманий на кафедрі аптечної технології ліків НФаУ [101].

Використання сухих екстрактів у виробництві визначається їх технологічними властивостями, які значною мірою залежать від дисперсності й форми кристалів субстанцій. Нами були вивчені кристалографічні, фізико-хімічні і технологічні властивості екстракту фенхелю сухого, а також капсульних мас для розроблення препарату.

Вивчення кристалографічних характеристик (форми, розмірів кристалів, рельєф їх поверхні) проводили методом мікроскопії відповідно до ДФУ 2.9.37 за допомогою мікроскопа з фотоадаптером UNIKO (США). Визначення фізико-хімічних і технологічних властивостей (насипна маса, насипний об'єм, плинність, насипна густина) допоміжних речовин, АФІ й експериментальних сумішей проводили за стандартними фармакопейними методиками.

Результати фізико-хімічних і технологічних досліджень АФІ є визначальними для обґрунтування технології отримання препаратів. Зокрема, форма і розмір частинок, вологовміст, об'єм до та після усадки обумовлюють такі технологічні характеристики субстанцій, як здатність до пресування, плинність, насипна маса, питома поверхня, що, зі свого боку, дозволяє прогнозувати необхідність використання тих чи інших допоміжних речовин у технології твердих лікарських форм та параметри технологічного процесу [13, 14].

Для вивчення екстракту сухого фенхелю були виготовлені його експериментальні зразки з водою очищеною у співвідношенні 1 : 2 та за температури 20 °С. Результати мікроскопічних досліджень екстракту сухого фенхелю та його водного розчину наведено на рис. 5.1, 5.2.



Рис. 5.1. Мікросвітлина екстракту сухого фенхелю

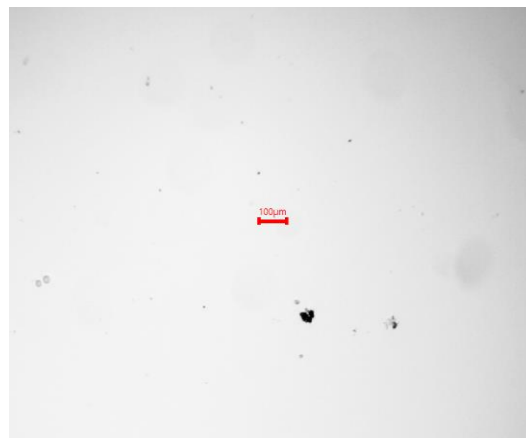


Рис. 5.2. Мікросвітлина розчину екстракту сухого фенхелю у воді очищеній

Отримані дані (рис. 5.1) свідчать, що порошок екстракту сухого фенхелю є тонкодисперсним і складається з прозорих частинок з гладкою поверхнею і нерівними краями світло-коричневого та коричневого кольору, що являють собою полідисперсну кристалічну систему анізодіаметричного типу. Фактор форми варіює від 0,30 до 0,75. За результатами аналізу, субстанцію можна охарактеризувати як полідисперсну, з незадовільною плинністю, що вимагатиме введення допоміжних речовин з групи наповнювачів і лубрикантів. Результати експерименту (рис. 5.2), отримані у дослідженні розчинності екстракту сухого фенхелю у воді очищеній, свідчать, що він належить до легкокорозивних речовин.

Наступним етапом експериментальних досліджень стало вивчення фракційного складу екстракту, який впливає на його технологічні властивості і точність дозування. Результати оцінювання фракційного складу екстракту сухого фенхелю ситовим аналізом наведено на рис. 5.3.

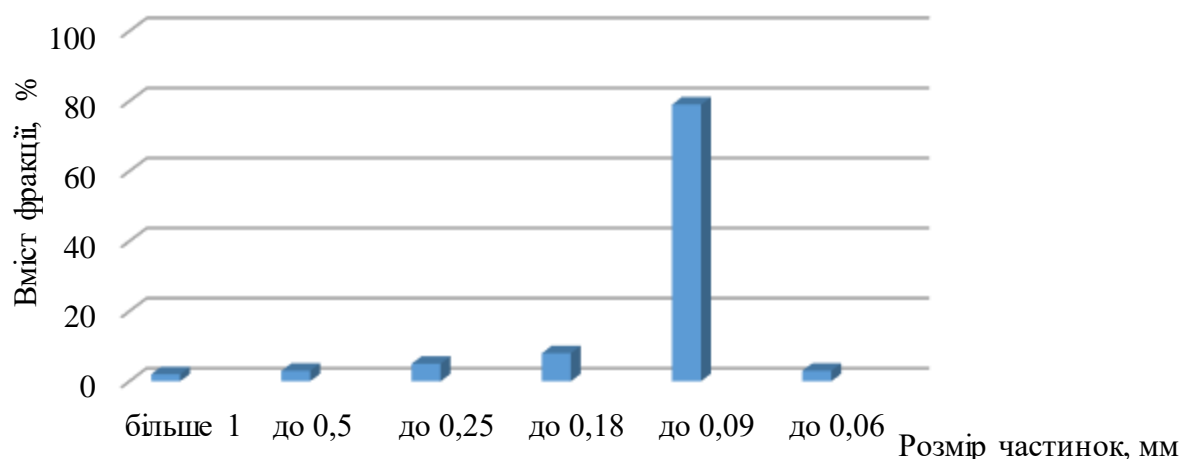


Рис. 5.3 Фракційний склад екстракту сухого фенхелю

Як видно з даних рис. 5.3, кількість найбільших і найменших частинок екстракту незначна, його основна маса має приблизно однакові розміри, що може обумовлювати незадовільні технологічні властивості, зокрема пластинчаста структура та нерівні краї субстанції.

Для отримання технологічної капсульної суміші, нами було вивчено вихідні технологічні параметри екстракту сухого фенхелю (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

#### Фармакотехнологічні властивості екстракту сухого фенхелю

Параметри досліджень	Одиниці вимірювання	Результати досліджень
Об'єм до усадки, $V_0$	мл	$88,87 \pm 0,23$
Об'єм після усадки, $V_{10}$	мл	$82,79 \pm 0,24$
Об'єм після усадки, $V_{500}$	мл	$67,43 \pm 0,26$
Об'єм після усадки, $V_{1250}$	мл	$65,87 \pm 0,23$
Здатність до усадки, $V_{10} - V_{500}$	-	$15,36 \pm 0,15$
Насипна густина до усадки, $m / V_0$	г / мл	$0,56 \pm 0,02$
Насипна густина після усадки, $m / V_{1250}$	г / мл	$0,75 \pm 0,03$
Пресованість	Н	$89,0 \pm 1,1$
Плинність	с / 100 г	$33,17 \pm 0,67$
Вологовміст	%	$2,96 \pm 0,06$
Розпадання запресовки	хв	$7,50 \pm 0,11$

Примітка.  $n = 5$ ,  $P = 95\%$ .

Як видно з результатів табл. 5.1, досліджувана субстанція за вологовмістом відповідає вимогам ДФУ до сухих екстрактів, показник плинності є задовільним для проведення процесу інкапсулювання, пресованість має високе значення, але водночас запресовка розпалася впродовж  $(7,50 \pm 0,11)$  хв завдяки добрій розчинності екстракту у воді очищеній.

У дослідженні органолептичних властивостей екстракту сухого фенхелю після зберігання протягом 2 діб у контейнері з пластиковою кришкою було визначено, що він перетворюється на грудкоподібну масу, яка втрачає сипкість. Це свідчить про високу гігроскопічність субстанції. Для покращання властивостей сипкості і попередження злипання частинок екстракту нами проведено дослідження гігроскопічності екстракту сухого фенхелю. Результати з визначення вологопоглинання екстракту сухого фенхелю за відносної вологості повітря 45 і 75 % наведено на рис. 5.4.

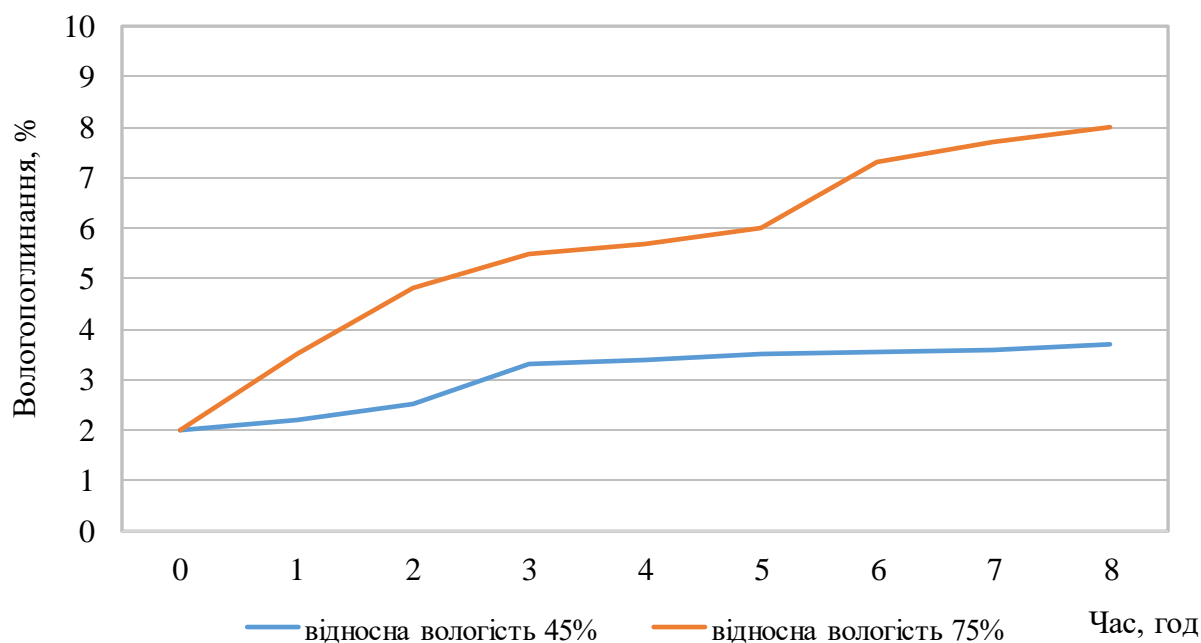


Рис. 5.4 Вплив відносної вологості повітря на вологопоглинання екстракту сухого фенхелю: 1 – 45 %; 2 – 75 %

Як видно з даних, наведених на рис. 5.4, за зниженої вологості повітря (45 %) в екстракті сухому фенхелю вологовміст збільшувався протягом 8 год

до приблизно 4,0 %. У разі подальшого зберігання вологовміст зростає і через 5 діб частинки екстракту повністю злипалися між собою у суцільну масу. За відносної вологості повітря 75 % вологовміст субстанції протягом перших 8 год зріс до 7,5 %, у суцільну масу його частинки злиплися на 3 добу [84].

Для покращання властивостей екстракту сухого фенхелю застосували такий біофармацевтичний прийом, як додавання допоміжних речовин.

## 5.2 Фармакотехнологічні дослідження отримання капсульних сумішей із сухим екстрактом фенхелю

Склад допоміжних речовин визначався з урахуванням забезпечення основних показників якості капсул (розпадання, розчинення, однорідність дозування, плинність) і можливості використання технологічного обладнання для проведення технологічного процесу наповнення капсул [28, 72].

Досліджувані допоміжні речовини (лактози моногідрат 80 mesh, тальк, аеросил, магнію стеарат, магнію оксид, мікрокристалічна целюлоза) входять до переліку дозволених до застосування у фармацевтичній промисловості речовин і описані в Європейській фармакопеї (EPH), ДФУ, Американській фармакопеї (USP), а також включені до Переліку назв допоміжних речовин, що входять до складу лікарських засобів, затверджений Наказом МОЗ України від 19.06.2007 р. № 339 [11, 24, 123, 124, 182].

За результатами проведених досліджень, масу для інкапсулювання було вирішено формувати у вигляді суміші з урахуванням вихідних фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей екстракту сухого фенхелю та допоміжних речовин. Як наповнювач обрали лактози моногідрат 80 mesh, оскільки основну її масу складають частинки фракції 0,09-0,18 мм, що є близьким до розміру частинок екстракту, тобто вона буде добре з ним змішуватися, утворюючи однорідну капсульну суміш (рис. 5.5).

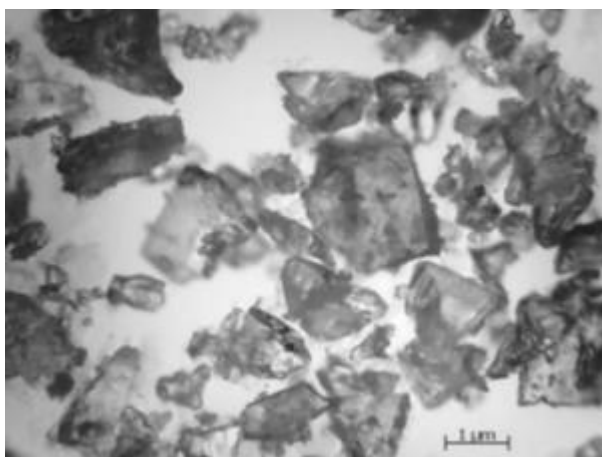


Рис. 5.5 Мікросвітлина суміші фенхелю плодів екстракту сухого з лактози моногідратом 80 mesh

Аналізуючи форми і розмір частинок суміші на мікросвітлинні (рис. 5.5), можна зробити висновок про її монодисперсність, що сприятиме кращій плинності та мінімальній пористості.

Для покращання плинності, одного із важливих параметрів капсульної маси, який забезпечує точність дозування та безперервність роботи капсулонаповнювальної машини, використовували такі допоміжні речовини, як лактози моногідрат 80 mesh, тальк, аеросил, магнію стеарат, магнію оксид, мікрокристалічну целюлозу. Призначення допоміжних речовин для розроблення ЛП фенхелю в капсулах, наведено у табл. 5.2.

Таблиця 5.2

**Допоміжні речовини для капсул з фенхелю звичайного  
плодів екстракту сухого**

Інгредієнт	Функція
1	2
Лактози моногідрат 80 mesh	Наповнювач (розріджувач)
Мікрокристалічна целюлоза	Наповнювач
Магнію стеарат	Ковзна та антифрикційна речовина (лубрикант)
Магнію оксид	Зв'язувач надлишкової води та підсушувач, антифрикційна речовина

## Продовження табл. 5.2

1	2
Аеросил	Поліфункціональна, протизлежувальна, ковзна речовина, стабілізатор гігроскопічних субстанцій
Тальк	Поліфункціональна, ковзна речовина, стабілізатор гігроскопічних субстанцій

Склад модельних зразків капсульних сумішей з фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим та різними комбінаціями ДР наведено в табл. 5.3.

Таблиця 5.3

## Склад модельних зразків капсульних сумішей

Інгредієнти, г / 100,0	Модельні зразки					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Фенхелю звичайного плодів екстракт сухий	62,0					
Лактози моногідрат 80 mesh	31,0					
МКЦ	–	5,0	–	3,5	3,5	6,0
Магнію оксид	2,0	–	2,0	1,5	–	–
Магнію стеарат	–	2,0	–	–	1,5	1,0
Аеросил	5,0	–	2,0	–	2,0	–
Тальк	–	–	3,0	2,0	–	–
Разом	100,0					

З метою узагальнення вже отриманих даних, а також для визначення оптимальної комбінації допоміжних речовин були проведені дослідження технологічних характеристик отриманих сумішей: плинності (для точності заповнення оболонки капсули) та густини (до та після усадки і для розрахунку розміру капсульної оболонки) отриманих модельних сумішей АФІ з різними наповнювачами [87]. Результати досліджень наведено в табл. 5.4.



**Технологічні характеристики модельних зразків  
капсульних сумішей**

Параметр, одиниці виміру	Модельні зразки, №					
	1	2	3	4	5	6
Плинність, с / 100 г	23,16 ± 0,25	25,13 ± 0,19	22,10 ± 0,24	22,48 ± 0,23	19,22 ± 0,18	25,38 ± 0,22
Насипна густина до усадки, г / мл	0,51 ± 0,02	0,61 ± 0,03	0,55 ± 0,01	0,59 ± 0,02	0,55 ± 0,02	0,62 ± 0,03
Насипна густина після усадки, г / мл	0,66 ± 0,02	0,77 ± 0,03	0,71 ± 0,02	0,76 ± 0,02	0,75 ± 0,02	0,78 ± 0,03
Вологопо- глинання, %	3,4 ± 0,2	4,5 ± 0,4	3,5 ± 0,1	4,7 ± 0,2	3,1 ± 0,1	5,1 ± 0,3

Примітка. n = 5, P = 95 %.

Як видно з даних табл. 5.4, серед досліджених складів оптимальним є склад № 5, що має задовільні технологічні характеристики, зокрема найкращий показник плинності, які дозволяють обрати пряме змішування компонентів під час наповнення капсул, забезпечать нормальну роботу капсульної машини.

Для заповнення необхідний розмір, що відповідає вмісту відповідної кількості речовин, має капсула № 1 відповідно до ДФУ 2, с.1077 [24].

Розроблений нами склад препарату з фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим має задовільні технологічні характеристики, які дозволяють обрати пряме змішування компонентів для наповнення капсул.

Таким чином, на підставі аналізу отриманих результатів досліджень із вивчення впливу наповнювачів на фармакотехнологічні властивості капсульної

суміші було встановлено їх оптимальний склад під умовною назвою «Фенелмет, капсули», г:

Фенхелю звичайного плодів екстракт	
сухий	62,0
Лактози моногідрат 80 mesh	31,0
МКЦ	3,5
Магнію стеарат	1,5
Аеросил	2,0
<b>Разом</b>	<b>100,0</b>

Склад розробленого ЛП із вмістом на 1 капсулу наведено у табл. 5.5.

Таблиця 5.5

**Склад лікарського препарату «Фенелмет, капсули»**

№ з/п	Інгредієнт	Посилання на НД	Склад на 1 капсулу	
			мг	% (м/м)
<i>Активний фармацевтичний інгредієнт</i>				
1.	Екстракт сухий фенхелю звичайного плодів	Проект МКЯ	250,00	62,00
<i>Допоміжні речовини</i>				
2.	Лактози моногідрат 80 mesh	ЕPh, ДФУ 2.0, с. 387	80,00	31,00
3.	МКЦ	ДФУ 2.0	9,00	3,50
4.	Магнію стеарат	ЕPh	4,00	1,50
5.	Аеросил	ДФУ 2.0. Т. 2, с. 378–380	5,00	2,00
<b>Вміст капсули</b>			<b>348,00</b>	<b>100,00</b>

Фізико-хімічні і технологічні показники розроблених капсул «Фенелмет, капсули» наведено у табл. 5.6.

Таблиця 5.6

**Фізико-хімічні і технологічні показники препарату  
«Фенелмет, капсули»**

Показники	Результат
Опис	Тверді желатинові капсули № 1 білого кольору, наповнені порошком коричневого кольору, що містить невеликі частинки від світлого до темного кольору; допускається наявність агломератів частинок
Середня маса вмісту капсули (від 313,2 до 382,8 мг)	348 ± 0,002
Однорідність маси	Із 20-ти капсул не більше 2-х відхиляються понад ± 7,5 % і жодна – понад ± 15 % від середньої маси вмісту капсул
Розпадання (не більше 15 хв)	11,0 ± 1,0
Розчинення (не менше 75 %)	87,0 ± 1,0

Примітка. n = 5, P = 95 %.

Отже, проведені дослідження довели, що за усіма показниками розроблений препарат «Фенелмет, капсули» відповідає вимогам ДФУ (табл. 5.6). Показник розпадання розроблених капсул знаходиться в межах норми, на основі чого можна прогнозувати їх високу біодоступність, яка є однією з основних характеристик якості фармацевтичних препаратів.

### 5.3 Процес аптечного виготовлення твердих желатинових капсул з фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим

На сучасному етапі вітчизняні аптеки з екстемпоральним виготовленням ліків оснащені засобами механізації, що дозволяє підвищити продуктивність праці і звільнити людину від виконання важких і трудомістких технологічних операцій.

За розробленою рецептурою створено технологію виготовлення твердих желатинових капсул з фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим в умовах аптеки. Технологічний процес складається з таких стадій: підготовчі роботи, відважування інгредієнтів, змішування інгредієнтів, фасування й оформлення препарату до відпуску.

*Підготовчі роботи.* Протирають робочий стіл і ваги дезінфікувальними рідинами (хлораміном, 3 % розчином пероксиду водню чи спирто-ефірною сумішшю 1 : 1).

*Відважування інгредієнтів.* На лабораторних електронних вагах (Axis, модель BTU 210) зважують фенхелю звичайного плодів екстракт сухий, лактози моногідрат 80 mesh, МКЦ, магнію стеарат і аеросил.

*Змішування інгредієнтів.* Відважену речовину лактози моногідрат 80 mesh поміщають у фарфорову ступку, розтирають, додають фенхелю звичайного плодів екстракт сухий, розтирають, додають МКЦ, магнію стеарат, ретельно перемішують. У останню чергу у ступку додають аеросил і обережно перемішують.

Контроль якості капсульної суміші проводять за органолептичними (зовнішній вигляд, колір, запах), фізико-хімічними і технологічними показниками, а саме: однорідність маси, розпадання (не більше 15 хв), кількісний вміст ефірної олії.

*Фасування капсульної маси в капсули.* Порожні тверді желатинові капсули поміщають у чарунки настольної капсульної машинки, заповнюють їх капсульною сумішшю, закривають кришечками та передають на стадію *Оформлення до відпуску.*

*Оформлення до відпуску.* Після отримання позитивних результатів готові капсули переносять у флакони з темного скла з кришкою, що загвинчується. На етикетці вказують назву препарату українською мовою, масу, дату виготовлення, термін придатності, умови зберігання і спосіб застосування. Технологічну схему отримання капсул з фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим в умовах аптеки наведено на рис. 5.6.



Рис. 5.6 Технологічна схема виготовлення капсул із фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим в умовах аптеки (початок)

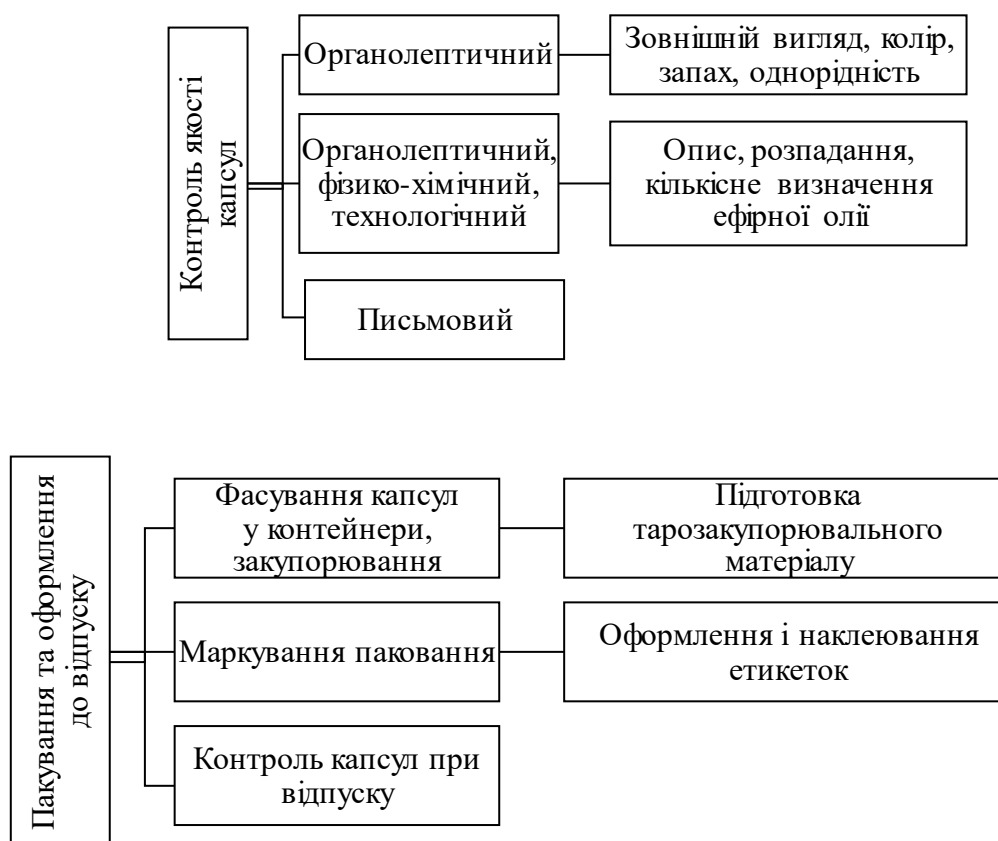


Рис. 5.6 Технологічна схема виготовлення капсул із фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим в умовах аптеки (продовження)

Лабораторну технологію капсул апробовано в аптеках з екстемпоральним виготовленням лікарських препаратів. Акт апробації наведено в додатку Е.

Розроблено технологічну інструкцію на виготовлення твердих желатинових капсул із фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим в умовах аптеки.

#### 5.4 Розроблення технології виготовлення твердих желатинових капсул із фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим у промислових умовах

У фармацевтичному розробленні ЛП технологічний процес посідає важливе місце.

Технологічний процес виробництва твердих желатинових капсул із фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим необхідно проводити з виконанням

санітарно-гігієнічних вимог, спрямованих на попередження мікробної контамінації сировини, напівпродуктів і готової продукції. Проводиться санітарна обробка приміщень, яка полягає в очищенні повітря, підготовці технологічних приміщень, технологічного обладнання та персоналу до роботи [48, 49, 50].

Речовини, що надходять на стадію підготовки сировини, а також матеріали для первинного упакування і друкована продукція мають супроводжуватися документами вхідного контролю, які підтверджують відповідність їх якості НД, а також мають бути перевірені на мікробіологічну чистоту. Вихідна сировина, матеріали для первинного упакування, допоміжні матеріали та друкована продукція зберігаються на складі сировини і матеріалів і надходять у виробництво тільки після проведення вхідного контролю якості на відповідність сировини вимогам НД. До виробничих приміщень сировина надходить через санпропускник. Підготовка сировини проводиться за умови увімкненої вентиляції та використання індивідуальних засобів захисту [48].

Вхідний контроль якості субстанції, вихідної сировини, допоміжних матеріалів та матеріалів первинного упакування проводиться відповідно до специфікацій підприємства. Умови зберігання повинні відповідати вимогам НД на кожен вид сировини та матеріалів [48].

Технологічну схему виробництва твердих желатинових капсул з екстрактом сухим фенхелю наведено на рис. 5.7.

#### Стадія 1. Підготовка сировини

Перевіряється відповідність сировини і матеріалу замовленню на закупівлю та проводиться візуальна ідентифікація. Всі партії сировини і матеріалів ідентифікуються із зазначенням їх назви, номера партії та коду.

На терезах відповідно до виробничої рецептури відважують компоненти ЛП, просіюють: фенхелю звичайного плодів екстракт сухий, лактозу моногідрат, МКЦ – крізь сито з розміром отворів ( $0,5 \pm 0,05$ ) мм; аеросил, магнію стеарат – крізь сито з розміром отворів ( $0,2 \pm 0,03$ ) мм. На збірники наклеюють етикетку із зазначенням назви сировини, серії, дати, прізвища та підпису апаратника.

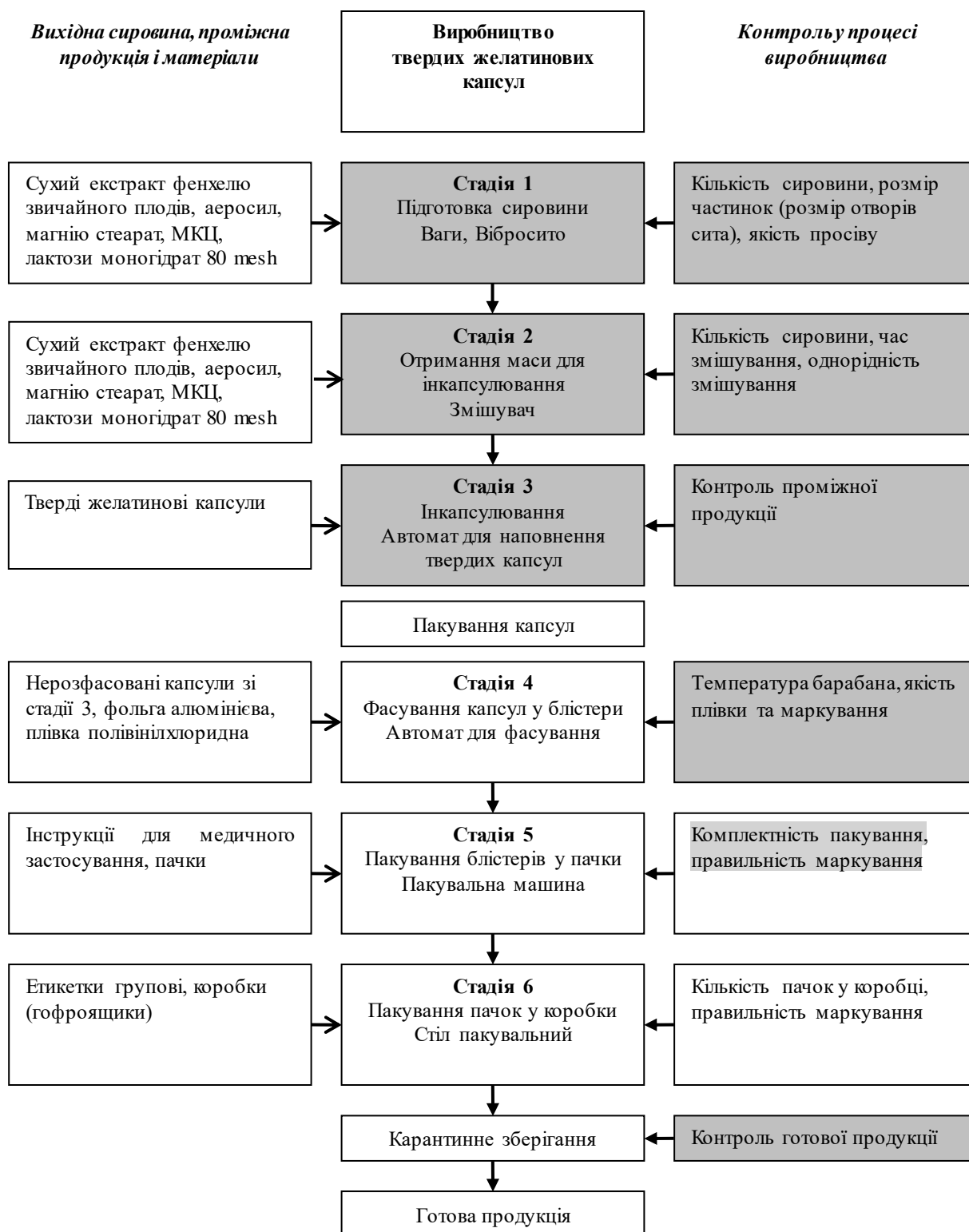


Рис. 5.7 Технологічна схема виробництва твердих желатинових капсул із фенхелю звичайного екстрактом сухим



## Стадія 2. Отримання маси для інкапсулювання

Перед початком роботи перевіряють чистоту барабанного змішувача, збірники і наявність етикеток на обладнанні, дати, назви кінцевого продукту, номера серії, наявність напису «Готово до роботи».

Змішування компонентів проводять послідовно – фенхелю звичайного плодів екстракт сухий, лактозу моногідрат, МКЦ, додають аеросил, змішують, отриману суміш опудрюють магнію стеаратом. Після закінчення процесу змішування капсульну масу вивантажують у збірники і зважують (проміжний продукт).

Після закінчення перемішування відбирають пробу контролю якості змішування. У разі отримання позитивних результатів аналізу масу для капсулювання разом з операційним листком передають на Стадію 3 «Інкапсулювання». Залишки сировини здають на склад зберігання сировини.

## Стадія 3. Інкапсулювання

Після проведення аналізу та отримання дозволу відділу контролю якості (ВКЯ) на інкапсулювання масу для капсулювання вручну за допомогою совка завантажують у приймальний бункер машини для наповнення капсул. У бункер для капсул завантажують порожні капсули. Налаштовують параметри капсулювання і пробне наповнення капсул відповідно до вимог проекту МКЯ на препарат. За відповідності отриманих результатів вимогам проекту МКЯ проводять напрацювання препарату, відбираючи кожні 30 хв проби для їх контролю: зовнішнього вигляду, наповнення та маси вмісту капсул, однорідності дозування.

Готові капсули збирають у тарований збірник, закривають кришкою, зважують та ідентифікують етикеткою «Виробництво» із зазначенням найменування напівпродукту, номера серії, порядкового номера збірника, маси (нетто) напівпродукту, загальної кількості збірників серії, дати і підпису оператора, заповнюють протокол виготовлення серії.

Наповнені капсули у збірниках передають на стадію упакування. Відбраковані капсули з розвантажувального блоку передають на утилізацію.

#### Стадія 4. Фасування капсул у блістери

Фасування препарату в блістери здійснюється в приміщенні на лінії упакування в контурне упакування згідно із СОП «Упаковка в контурні чарункові упаковки». Зі складу отримують пакувальні матеріали, підготовлені відповідно до протоколу виготовлення серії, перевіряють відповідність коду, номера лота, кількості матеріалу за виробничим завданням, отримують дозвіл ВКЯ на використання отриманого пакувального матеріалу та ідентифікують зеленою карткою «Придатний до виробництва».

Перевіряють чистоту приміщення та обладнання. Ідентифікують приміщення карткою «Виробництво» із зазначенням найменування ЛЗ, дати і підпису оператора.

Перевозять капсули з готовим продуктом (проміжний продукт) зі складу зберігання продукції «ангро» відповідно до виробничого завдання. На інформаційній дошці для пакувальників записують найменування упакуваного продукту, код, номер лота, серію, термін придатності, реєстраційний номер, відповідно до даних, зазначених у завданні на упакування капсул.

Завантажують наповнені капсули препарату зі збірників, після встановлення робочого режиму і пробного формування блістерів, фасують капсули у блістерне упакування по 10 шт., періодично відбираючи проби для контролю якості фасування (зовнішній вигляд, герметичність упакування, кількість капсул) відповідно до СОП «Міжопераційний контроль відділу контролю якості на стадії фасування та пакування».

#### Стадія 5. Пакування блістерів у пачки

Пакування блістерів у пачки проводиться або автоматично, або вручну.

У разі автоматичного упакування картонажну машину укомплектовують пачками картонними і листками–вкладками, задають на пристрої для нанесення номера серії номер серії і термін придатності. У кожну пачку вкладається по 2 блістера препарату й інструкція для медичного застосування. У процесі роботи на пакувальних лініях необхідно перевіряти комплектність упакування в пачки; правильність і чіткість нанесення маркування, кодування, серії, терміну придатності.

У разі пакування вручну в кожен пачку вручну вкладаються по 2 блістера та листок-вкладка для медичного застосування. З кожної партії упакованих пачок з блістерами відбираються проби упакованої продукції для контролю якості фасування відповідно до СОП «Міжопераційний контроль відділу контролю якості на стадії фасування та пакування».

#### Стадія 6. Пакування пачок у коробки

Групове пакування в коробки гофрованого картону здійснюється вручну на пакувальному столі. Наклеюють етикетки для групової тари, маніпуляційні знаки, заклеюють ящики стрічкою клейкою і наносять контроль першого розкриття. Після виконання кожної технологічної операції роблять відповідні записи в протоколі виготовлення серії. Невикористані пакувальні матеріали здають на склад. На етикетці групової тари додатково вказують кількість упаковок. Маркування транспортної тари проводиться згідно з ГОСТ 14192-96. Від кожної серії контролер ВКЯ бере пробу препарату для проведення фізико-хімічного аналізу згідно з проектом МКЯ. Напрацьовану серію препарату відправляють на карантинне зберігання. Після отримання результатів аналізу на готову продукцію виписується паспорт, у якому зазначаються результати аналізу, кількість упаковок у серії, дата випуску.

Отже, 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.

### 5.5 Визначення ризиків у технології виготовлення препарату «Фенелмет, капсули»

Під час проведення фармацевтичної розробки капсул «Фенелмет, капсули», за вимогами Настанови СТ-НМОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка», нами було досліджено вплив та взаємозв'язок груп

факторів, які впливають на якість ЛЗ на етапі його виробництва [Настанови]. Було проведено ідентифікацію та якісний аналіз ризиків із застосуванням методу побудови причинно-наслідкової діаграми, так званої діаграми Ісікави, яка дозволяє врахувати багаторівневість факторів, що впливають на якість продукту, й установити ключові зв'язки між ними.

До основних факторів ризику нами були віднесені технологічний процес та якість вихідної сировини, а також приміщення, обладнання, персонал, контроль якості проміжної та готової продукції, які деталізуються факторами 2-го рівня. Перелічені основні фактори можна поділити за значущістю на фактори першої та другої черги, необхідно установити взаємозв'язок та провести їх угруповання (рис. 5.8).

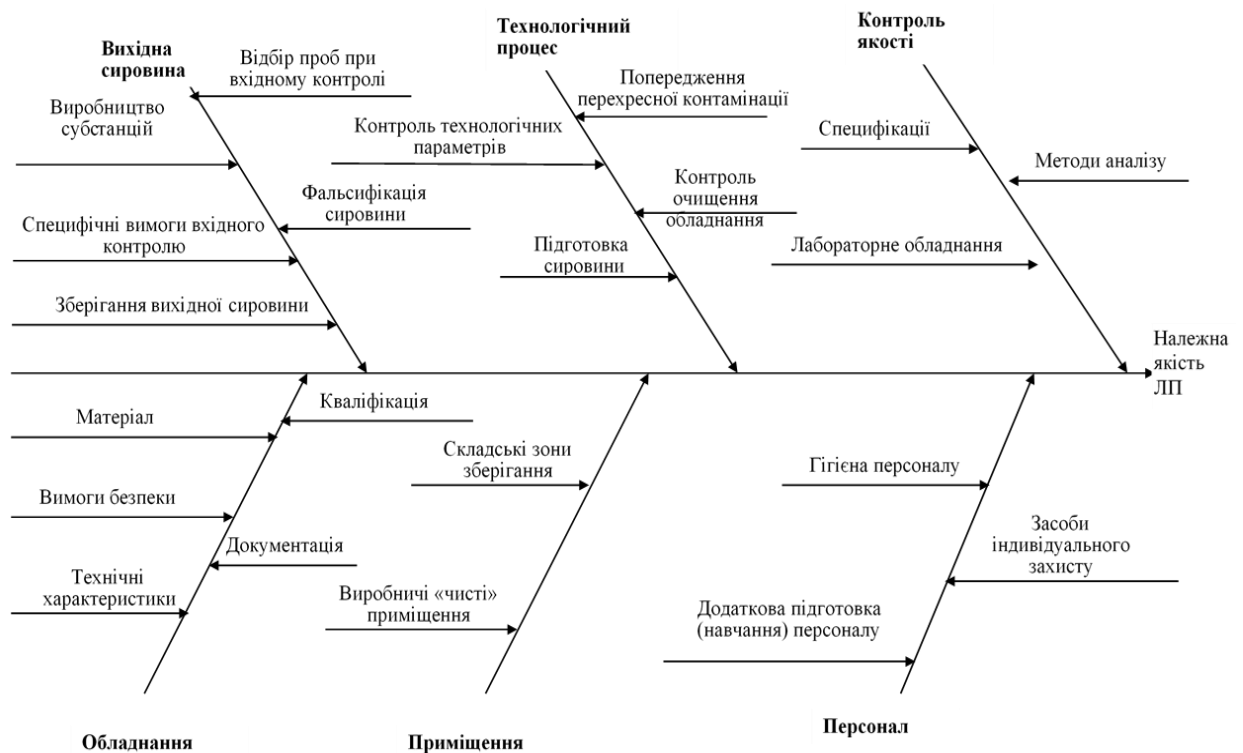


Рис. 5.8. Діаграма Ісікави для визначення критичних точок процесу виробництва капсул «Фенелмет, капсули»

Враховуючи особливості виробничих процесів і вплив на якість готового ЛЗ факторів, вказаних на рис. 5.8, їх можна поділити на специфічні та загальні.

До специфічних факторів, які безпосередньо пов'язані з ЛЗ та лікарською формою, належать якість вихідної сировини, технологічний процес, контроль якості сировини, проміжного та готового продукту. Ці фактори ми піддавали найбільш ґрунтовному аналізу в процесі нашого дослідження.

Передусім, основний вплив на якість розробленого ЛЗ чинить якість вихідної сировини. Як діючу речовину ми використовуємо сухий рослинний екстракт, а ЛЗ рослинного походження мають специфічні вимоги щодо виробництва та контролю якості, і ризики якості екстракту характеризуються цілою низкою вторинних факторів, проілюстрованих на діаграмі.

Для розроблення методів контролю якості рослинного ЛЗ велике значення має вибір активного маркера, а саме групи або індивідуальної БАР, що пов'язані з фармакологічною дією препарату. Усі параметри специфікації розробляються відповідно до загального керівництва щодо готових ЛП.

Під час проведення випробувань на стабільність ЛП з декількома АФІ слід враховувати можливий взаємний вплив на процес якісного та кількісного визначення субстанцій. Валідація методів, що використовуються, є актуальним та обов'язковим завданням у розробленні проекту МКЯ.

Безумовний вплив на забезпечення якості ЛП чинять такі фактори, як приміщення та персонал. Однак з огляду на викладені в ліцензійних умовах стандартизовані вимоги як до персоналу, так і до приміщень ми вирішили для цих факторів зазначити тільки специфічні вимоги. Основні дослідження було присвячено вхідній сировині, технологічному процесу, контролю якості та обладнанню, що є визначальними у процесі фармацевтичної розробки та упровадження нових оригінальних ЛЗ.

Виробничі приміщення мають відповідати логічній послідовності процесу виробництва. Велике значення як для АФІ, так і для допоміжних речовин, має регулювання температури та вологості повітря, його фільтрація та ефективна вентиляція. Відважування вихідної сировини має проводитися у відокремленій від процесу виробництва кімнаті. Конструкція приміщень має сприяти дотримувannya спеціальних заходів з метою попередження перехресної

контамінації і полегшення очищення, коли утворюється пил (відбір проб, зважування, подрібнення, змішування, просіювання та інші операції). Складські приміщення повинні мати достатню місткість для впорядкованого зберігання різних категорій сировини. Тара має бути розміщена таким чином, щоб забезпечувати вільну циркуляцію повітря. У зоні зберігання мають забезпечуватися захист матеріалів від впливу погодних умов і контроль належних умов зберігання (Т, RH). Склади повинні мати окремі зони: для матеріалів у карантині, дозволених матеріалів і забракованої вихідної сировини.

Виробничий персонал і персонал відділу контролю якості повинні мати спеціальну підготовку. Уповноважена особа мусить володіти специфічними питаннями обробки і контролю якості матеріалів у процесі виробництва таблеток, вкритих оболонкою. Чітке дотримання персоналом гігієнічних вимог у процесі виробництва попереджує подальшу контамінацію вихідної сировини, напівпродукту та готового продукту. Виробничий персонал, який безпосередньо контактує з вихідною сировиною, має бути забезпечений засобами індивідуального захисту: масками, рукавицями, окулярами. Не допускаються до роботи з вихідною сировиною особи, які мають алергійні захворювання чи схильність до них.

Фармацевтичне устаткування, що використовується, має відповідати вимогам належної виробничої практики. Експлуатаційні характеристики устаткування мають забезпечувати виконання виробничого завдання в робочому діапазоні навантажень. Технічні характеристики устаткування мають відповідати запланованій номенклатурі і об'ємам випуску продукції. Матеріал устаткування не повинен взаємодіяти з вихідною сировиною чи продуктами, служити джерелом забруднення напівпродукту і готового продукту.

Отже, кваліфікація критичного устаткування, валідація процесу і контроль змін забезпечують відтворюваність виробничого процесу, тим самим гарантуючи стабільну якість і ефективність різних серій препарату, що виробляється.

## Висновки до розділу 5

1. Вивчено фізико-хімічні та фармакотехнологічні характеристики фенхелю звичайного екстракту сухого: форму і розмір частинок (анізодіаметричного типу з фактором форми від 0,30 до 0,75), вологовміст ( $2,96 \pm 0,06$  %), об'єм до ( $88,87 \pm 0,23$  мл) та після ( $65,87 \pm 0,23$  мл) усадки, плинність ( $33,17 \pm 0,67$  с / 100,0), насипну густину до ( $0,56 \pm 0,02$  г / мл) та після ( $0,75 \pm 0,03$  г / мл) усадки, пресованість ( $89,0 \pm 1,1$  Н), розпадання запресовки ( $7,50 \pm 0,11$  хв).

2. На підставі результатів фізико-хімічних, кристалографічних, біофармацевтичних та фармакотехнологічних досліджень обґрунтовано вибір допоміжних речовин у складі маси для інкапсулювання, а саме: лактози моногідрату як наповнювача в кількості 31 %, аеросилу як лубриканта і вологорегулятора в концентрації 2 %, мікрокристалічної целюлози і магнію стеарату як лубриканта в кількості 3,5 та 1,5 % відповідно.

3. Здійснено фармацевтичну розробку лікарського препарату під умовною назвою «Фенелмет, капсули» з фенхелю звичайного екстрактом сухим (250 мг). Розроблено його склад і технологію.

4. Виявлено критичні етапи технологічного процесу та визначено контрольні параметри критичних етапів і критерії прийнятності для показників якості.

5. Розроблено та апробовано в умовах аптечного виробництва технологічний процес отримання капсул із фенхелю звичайного екстрактом сухим. Розроблено технологічну Інструкцію виготовлення твердих желатинових капсул із фенхелю звичайного екстрактом сухим в умовах аптеки.

6. Опрацьовано технологічний процес та розроблено проєкт технологічного регламенту промислового виробництва капсул під умовною назвою «Фенелмет, капсули» згідно з Настановою СТ-Н МОЗУ 42-01-2003 «Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація».

## РОЗДІЛ 6

### БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ, РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ КАПСУЛ ІЗ ФЕНХЕЛЮ ЕКСТРАКТОМ СУХИМ

6.1 Біологічні дослідження. Визначення мікробіологічної чистоти препарату «Фенелмет, капсули»

Для аналізу мікробіологічної чистоти використовували метод, що пропонується ДФУ 2 вид. (п. 2.6.12, стор. 251). Відповідно до вимог ДФУ досліджувані зразки капсул з рослинним екстрактом мають відповідати критеріям прийнятності мікробіологічної чистоти нестерильних готових рослинних засобів для орального застосування (категорія С) (ДФУ 2 вид., с. 795): загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не повинна перевищувати  $10^5$  КУО / г (колонієутворювальні одиниці в 1,0 г зразків), дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) –  $10^4$  КУО / г. Також мають бути відсутні бактерії *Escherichia coli*, *Salmonella* (ДФУ 2.0, п. 5.1.8, с. 795) [24].

Методику проведення дослідження мікробної забрудненості «Фенелмет, капсули» наведено в розділі 2.

Інкубація зразків капсул (розведення 1 : 250) на агарі Мак-Конкі (температура – 30-35 °С, тривалість – 72 год) і дезоксихолатному агарі із ксилозою та лізином (температура – 30-35 °С, 48 год) показала відсутність колоній, що відповідає результату «відсутність бактерій *Escherichia coli* і *Salmonella* в 1,0 г досліджуваних зразків капсул». Результати визначення мікробіологічної чистоти модельних зразків капсул наведено у табл. 6.1.

Результати, наведені у табл. 6.1, свідчать про те, що в аналізованих зразках капсул не виявлено бактерій *Escherichia coli* і *Salmonella*, а загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не перевищує  $3,5 \cdot 10^3$  КУО / г (за норми  $10^5$  КУО / г), загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) не перевищує  $4,3 \cdot 10^2$  КУО / г (за норми  $10^4$  КУО / г).



**Результати дослідження зразків капсул за показником  
«Мікробіологічна чистота»**

Зразки капсул	Метод двошарового висівання		Мікроорганізми	
	Кількість КУО / г		<i>E. coli</i>	<i>Salmonella</i>
	аеробних мікроорганізмів (ТАМС)	дріжджових і плісневих грибів (ТУМС)		
Зразок капсул (1 : 50)	> 300 (неможливо порахувати колонії мікроорганізмів)	> 300 (неможливо порахувати колонії мікроорганізмів)	–	–
Зразок капсул (1 : 150)	> 300 (неможливо порахувати колонії мікроорганізмів)	> 300 (неможливо порахувати колонії мікроорганізмів)	–	–
Зразок капсул (1 : 250)	$3,5 \cdot 10^3$	$4,3 \cdot 10^2$	–	–

Примітка. КУО / г – колонієутворювальні одиниці в 1,0 г зразків; «–» повна відсутність бактерій у зразку.

Отже, отримані експериментальні дані свідчать про те, що модельні зразки капсул із сухим екстрактом фенхелю звичайного плодів відповідають вимогам ДФУ за показником «Мікробіологічна чистота».

## 6.2 Обговорення результатів фармакологічних досліджень капсул із екстрактом сухим фенхелю звичайного плодів

### 6.2.1 Експериментальне визначення токсикологічних властивостей капсул із екстрактом сухим фенхелю звичайного плодів

Крім високої фармакологічної активності, однією з найважливіших вимог до лікарських препаратів є їх безпека [37].

Вивчення гострої токсичності LD<sub>50</sub> капсул з екстрактом сухим фенхелю звичайного плодів проводили під час внутрішньошлункового уведення мишам та внутрішньоочеревинного – щурам [31, 37]. Методика вивчення гострої токсичності розроблених капсул наведена у розділі 2.

Результати вивчення гострої токсичності під час внутрішньошлункового та внутрішньоочеревинного уведення капсул з екстрактом сухим фенхелю наведено у табл. 6.2 та 6.3.

Таблиця 6.2

**Визначення LD<sub>50</sub> капсул з екстрактом фенхелю під час  
внутрішньошлункового уведення мишам (n = 10)**

Групи тварин	Випробовувана доза, мг / кг	Кількість загиблих тварин, шт.
Контроль	–	0 / 10
Капсули з екстрактом сухим фенхелю	500	0 / 10
Капсули з екстрактом сухим фенхелю	5000	0 / 10
Капсули з екстрактом сухим фенхелю	10000	0 / 10
Капсули з екстрактом сухим фенхелю	15000	0 / 10

Таблиця 6.3

**Визначення LD<sub>50</sub> капсул з екстрактом фенхелю під час  
внутрішньоочеревинного уведення щурам (n = 10)**

Групи тварин	Випробовувана доза, мг / кг	Кількість загиблих тварин, шт.
Контроль	–	0 / 10
Капсули з екстрактом фенхелю	10	0 / 10
Капсули з екстрактом фенхелю	100	0 / 10
Капсули з екстрактом фенхелю	1000	0 / 10
Капсули з екстрактом фенхелю	3000	0 / 10

Як видно з даних табл. 6.2 і 6.3, вираженої інтоксикації та загибелі експериментальних тварин у жодній групі не спостерігалось. Загальний стан тварин експериментальних груп не відрізнявся від стану тварин у контрольній групі. Про це свідчить збереження координації рухів, тонуусу скелетних м'язів, частоти дихальних рухів і ритму серцевих скорочень, реакції на больові, тактильні та звукові подразники.

Отже, під час вивчення гострої токсичності капсул з екстрактом фенхелю у разі внутрішньошлункового уведення мишам (у дозах 500, 5000, 10000 і 15000 мг / кг) та внутрішньоочеревинного уведення щурам (у дозах 10, 100, 1000, 3000 і 5000 мг / кг) встановлено, що загибелі експериментальних тварин не було. Тобто капсули з екстрактом сухим фенхелю належать до V класу токсичності речовин – практично нетоксичні речовини, за класифікацією токсичності сполук К. К. Сидорова [31].

#### 6.2.2 Експериментальне дослідження ульцерогенної та місцевопоздразливої дії капсул із фенхелю звичайного екстрактом сухим

Більшість ЛП, що застосовуються перорально, спричиняють негативний вплив на слизову оболонку ШКТ. Можуть спостерігатися такі побічні ефекти, як шлунково-кишкові розлади: подразнення слизової оболонки, нудота, відчуття здуття живота, втрата апетиту, запор або пронос, порушення травлення.

Ми вивчили можливу ульцерогенну та місцевопоздразливу дію розроблених капсул. Дослідження можливої пошкоджувальної дії капсул із фенхелю звичайного екстрактом сухим на слизову оболонку шлунка та 12-палої кишки проведено на 60 білих нелінійних щурах обох статей, масою 150-180 г, за методом J.-Uberti [33, 155].

Методика вивчення ульцерогенної та місцевопоздразливої дії розроблених капсул наведена у розділі 2.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою пакету статистичних програм Excel 2010 та Statistica 6.0. Нормальність розподілу даних

(відповідність закону Гаусса) визначена та доведена за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Порівняння між групами проведено за t-критерієм Стьюдента з поправкою Бонферроні. Відмінності показників вважали статистично значущими за  $p < 0,05$  [2]. Результати досліджень наведено у табл. 6.4.

Таблиця 6.4

**Результати вивчення впливу капсул і фільтр-пакету з екстрактом фенхелю, ацетилсаліцилової кислоти на слизову оболонку ШКТ щурів**

$(\bar{x} \pm S_{\bar{x}})$ , (n = 16)

№ з/п	Групи тварин	Доза мг/кг	% тварин з пошкодженнями	Ступінь пошкодження	Індекс виразки
1.	Ацетилсаліцилова кислота	25	60	$2,55 \pm 0,70$	$1,53 \pm 0,42$
2.		50	100	$3,45 \pm 0,19$	$3,45 \pm 0,19^{\wedge}$
3.		100	100	$4,25 \pm 0,08^{\wedge}$	$4,25 \pm 0,08^{\wedge}$
4.	Капсули з екстрактом фенхелю	5	0	0,00	0,00
5.		15	0	0,00	0,00
6.		25	10	$0,20 \pm 0,20^*$	$0,02 \pm 0,02^*$
7.	Фільтр-пакет з екстрактом фенхелю	25	10	$0,30 \pm 0,20^*$	$0,03 \pm 0,03^*$

*Примітка:* n – кількість тварин у групі;  $\bar{x}$  – середня арифметична;  $S_{\bar{x}}$  – статистична похибка середньої арифметичної; \* – статистично значущі відмінності ( $p < 0,05$ ) між групами тварин, які отримували ацетилсаліцилову кислоту в усіх зазначених дозах, за t-критерієм Стьюдента з поправкою Бонферроні;  $\wedge$  – статистично значущі відмінності ( $p < 0,05$ ) між групами тварин, які отримували ацетилсаліцилову кислоту в дозі 25 мг / кг, за t-критерієм Стьюдента з поправкою Бонферроні.

Під час макроскопічного дослідження шлунка і 12-палої кишки у щурів встановлено (табл. 6.4), що введення капсули з екстрактом сухим фенхелю звичайного плодів у дозах 5, 15 і 25 мг / кг і фільтр-пакету з екстрактом фенхелю в дозі 25 мг/кг не викликало пошкодження слизової оболонки ШКТ та симптомів, що передують утворенню деструкції: ін'єкції судин, згладжуванню

складок, набряку слизової та кишечника. Капсули з екстрактом фенхелю, як і фільтр-пакет з екстрактом капсул у в дозі 25 мг / кг виявили незначну ульцерогенну дію – викликали ступінь пошкодження слизової оболонки шлунка ( $0,20 \pm 0,20$ ) тільки у 10 % тварин (індекс виразки – 0,02), що у 21,3 рази і 14,2 рази менше, ніж від застосування ацетилсаліцилової кислоти в дозі 100 мг / кг (ступінь пошкодження слизової оболонки шлунка –  $4,25 \pm 0,08$  у 100 % тварин, а індекс виразки – 4,25). Застосування ацетилсаліцилової кислоти в дозі 25 мг / кг викликало 60 % пошкодження слизової оболонки ШКТ, а в дозах 50 і 100 мг / кг – 100 %. У капсул з екстрактом фенхелю було визначено незначний пошкоджувальний вплив (10 %) лише в дозі 25 мг / кг.

Уведення шурам ацетилсаліцилової кислоти в дозах 50 і 150 мг / кг викликало злушення клітин епітелію, геморагічне запалення слизової оболонки шлунка і 12-палої кишки. Пошкодження слизової оболонки шлунка ( $3,50 \pm 0,17$ ) спостерігалось у 50 % тварин (індекс виразки – 3,5) після введення ацетилсаліцилової кислоти в дозі 50 мг / кг. У дозі 150 мг / кг ацетилсаліцилова кислота виявила ульцерогенну дію – ступінь пошкодження слизової оболонки шлунка склав  $4,40 \pm 0,27$  у 100 % шурів, а індекс виразки – 4,4.

На моделі етанолових виразок у шурів застосування фільтр-пакету з екстрактом фенхелю в дозі 60 мг/кг за ступенем зменшення пошкодження слизової оболонки шлунка наближалось до ефективності капсул з екстрактом фенхелю в дозі 75 мг/кг. Так, фільтр-пакет з екстрактом фенхелю в дозі 60 мг/кг зменшував ступінь ушкодження слизової оболонки ШКТ у 1,7 рази відповідно, порівняно з контролем; в 1,5 рази та в 2,0 рази відповідно, порівняно з дією ацетилсаліцилової кислоти в дозах 50 мг/кг і 100 мг/кг (табл. 6.5).

Ацетилсаліцилова кислота потенціювала ульцерогенну дію етанолу. На моделі етанолових виразок у шурів значний пошкоджувальний вплив ацетилсаліцилової кислоти на слизову оболонку шлунка ( $4,40 \pm 0,27$ ) спостерігалась після її введення тваринам у дозі 100 мг / кг, що в 1,2 раз вище, ніж у групі тварин контрольної патології, де ступінь пошкодження слизової оболонки шлунка склала  $3,80 \pm 0,21$ .

**Результати вивчення ульцерогенної дії капсул і фільтр-пакету з екстрактом фенхелю, ацетилсаліцилової кислоти на моделі етанолових виразок у щурів ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ ), (n = 16)**

№ з/п	Групи тварин	Доза мг/кг	Ступінь пошкодження	Індекс виразки
1.	Контрольна патологія	-	$3,80 \pm 0,21$	$3,80 \pm 0,21$
2.	Ацетилсаліцилова кислота	50	$3,50 \pm 0,17$	$3,50 \pm 0,17$
3.		100	$4,40 \pm 0,27$	$4,40 \pm 0,27$
4.	Капсули з екстрактом фенхелю	45	$1,70 \pm 0,15^*$	$1,70 \pm 0,15^*$
5.		75	$2,20 \pm 0,11^*$	$2,20 \pm 0,11^*$
6.	Фільтр-пакет з екстрактом фенхелю	60	$2,25 \pm 0,15^*$	$2,25 \pm 0,15^*$

Примітка: n – кількість тварин у групі;  $\bar{x}$  – середня арифметична;  $S_{\bar{x}}$  – статистична похибка середньої арифметичної; \* – статистично значущі відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною патологією за t-критерієм Стьюдента з поправкою Бонферроні.

Результати досліджень свідчать, що тривале застосування капсул з екстрактом фенхелю в  $ED_{50} - 15$  мг / кг, як і фільтр-пакету з екстрактом капсул у дозі 25 мг/кг не виявило ульцерогенної дії на слизову оболонку ШКТ тварин, а на моделі етанолових виразок у щурів капсули з екстрактом фенхелю, як і фільтр-пакет з екстрактом капсул у дозі 25 мг/кг виявили незначний пошкоджувальний вплив на слизову оболонку ШКТ: у дозі 45 мг / кг – у 2,1, а в дозі 75 мг / кг – у 2,0 рази менший, ніж за умови застосування ацетилсаліцилової кислоти у дозах 50 і 100 мг / кг, фільтр-пакет з екстрактом фенхелю в дозі 60 мг / кг – у 1,6 рази і у 2,0 рази менший, ніж при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти у дозах 50 мг / кг і 100 мг / кг.

Тобто, на моделі етанолових виразок у щурів капсули з екстрактом фенхелю, як і фільтр-пакет з екстрактом фенхелю виявили більш виражену противиразкову дію.

Дослідження місцевоподразливої дії капсул з екстрактом фенхелю показало, що через 6 год після закапування ока кролів 2,5 % водною суспензією екстракту фенхелю з капсул і з фільтр-пакету діаметр зіниці ока не змінився. Капсули і фільтр-пакет з екстрактом фенхелю у тварин не викликали набряку повіки і помутніння рогівки ока, слъзотечі, токсикодермії та кон'юнктивітів. Лише у двох тварини з десяти піддослідних спостерігалася помірна гіперемія кон'юнктиви ока, яка зникла на 4-у год експерименту. Не спостерігалися зміни з боку слизової кон'юнктиви очей і діаметра зіниці через добу після закапування. Тобто, капсули і фільтр-пакет із сухим екстрактом фенхелю не викликали патоморфологічних змін слизової кон'юнктиви ока тварин.

Отже, капсули із сухим екстрактом фенхелю не виявили ульцерогенної дії в дозах 5 і 15 мг / кг. Незначна ульцерогенна дія капсул і фільтр-пакету з екстрактом фенхелю на слизову оболонку шлунка щурів виявлена лише в дозі 75 мг / кг і 60 мг/кг. На моделі етанолових виразок шлунка капсули і фільтр-пакет з екстрактом фенхелю не потенціювали ульцерогенну дію етилового спирту. У результаті досліджень капсули і фільтр-пакету з екстрактом фенхелю не виявляли місцевоподразливої дії на слизову кон'юнктиву ока кролів.

### 6.3 Визначення показників якості та розроблення проекту методів контролю якості на «Фенелмет, капсули»

Із урахуванням вимог чинного видання ДФУ та Настанови з якості СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004 «Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності» [24, 50] визначено основні показники якості і критерії прийнятності (фармакотехнологічні, фізико-хімічні та мікробіологічні) розроблених капсул, необхідні для обґрунтування цільового профілю якості ЛП.

За ДФУ, розроблений ЛП має відповідати вимогам загальної статті «Капсули» [24]. За цими вимогами, до специфікації для проведення дослідження

контролю якості капсул з екстрактом сухим фенхелю звичайного плодів введено: опис, ідентифікація, середня маса капсули, однорідність дозованих одиниць, розчинення, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

*Опис.* Тверді желатинові капсули, що мають корпус та кришку білого кольору. Вміст капсул – порошок коричневого кольору, що містить невеликі частинки від світлого до темного кольору. Допускається наявність агломератів частинок.

*Ідентифікація.*

*Ефірна олія.* Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

Методика наведена у розділі 2. *Результати:* нижче наведено послідовність зон на схемах хроматограм випробовуваного розчину та розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть проявлятися й інші зони (рис. 6.1).

Верхня частина пластинки	
Червоно-коричнева зона (терпеноїди)	Червоно-коричнева зона (терпеноїди)
Фіолетова зона (анетол)	Фіолетова зона (анетол)
Розчин порівняння	Випробовуваний розчин

Рис. 6.1 Схема хроматограми випробовуваних розчинів: фенхелю звичайного плодів екстракту сухого та розчину порівняння – ефірної олії фенхелю



Як видно з рис. 6.1, у центральній частині пластини у досліджуваних зразках проявилися зони фіолетового кольору – анетол, трохи вище червоно-коричневого кольору – терпеноїди.

*Однорідність маси.* Препарат витримує випробування, якщо не більше двох індивідуальних мас відхиляються від середньої на величину, що не перевищує  $\pm 10,0\%$ . Жодна індивідуальна маса не має відхилитися від середньої на величину  $\pm 20,0\%$  [24].

Жодна індивідуальна маса не відхилялася від середньої на величину  $\pm 20,0\%$ .

*Однорідність вмісту (капсули) (ДФУ, 2 вид., 2.9.6) [24].*

*Середня маса вмісту капсули.* Випробовування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2 вид., п. 2.9.5. Відхилення може становити  $\pm 10\%$  від середньої маси вмісту капсули.

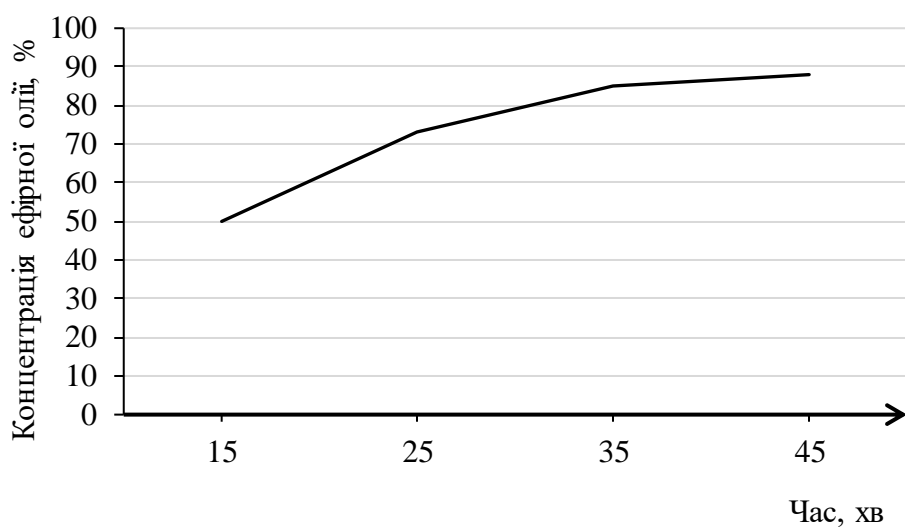
Середня маса вмісту капсули має бути від 313,2 до 382,8 мг.

*Розчинення.* Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, п. 2.9.3 «Розчинення» для твердих дозованих форм», використовують прилад з лопаттю. Середовище розчинення – 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти, 1000 мл. Обладнання: прилад 1, швидкість обертання кошика – 100 об / хв, час розчинення – 45 хв.

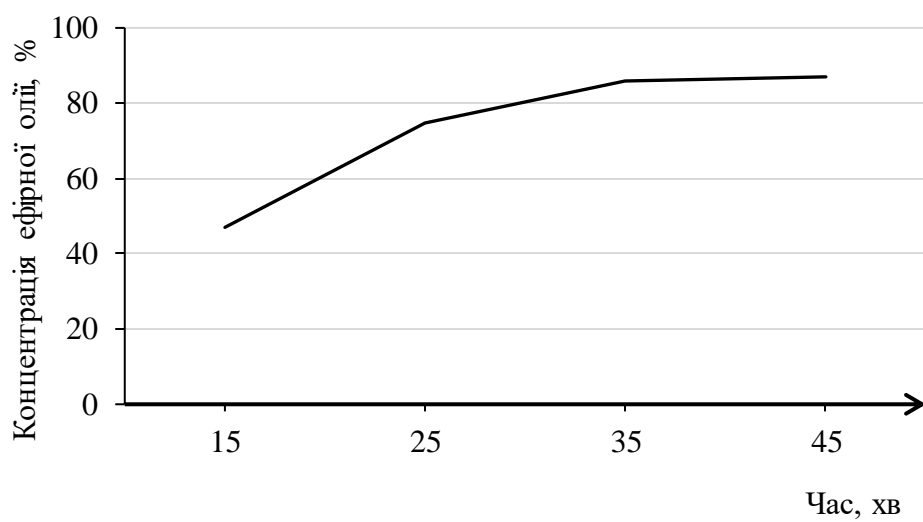
Допоміжні компоненти ЛП аеросил, стеарат магнію та мікрокристалічна целюлоза в умовах експерименту не чинять вплив на визначення АФІ.

Як аналітичний метод для кількісного визначення ефірної олії в капсулах застосовували пряме алкаліметричне титрування 0,01 моль / л розчином NaOH у присутності індикаторів метиленового синього та фенолфталеїну.

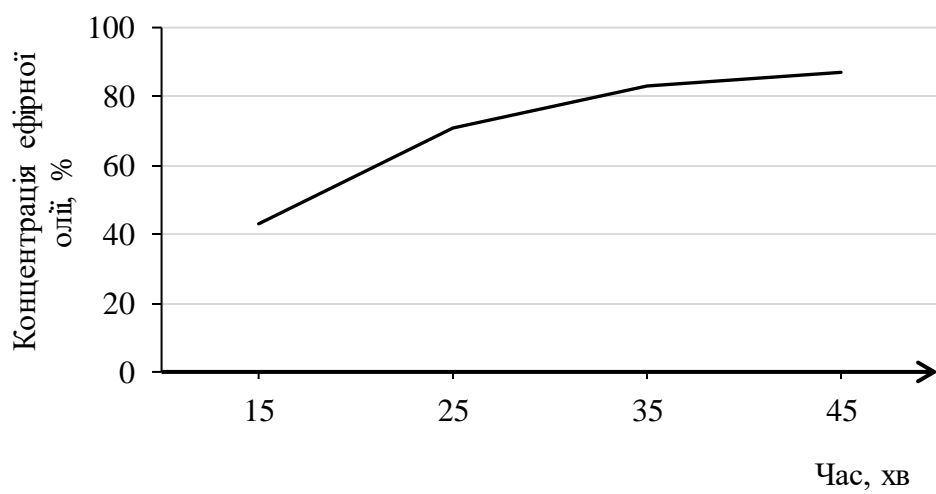
Ми проаналізували час та концентрацію ефірної олії, яка вивільнилась із капсул (рис. 6.2).



Серія 1



Серія 2



Серія 3

Рис. 6.2 Графіки ступеня вивільнення ефірної олії в часі

*Розпадання.* Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, п. 2.9.1 «Розпадання таблеток і капсул». Препарат витримав випробування, якщо всі таблетки або капсули розпалися.

За результатами проведеного дослідження, усі капсули розпалися за  $(11,6 \pm 1,0)$  хв.

*Мікробіологічна чистота.* Випробування проводять відповідно до вимог загальної статті ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4.

Загальне число аеробних мікроорганізмів, ТАМС (2.6.12): критерій прийнятності – не більше  $10^5$  КУО /мл.

Загальне число дріжджових та плісневих грибів, ТУМС (2.6.12): критерій прийнятності – не більше  $10^4$  КУО / мл. *E. Coli* – відсутність в 1,0 г. *Salmonella* – відсутність у 25,0 г.

*Кількісне визначення ефірної олії в капсулах* проводили методом прямого алкаліметричного титрування 0,01 моль / л розчином NaOH у присутності індикаторів метиленового синього та фенолфталеїну.

Вміст ефірної олії фенхелю у відсотках ( $X$ ) обчислювали методом стандарту за формулою:

$$X, \% = \frac{(V_3 - V_1) \cdot 0,005 \cdot 100}{V_3 - V_2},$$

де  $V_1$  – об'єм 0,002 М розчину натрію тіосульфату, що був використаний на титрування модельного зразка;

$V_2$  – об'єм 0,002 М розчину натрію тіосульфату, що був використаний на титрування стандартного розчину ефірної олії;

$V_3$  – об'єм 0,002 М розчину натрію тіосульфату, що був використаний на титрування у контрольному досліді (контроль – вода очищена);

0,005 – вміст ефірної олії у стандартному розчині, у відсотках.

Вміст ефірної олії у препараті має бути не менше 0,07 мг у перерахунку на середню масу вмісту капсули

Результати експериментальних досліджень 6-ти серій препарату «Фенелмет, капсули», наведено в табл. 6.6.

Таблиця 6.6

**Метрологічні характеристики середнього результату кількісного визначення ефірної олії в капсулах (n = 6)**

№ серії	Вміст ефірної олії, %	$S^2$	S	$S_{\bar{x}}$	$\Delta x$	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\varepsilon}, \%$	$\varepsilon, \%$
1	0,083	0,00000147	0,00121	0,00049	0,00311	0,00127	3,81	1,56
2	0,083							
3	0,081							
4	0,080							
5	0,081							
6	0,082							

У результаті проведених досліджень розроблено проєкт МКЯ на препарат «Фенелмет, капсули», які містять фенхелю звичайного плодів екстракт сухий – 348 мг, по 10 капсул у блістері по 2 блістера у пачці. Проєкт МКЯ наведено у додатку 1.

На препарат «Фенелмет, капсули» розроблена специфікація та методи контролю якості відповідно до вимог ДФУ [] (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

**Специфікація на препарат «Фенелмет, капсули»**

Показники	Допустимі межі		Методи контролю
	на початку	упродовж терміну придатності	
1	2		3
Опис	Тверді желатинові капсули, що мають корпус та кришку білого кольору. Вміст капсул – порошок коричневого кольору, що містить невеликі частинки від світлого до темного кольору. Допускається наявність агломератів частинок		Згідно з МКЯ, візуально, ДФУ

## Продовження табл. 6.7

1	2	3
Ідентифікація <i>Анетол</i>	На хроматограмі виділяється зона фіолетового кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах	Згідно з МКЯ
<i>Ефірна олія (терпеноїди)</i>	На хроматограмі виділяється зона червоно-коричневого кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах	Згідно з МКЯ, ДФУ, 2.2.27
Середня маса вмісту капсули	313,2–382,8 мг	Згідно з п. 3 МКЯ, ДФУ, 2.9.5
Однорідність маси	Препарат витримує випробування, якщо не більше двох індивідуальних мас відхиляються від середньої на величину, що не перевищує $\pm 10,0$ %. Жодна індивідуальна маса не має відхилитися від середньої на величину $\pm 20,0$ %	Згідно з п. 4 МКЯ, ДФУ, 2.9.5
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 5,0 %	Згідно з п. 5 МКЯ, ДФУ, 2.8.17
Розчинення	Не менше 75 % за 45 хв	Згідно з п. 6 МКЯ, ДФУ, 2.9.3
Розпадання	Не більше 15 хв	Згідно з п. 7 МКЯ, ДФУ, 2.9.1
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів, ТАМС (2.6.12). Критерій прийнятності – не більше $10^5$ КУО/г. Загальне число дріжджових та плісневих грибів, ТУМС (2.6.12). Критерій прийнятності – не більше $10^4$ КУО/г. Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 1,0 г, <i>Salmonella</i> в 25,0 г препарату	Згідно з п. 8 МКЯ, ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.8

1	2	3
Кількісне визначення (пряме алкаліметричне тигрування): <i>Ефірна олія</i>	Вміст ефірної олії у перерахунку на середню масу вмісту капсули має бути не менше 0,07 мг	Згідно з п. 9 МКЯ, ДФУ, 2.2.27

#### 6.4 Дослідження стабільності препарату «Фенелмет, капсули» у процесі зберігання

Дослідження стабільності розроблених капсул проводилось на п'яти серіях препарату з однаковим складом і співвідношенням інгредієнтів та виготовлених за однією технологією у первинному упакованні – блістері № 10 з плівки полівінілхлоридної та фольги алюмінієвої друкованої лакованої. Проведені дослідження відповідали вимогам та періодичності проведення випробувань, наведених у Настанові з якості 42-3.3: 2004 [47].

Довгострокові спостереження стабільності капсул «Фенелмет, капсули» тривали протягом 2 років та 3 місяців за температури  $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$  та відносної вологості повітря  $(60 \pm 5) \%$  (табл. 6.8).

За результатами випробування (табл. 6.8) встановлено, що препарат протягом терміну дослідження відповідав вимогам всіх показників якості за проектом МКЯ.

Отже, проведені дослідження дозволяють прогнозувати термін та умови зберігання капсул «Фенелмет, капсули» – 2 роки у сухому, захищеному від світла місці, за температури не вище  $25 ^\circ\text{C}$ .

Таблиця 6.8

Результати дослідження стабільності препарату «Фенелмет, капсули» за температури зберігання ( $25,0 \pm 2$ ) °C

Показники якості	Термін зберігання							
	Початок	3 міс.	6 міс.	9 міс.	12 міс.	18 міс.	24 міс.	27 міс.
Зовнішній вигляд	Тверді желатинові капсули, що мають корпус та кришку білого кольору. Вміст капсул – порошок коричневого кольору, що містить невеликі частинки від світлого до темного кольору. Допускається наявність агломератів частинок							
Однорідність маси, %	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Середня маса вмісту капсули, мг	0,348±0,003	0,348±0,002	0,347±0,002	0,346±0,002	0,347±0,001	0,348±0,002	0,347±0,002	0,346±0,001
Розчинення, % (не менше 75 % за 45 хв)	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Розпадання, хв (не більше 15 хв)	11,0 ± 1,0	11,5 ± 1,0	11,0 ± 1,5	11,8 ± 1,0	12,0 ± 1,0	11,5 ± 1,0	12,0 ± 1,0	11,5 ± 1,0
Ідентифікація: анетол	На хроматограмі виділяється зона фіолетового кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах							
терпеноїди	На хроматограмі виділяється зона червоно-коричневого кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах							
Кількісне визначення ефірної олії, мг (не менше 0,07 мг на одну капсулу)	0,083±0,001	0,082±0,001	0,082±0,002	0,081±0,001	0,083±0,002	0,082±0,001	0,080±0,001	0,081±0,001
Мікробіологічна чистота: бактерій <math> < 10^3 </math>	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
- грибів <math> < 10^2 </math>	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
- Echerichia coli <math> < 10 </math>	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Примітка: n = 5; P = 95 %.

## Висновки до розділу 6

1. На основі досліджень мікробіологічної чистоти аналізованих модельних зразків капсул встановлено, що вони повністю відповідають вимогам ДФУ, які висувають до готових нестерильних лікарських рослинних засобів для орального застосування (група С) стосовно вмісту загального числа життєздатних аеробних мезофільних бактерій (ТАМС, не більше  $10^5$  КУО / г) і грибів (ТУМС, не більше  $10^4$  КУО / г), а також відсутність бактерій *Escherichia coli* і *Salmonella*.

2. На основі результатів фармакологічних досліджень встановлено, що розроблені препарати «Фенелмет, фільтр-пакети» та «Фенелмет, капсули» володіють протизапальними, аналгетичними, помірними противиразковими властивостями і належать до практично нетоксичних лікарських засобів.

3. У результаті проведених досліджень розроблено проєкт МКЯ на капсули «Фенелмет, капсули» з фенхелю звичайного екстрактом сухим, по 10 капсул у блістері по 2 блістера у пачці.

4. Досліджено й встановлено термін та умови зберігання розробленого лікарського препарату «Фенелмет, капсули» – 2 роки за температури не вище 25 °С. За зовнішнім виглядом, однорідністю маси, розчиненням, середньою масою вмісту капсули ( $0,346 \pm 0,002$  –  $0,348 \pm 0,003$  мг), розпаданням ( $11,0 \pm 1,0$  –  $11,5 \pm 1,0$  хв), ідентифікацією (наявність анетолу і терпеноїдів) та кількісним вмістом ефірної олії ( $0,080 \pm 0,001$  –  $0,083 \pm 0,002$  %) препарат відповідає проєкту МКЯ.

*Результати експериментальних досліджень розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Филиппок О. М., Вишневська Л. І. Дослідження деяких фармакотехнологічних, фізико-хімічних та фармакогностичних властивостей фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare*) плодів. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 4. С. 84-91. DOI: 10.32352/0367-3057.4.22.09



2. Филипюк О. М., Рибак В. А., Вишнеvsька Л. І. Експериментальне визначення ульцерогенної, місцевопоздрознювальної та токсикологічної дії капсул з фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матер. II Міжнар. наук.–практ. internet-конф. (м. Харків, 13 жовт. 2022 р.). Х. : НФаУ, 2022. С. 196–202.

## ВИСНОВКИ

На підставі проведених теоретичних та експериментальних досліджень уперше вивчено технологічні характеристики плодів фенхелю звичайного та науково обґрунтовано склад і розроблено технологію виготовлення й методи стандартизації оригінального препарату – твердих желатинових капсул з фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим.

1. Проведений аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку і наукової літератури та обґрунтована доцільність вибору АФІ – фенхелю звичайного плоди у виготовленні лікарських препаратів, зокрема, що покращують процеси травлення, моторно-евакуаторну функцію і функціональний стан шлунково-кишкового тракту.

2. Фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження кропової води, отриманої за різними технологіями показують, що додавання тальку сприяє більш рівномірному розподілу ефірної олії фенхелю та її краплі значно дрібніші.

3. Експериментально досліджено фізико-хімічні, фармакотехнологічні та фармакогностичні властивості лікарської рослинної сировини – фенхелю звичайного плодів: екстрактивні речовини цілих ( $15,4 \pm 0,21$ ) і подрібнених плодів ( $31,0 \pm 0,32$ ), вологості ( $7,89 \pm 0,23$  %), коефіцієнтів поглинання у воді очищеній ( $1,50 \pm 0,01$ ) та етанолі 95 % ( $1,60 \pm 0,01$ ) і набухання у воді очищеній ( $3,00 \pm 0,02$ ) та етанолі 95 % ( $3,00 \pm 0,12$ ), насипного об'єму до ( $122,00 \pm 0,04$  мл) і після ( $101,00 \pm 0,02$  мл) усадки ЛРС та насипної густини до ( $0,189 \pm 0,04$  г / мл) і після ( $0,205 \pm 0,03$  г / мл) усадки ЛРС, загальної золи ( $8,75 \pm 0,14$  %), плинності ( $14,17 \pm 0,25$  с / 100,0), кута природного укосу ( $39,00 \pm 0,5$ ).

4. Досліджено та розраховано оптимальне співвідношення сировини : екстрагент (1 : 4) для забезпечення процесу екстрагування фенхелю звичайного плодів: маса сировини – 0,3 кг; насипна густина сировини після усадки –  $0,205$  г / см<sup>3</sup>; необхідна мінімальна кількість екстрагента (етанол 96 %) – 1,21 л.

5. Проведено розрахунки заповнення фільтр-пакета та дози препарату на прийом. Встановлено, що один фільтр-пакет, як разову дозу, має містити 1,3 г плодів фенхелю звичайного. Експериментально встановлено, що вміст ефірної олії в витягах із цільних та подрібнених плодів фенхелю досягає максимуму через 15-20 хв настоювання.

6. Методом ТШХ досліджено якісний склад водних витягів та доведено наявність у них анетолу та терпеноїдів. Кількісне визначення ефірної олії проводили методом прямого алкаліметричного титрування 0,01 моль / л розчином NaOH у присутності індикаторів метиленового синього та фенолфталеїну. Установлено, що нейлон (матеріал фільтр-пакету) не виявляє істотного впливу на кількісний вміст ефірної олії у водних витягах.

7. На основі проведених досліджень розроблено технологію виготовлення лікарського препарату «Фенелмет, фільтр-пакети» та проєкт технологічного регламенту.

8. Експериментально доведена стабільність препарату «Фенелмет, фільтр-пакети» протягом двох років зберігання при температурі не вище 25 °С за критеріями для специфікацій: опис, втрата в масі при висушуванні, сухий залишок, вміст золи, ідентифікація, кількісний вміст, мікробіологічна чистота. На підставі отриманих результатів обрана оптимальна температура зберігання препарату – не вище 25 °С протягом 2-х років (згідно проєкту МКЯ на препарат).

9. Вивчено фізико-хімічні та фармакотехнологічні характеристики фенхелю звичайного екстракту сухого: форму і розмір частинок (анізодіаметричного типу з фактором форми від 0,30 до 0,75), вологовміст ( $2,96 \pm 0,06 \%$ ), об'єм до ( $88,87 \pm 0,23$  мл) та після ( $65,87 \pm 0,23$  мл) усадки, плинність ( $33,17 \pm 0,67$  с / 100,0), насипну густину до ( $0,56 \pm 0,02$  г / мл) та після ( $0,75 \pm 0,03$  г / мл) усадки, пресуємість ( $89,0 \pm 1,1$  Н), розпадання запресовки ( $7,50 \pm 0,11$  хв).

10. Здійснено фармацевтичну розробку лікарського препарату під умовною назвою «Фенелмет, капсули», з фенхелю звичайного екстрактом сухим

(250 мг). На підставі результатів фізико-хімічних, кристалографічних, біофармацевтичних та фармакотехнологічних досліджень обґрунтовано вибір допоміжних речовин у складі маси для інкапсулювання, а саме: лактози моногідрату як наповнювача в кількості 31 %, аеросилу як лубриканта і вологорегулятора в концентрації 2 %, мікрокристалічної целюлози і магнію стеарату як лубриканта в кількості 3,5 та 1,5 % відповідно.

11. Розроблено та апробовано в умовах аптечного виробництва технологічний процес отримання капсул із фенхелю звичайного екстрактом сухим. Розроблено технологічну Інструкцію виготовлення твердих желатинових капсул із фенхелю звичайного екстрактом сухим в умовах аптеки.

12. Опрацьовано технологічний процес та розроблено проєкт технологічного регламенту виробництва капсул під умовною назвою «Фенелмет, капсули». Виявлені критичні етапи технологічного процесу та визначено контрольні параметри критичних етапів та критерії прийнятності для показників якості.

13. У результаті проведених досліджень розроблено проєкт МКЯ на капсули «Фенелмет, капсули» з фенхелю звичайного екстрактом сухим, по 10 капсул у блістері; по 2 блістера у пачці.

14. Доклінічними дослідженнями доведено біологічну безпечність і специфічну активність розроблених препаратів під умовною назвою «Фенелмет, фільтр-пакети» та «Фенелмет, капсули».

15. Досліджено та встановлено термін придатності розробленого лікарського препарату «Фенелмет, капсули» – 2 роки при температурі не вище 25 °С. За зовнішнім виглядом, однорідністю маси, розчиненням, середньою масою вмісту капсули ( $0,346 \pm 0,002 - 0,348 \pm 0,003$  мг), розпаданням ( $11,0 \pm 1,0 - 11,5 \pm 1,0$  хв), ідентифікацією (наявність анетолу та терпеноїдів) та кількісним вмістом ефірної олії ( $0,080 \pm 0,001 - 0,083 \pm 0,002$  %), препарат відповідає проєкту МКЯ.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аналіз основних нормативних вимог до виробників дієтичних добавок в Україні / Т. Опрошанська та ін. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 22–23 верес. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 188.
2. Атраментова Л. А., Утевская О. М. Статистические методы в биологии. Горловка, 2008. 247 с.
3. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 79-78.
4. Белоусов Ю. В. Метеоризм – от аэрофагии до флатуленции. *Здоровье Украины*. 2010. № 2. С. 38-39.
5. Білоус С. Б., Якимів О. В., Шостак Т. А., Калинюк Т. Г. Сучасна аптечна технологія ліків як основа фармацевтичної розробки лікарських засобів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 22–23 верес. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 203.
6. Біофармацевтична інформатика: генерація нових знань і розроблення лікарських засобів / М. Головенко та ін. *Вісник НАН України*. 2009. № 8. С. 3-10.
7. Бойко Н. Н., Зайцев А. И., Осолодченко Т. П. Исследование противомикробной активности лечебно-косметических средств для применения в стоматологии. *Аннали Мечниковського інституту*. 2015. № 3. С. 66-71.
8. Бурбан О. І., Вишнеvsька Л. І., Зубченко Т. М. Розроблення технології біогенного стимулятора на основі трави та вичавок очитку великого (*Sedum maximum* L.). *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, № 2. С. 48-57.
9. Буряк О. В., Гладух Є. В. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для крапель симетикону та екстракту фенхелю. *Theoretical and empirical*

*scientific research* : concept and trends. 2020. July 24. Vol. 2. Oxford, 2020. P. 119–121.

10. Власенко І. О., Ніженковська І. В. Біосиміляри інсулінів у міжнародній та вітчизняній практиці фармацевта. *Фармацевтичний журнал*. 2022, Т. 77, № 1. С. 50-62

11. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 / МОЗ України. Київ : МОЗ України, 2015. 109 с.

12. Вишневская Л. И., Филипюк О. Н., Антоненко О. В. Некоторые исторические аспекты возникновения настоев и отваров, как лекарственной форм. *Современные достижения фармацевтической науки и практики* : материалы Междунар. конф., посвящ. 60-летию фармацевт. ф-та учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, 31 окт. 2019 г. Витебск, 2019. С. 308–309.

13. Вишневська Л. І., Филипюк О. М. Фенхель звичайний (*Foeniculum vulgatum* L.) у медицині та фармації. *Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати* : метод. рек. Харків : НФаУ, 2022. 42 с.

14. Гарна О. В., Ветров П. П., Георгіянець В. А. Взаємозв'язок основних технологічних параметрів рослинної сировини. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 1. С. 54-57.

15. Гладух Є. В., Буряк О. В., Чуєшов В. І. Вибір допоміжних речовин при розробці комбінованих крапель симетикону та екстракту фенхелю. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 22 трав. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 219–220.

16. Государственная фармакопея СССР / под ред. К. Л. Риккера. V изд. Санкт-Петербург, 1906. 567 с.

17. Государственная фармакопея СССР / под ред. К. Л. Риккера. VI изд. Санкт-Петербург, 1910.

18. Государственная фармакопея СССР / под ред. К. Л. Риккера. VII изд. Москва : Наркмомздрав, 1925. 704 с.

19. Государственная фармакопея СССР / под ред. К. Л. Риккера. VIII издание. Москва : Медгиз, 1952. 822 с.
20. Государственная Фармакопея СССР / редкол. М. Д. Машковский и др. X изд. Москва : Медицина, 1968. 1079 с.
21. Государственная Фармакопея СССР / редкол. Э. А. Бабаян. IX изд. Москва : Медгиз. 1961. 914 с.
22. Грошовий Т. А., Маланчук Н. В., Фізер Л. В., Лубенець В. І. Дизайн дослідження стабільності лікарських препаратів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 22–23 верес. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 212.
23. Гудзь Н. І., Дармограй Р. Е., Лисюк Р. М., Петришак І. Р. Фіточаї – лікарські засоби чи парафармацевтики. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 21-23 бер. 2016. Харків : НФаУ, 2016. С. 90.
24. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «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.
25. Державний реєстр лікарських засобів України / МОЗ України. Київ, 2015. 325 с.
26. Державний формуляр лікарських засобів / ред. кол.: В. Є. Бліхар та ін. Київ, 2012. Вип. 4. 1159 с.
27. Довідник лікарських препаратів. Компендіум 2021. URL: <https://compendium.com.ua> (дата звернення: 22.02.2022).
28. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад.: І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

29. Дуюн Д. О. Кадровий ресурс фармацевтичного виробництва як детермінанта його ефективності. *Український соціум*. 2016. № 2. С. 61-70.
30. Дядюн Т. Інноваційні тенденції на ринку екопакування *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 22–23 верес. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С.183.
31. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В. М. Коваленко та ін. *Доклінічні дослідження лікарських засобів* : метод. рек. / за ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. С. 74-97.
32. Екстемпоральне виготовлення ліків: традиції і проблемні аспекти / О. Заліська та ін. *Еженедельник Аптека*. 2014. № 22 (943). URL: <http://www.apteka.ua/article/293675>. (дата звернення: 22.02.2022).
33. Емельянов А. С., Голдовский Б. М. Изучение возможного ulcerогенного и местнораздражающего действия теобензамина. *Патология*. 2010. Т. 7, № 1. С. 47-49.
34. Желага А. М., Безпала Т. М. Лікарська рослинна сировина як основа для виробництва якісних фармацевтичних препаратів. URL: <http://gisar.eu/ru/pode/1618> (дата звернення: 22.02.2022).
35. Журавльова Л. В., Шеховцова Ю. О. Етіопатогенетичні аспекти формування функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту: акцент на зміни кишкової проникності. *Сучасна гастроентерологія*. 2021. № 2. С. 79–86.
36. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. *Ендокринологія*. 2003. Т. 8, № 1. С. 142-145.
37. К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ / Б. М. Штабский и др. *Гигиена и санитария*. 1980. № 9. С. 49-51.
38. Квашніна Л. В., Родіонов В. П. Функціональний метеоризм у дітей. *Перинатологія і педиатрія*. 2009. № 1. С. 37.



39. Коваленко О. А., Хоненко Л. Г., Заволока К. С. Ринок ефіро-олійних культур в Україні та Європі. *Сучасні підходи до вирощування, переробки і зберігання плодоовочевої продукції*: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., 18-20 берез. 2020 р. Миколаїв : МНАУ, 2020. С. 229-230.

40. Колочавіна М. В., Котвіцька А. А. Исследование современного состояния проведения клинических исследований лекарственных средств в мире и в Украине. *Клінічна фармація*. 2011. Т. 15, № 4. С. 8-13.

41. Компендіум 2019 – лікарські препарати / за ред. В. М. Коваленка. Київ : МОРІОН, 2019. 2480 с.

42. Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Дроздова А. О. Фітозасоби в комплексному лікуванні та медичній реабілітації хворих з бронхітом. *Scientific achievements of modern society : 12-th International scientific and practical conference, Liverpool, United Kingdom, July 22-24, 2020*. Liverpool : Cognum Publishing House, 2020. P. 230.

43. Кривов'яз О. В., Томашевська Ю. О., Голод А. С. Сучасний стан і перспективи лікування кишкової коліки у немовлят. *Запорожский медицинский журнал*. 2012. № 4. С. 101-103.

44. Кушнар'ов Є. А., Гладух Є. В. Дослідження виду упаковки фіточаїв і часу екстракції на вихід біологічно активних речовин із сировини. *Запорожский медицинский журнал*. 2008. № 5 (50). С. 130–132.

45. Кушнар'ов Є. А., Гладух Є. В. Дослідження ефективності та безпечності фіточаїв у фільтр - пакетах для лікування травної системи. *Функціональні харчові продукти - дієтичні добавки - як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 11-12 квіт. 2013 р. Харків : НФаУ, 2013. С. 150-152.

46. Лазоришинець В. В., Раков М. В., Сіромаха С. О. Досвід застосування препарату еусарбон у пацієнтів кардіохірургічного профілю. *Вісник наукових досліджень*. 2000. № 1. С. 44-45.

47. Лікарські засоби. Випробування стабільності: настанови з якості : Настанова 42-3.3-2004 / В. Георгієвський та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2004. 60 с.

48. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: настанови з якості : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015. / М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2015. 315 с.

49. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції : настанови з якості: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014. / М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2014. 41 с.

50. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності : настанови з якості : Настанова 42-3.2:2004 / В. Георгієвський та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2004. 40 с.

51. Макух Х. І., Чайківський Р. А., Зіменковський А. Б. Історія лікодієзнавства: лікові форми, еволюція їх технології та термінології. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2010. № 3-4. С. 108–117.

52. Макуха О. В. Економічна ефективність вирощування фенхелю звичайного залежно від агротехнічних заходів в умовах півдня України. *Таврійський науковий вісник*. 2020. № 111. С. 112-118. DOI: <https://doi.org/10.32851/2226-0099.2020.111.15>

53. Марушко Ю. В., Шеф Г. Г., Шеф С. О. Можливості терапії функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку. *Современная педиатрия*. 2014. № 5. С. 145-148.

54. Мірзоєва Т. В. Економічні аспекти виробництва лікарських ефіролійних культур. *Проблеми системного підходу в економіці*. 2019. № 3 (1). С. 79-84.

55. Міхєєв А. О. Рослинні олії як перспективні антимікробні засоби (Огляд літератури). *Медичний форум*. 2014. № 1 (01). С. 129-134.

56. Мойсієнко В. В., Стоцька С. В. Агротехнічні прийоми вирощування фенхелю звичайного в умовах Полісся. *Наукові горизонти*. 2019. № 1. С. 11–17.

57. Мотрук Д. Лікування функціональних колік у немовлят. *Ліки України*. 2018. № 1 (217). С. 62-64.

58. Настанова «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-НМОЗУ 42-4.5:2015. Київ: МОЗ України. 2015. 109 с.

59. Онищук В. О., Бисага Є. І., Вишнеvsька Л. І. Перспективи отримання лікарських препаратів з ефірною олією фенхелю. *ХИСТ*: Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених. 2017. Вип. 19. С. 500.

60. Онищук В. О., Вишнеvsька Л. І., Бисага Є. І. Дослідження ринку лікарських препаратів з ефірними оліями з метою виявлення перспектив для розробки екстемпоральних лікарських засобів. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів*: матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків 3-4 бер. 2017 р. Харків: НФаУ, 2017. С. 144-149.

61. Палій І. Г., Заїка С. В. Синдром подразненого кишечника: актуальність проблеми та питання сучасної терапії згідно з Римськими критеріями IV перегляду. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 6 (98). URL: [http://sgastro.vitapol.com.ua/svizhij\\_nomer.php?nid=98](http://sgastro.vitapol.com.ua/svizhij_nomer.php?nid=98) (дата звернення: 22.02.2022).

62. Пасічник М. Ф. Практика виготовлення ліків в умовах аптек має переваги. *Урядовий кур'єр*. від 17.02.2015 р. URL: <http://www.ukurier.gov.ua> (дата звернення: 22.02.2022).

63. Пономарев В. Д. Экстрагирование лекарственного сырья. Москва, 1982. 204 с.

64. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при запальних захворюваннях кишечника: Наказ МОЗ України від 11.02.2016 р. № 90.

65. Редькін Р. Ex tempore: «ручному» виготовленню ліків бути! *Фармацевт практик*. 2015. № 1. С. 20–22.

66. Решетілов Ю. І., Дмитрієва С. М. Шляхи корекції симптому надмірного газоутворення у кишечнику. *Новости медицины и фармации*. 2013. № 11-12. С. 8-9.

67. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности. *Журнал АН СССР*. 1979. Т. 247, № 6. С. 1513-1516.

68. Самборський О. С. Дослідження можливостей екстемпорального виготовлення в Україні та за кордоном. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 102-112.

69. Самборський О. С., Євтушенко О. М., Слободянюк М. М. Організація фармацевтичної допомоги в Україні: реалії аптечного виготовлення лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 4 (44). С. 87–98.

70. Самборський О., Слободянюк М. Дослідження економічної ефективності екстемпорального виготовлення ліків в аптеці. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 22–23 верес. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 128–129.

71. Семенчук Ю., Киричук А., Стадницька Н. Антиоксидантні властивості компонентів фіточаїв *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 22–23 верес. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 158–159.

72. Семченко К. В., Вишневська Л. І. Методологічні підходи до розроблення складу капсул «Фітогельмін». *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75, № 6. С. 78-85.

73. Сметаніна К. І. Сучасні аспекти екстемпорального виготовлення ліків для геріатричних хворих. *Ліки України*. 2015. № 2 (23). С. 17–18.

74. Современные подходы к лечению кишечных колик у детей с пищевой непереносимостью / О. Г. Шадрин и др. *Современная педиатрия*. 2015. № 3. С. 69.

75. Сорокман Т. В., Хлуновська Л. Ю., Лозюк І. Я. Частота залучення в патологічний процес різних відділів шлунково-кишкового тракту в дітей із біліарною дисфункцією. *Сучасна педиатрія. Україна*. 2021. № 4 (116). С. 24-28.

76. Степанов Ю. М., Скирда І. Ю., Петішко О. П. Хронічні запальні захворювання кишечника: особливості епідеміології в Україні. *Гастроентерологія*. 2017. № 2 (51). С. 97–105.

77. Телетов О. С., Шатова В. М. Упаковка як об'єкт інноваційного маркетингу. *Маркетинг і менеджмент інновацій*. 2014. № 2. С. 11-20.

78. Тишкевич Н. М., Кузьмик У. Г. Обґрунтування вихідних даних для розробки рецептурної композиції льодяникової карамелі з комбінацією прянощів. *Наукові здобутки молоді – вирішенню проблем харчування людства у XXI столітті* : матеріали 86 Міжнар. наук. конф. молодих учених, аспірантів і студентів, м. Київ, 2–3 квіт. 2020 р. Київ : НУХТ, 2020. Ч. 3. С. 396.

79. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; ред. рада: В. П. Черних (голова). 2-ге вид., переробл. і доповн. Київ : МОРІОН. 2010. 1632 с.

80. Фармацевтична розробка (ICH Q8): настанови з якості : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 / М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2011. 33 с.

81. Федоровська М. І., Половко Н. П., Стрілець О. П. Розроблення складу гель-маски з соком кропиви дводомної, що призначена для нашкірного застосування при телогеновій алопеції. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 76-85.

82. Федорчук М. І., Макуха О. В. Економічна оцінка технології вирощування фенхелю звичайного при інтродукції в умовах південного Степу України. *Зрошуване землеробство*. 2013. № 59. С. 194-196.

83. Филиппок О. М., Вишневська Л. І. Біофармацевтичні та мікробіологічні дослідження настоїв фенхелю звичайного плодів. *Вісник фармації*. 2022. № 2 (104). С. 21-25. DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.22.96> (дата звернення: 22.02.2022).

84. Филиппок О. М., Вишневська Л. І. Дослідження деяких фармакотехнологічних, фізико-хімічних та фармакогностичних властивостей фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare*) плодів. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 4. С. 84–91. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.22.09> (дата звернення: 22.02.2022).

85. Филиппок О. М., Вишневська Л. І. Порівняльний аналіз водних витягів плодів фенхелю звичайного залежно від типу упакування. *Технологічні*

*та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 489–490.

86. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Пошук лікарської рослинної сировини для розробки багатокомпонентного збору для терапії хронічної венозної недостатності. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 26-27 листоп. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 263.

87. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Розробка оптимального складу і технології твердих капсул із екстрактом сухим фенхелю. *Фармацевтичний часопис*. 2022. № 2. С. 5-12.

88. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Фенхель звичайний як сировина для розробки препаратів екстемпорального виготовлення. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю Національно-го фармацевтичного університету, м. Харків, 10 верес. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 264–265.

89. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Щодо аналізу асортименту лікарських препаратів для застосовування при шлунково-кишкових розладах. *Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності: проблеми та перспективи* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Рівне, 12-13 жовт. 2021 р. Рівне, 2021. С. 329–330.

90. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Щодо якості препаратів, отриманих з лікарської рослинної сировини в умовах аптек. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2019. Вип. 6. С. 471.

91. Филипюк О. М., Вишневська Л. І., Охота А. Аналіз наукових джерел щодо залежності якості водних витягів від виду упаковки. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали IX Міжнарод. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 5 листоп. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 80.

92. Филипюк О. М., Вишнеvsька Л. І., Охота А. Вивчення типу матер'ялу фільтр-пакетів та можливості його впливу на якість водних витягів з лікарської рослинної сировини. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матеріали ІХ Міжнар. наук.-практ. internet-конф., присвяч. 45-річчю кафедри аптечної технології ліків, м. Харків 11-12 листоп. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 213–217.

93. Филипюк О. М., Крюкова А. І., Вишнеvsька Л. І., Гутник Д. В. Аналіз фармацевтичного ринку капіляростабілізуювальних засобів в Україні. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: матеріали ІV Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 26-27 листоп. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 483–484.

94. Филипюк О. М., Рибак В. А., Вишнеvsька Л. І. Експериментальне визначення ульцерогенної, місцевоподразнювальної та токсикологічної дії капсул з фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матеріали ІІ Міжнар. наук.–практ. internet-конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 196–202.

95. Филипюк О. М., Шмалько О. О., Вишнеvsька Л. І. Аналіз асортименту препаратів, що застосовуються для лікування функціональних шлунково-кишкових розладів, на фармацевтичному ринку України. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. № 4. С. 70-78. DOI: <https://doi.org/10.24959/sphhscj.21.238> (дата звернення: 22.02.2022).

96. Филипюк О. Н., Мацюк О. Д., Вишнеvsькая Л. И. Изучение вопросов качества водных вытяжек из лекарственного растительного сырья и возможных методов его улучшения. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2020*: материалы сборника тезисов докладов LXXIV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных. Минск : БГМУ, 2020. С. 1235.

97. Ципліцька О. О. Стан інституційного забезпечення реалізації кластерної політики в Україні. *Стратегічні пріоритети соціально-економічного*

розвитку в умовах інституційних перетворень глобального середовища : матеріали ІХ Міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 25 верес. 2020 р. Одеса : ОНУ імені І. І. Мечникова, 2020. С. 81-84.

98. Черних В. П., Половко Н. П. Реалії та перспективи екстемпорального виробництва ліків в Україні. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. Вип. 2. С. 3–7.

99. Чижова Е. Т., Михайлова Г. В. О коэффициентах водопоглощения лекарственного растительного сырья. *Фармация*. 2001. № 1. С. 35-37.

100. Шалата В. Я., Сур С. В. Вивчення технологічних властивостей багатокomпонентної лікарської рослинної сировини. *Запорозький медичинський журнал*. 2012. № 2 (71). С. 111-115.

101. Шмалько О. О., Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Технологія отримання екстракту сухого фенхелю звичайного плодів у лабораторних умовах. *Сучасні досягнення фармацевтичної справи* : зб. наук. пр. Харків : Вид-во НФаУ, 2022. Вип. 1. С. 238-245.

102. Шматенко О. П., Кучмістова О. Ф., Приходько Т. В. Місце екстемпоральних лікарських засобів на основі рослиної сировини в системі цивільної та військової медицини. *The 8th International conference Science and society*. Hamilton, Canada, November 9, 2018. Hamilton, 2018. P. 78-88.

103. Шостак Т. А., Калинюк Т. Г., Вронська Л. В. Ідентифікація та кількісне визначення флавоноїдів комплексного густого екстракту трави звіробою та квіток нагідок. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 3-4. С. 71-79.

104. A comparative study of dimethicone and supermint anti-flatulence effects on reducing flatulence in patients with irritable bowel syndrome / A. A. Nasiri et al. *Der Pharmacia Lettre*. 2016. Vol. 8, № 1. P. 97-101.

105. Alnaimat Alá S., Barciela-Alonso María Carmen, Bermejo-Barrera Pilar. Development of a sensitive method for the analysis of four phthalates in tea samples: Tea bag contribution to the total amount in tea infusion. *Food Additives & Contaminants: Part A*. 2020. Vol. 37, № 10. P. 1719-1729.



106. Antimicrobial activity and chemical composition of the essential oils of Portuguese *Foeniculum vulgare* fruits / A. S. Mota et al. *Natural product communications*. 2015. Vol. 10, № 4. P. 673-676.

107. Antioxidant properties, phenolic composition, bioactive compounds and nutritive value of medicinal halophytes commonly used as herbal teas / M. Qasim, et al. *South African Journal of Botany*. 2017. Vol. 110. P. 240-250. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sajb.2016.10.005> (Date of access: 09.03.2020).

108. Assessment of pharmacists' delivery of public health services in rural and urban areas in Iowa and North Dakota / D. M. Scott et al. *Pharm. Pract.* 2016. Vol. 14, № 4. P. 836.

109. Badgajar Shamkant B., Patel Vainav V., Bandivdekar Atmaram H. *Foeniculum vulgare* Mill: a review of its botany, phytochemistry, pharmacology, contemporary application, and toxicology. *BioMed research international*. 2014. Vol. 2014. DOI: 10.1155/2014/842674. (Date of access: 09.03.2020).

110. Benchmarking and Hospital Pharmacy: Pharmacy Focus. URL: <http://www.apha.org.au/wp-content/uploads/2014/11/Pharmacy-Focus.pdf> (Date of access: 09.03.2020).

111. Bilia Anna Rita, Do Céu Costa Maria. Medicinal plants and their preparations in the European market: Why has the harmonization failed? The cases of St. John's wort, valerian, ginkgo, ginseng, and green tea. *Phytomedicine*. 2021. Vol. 81. P. 153421.

112. Body composition in crohn's disease and ulcerative colitis: correlation with disease severity and duration / D. P. Yadav et al. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 2017. P. 1215035.

113. British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN) and British Pharmaceutical Nutrition Group. Administering drugs via enteral feeding tubes: a practical guide. 2004. URL: <http://www.bapen.org.uk/resources-and-education/education-and-guidance/clinical-guidance#guidanceDrugAdmin> (Date of access: 09.03.2020).

114. Burrige N., Deidun D. Australian don't rush to crush handbook. 2nd ed. Melbourne: The Society of Hospital Pharmacists of Australia, 2015. 639 p.
115. Burril & Co., Analysis for PhRMA, 2005-2011 (includes PhRMA research associates and nonmembers). *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*. 2011. P. 2-8.
116. Campbell G., Auyeung V., McRobbie D. Clinical pharmacy services in a London hospital, have they changed? *Int. J. Clin. Pharm.* 2013. Vol. 35. P. 688–691.
117. Cleary E., Jackson M. J., Ledley F. Government as the First Investor in Biopharmaceutical Innovation: Evidence From New Drug Approvals 2010–2019. *Institute for New Economic Thinking Working Paper Series*. 2020. № 133. P. 33.
118. Deshaies Raymond J. Multispecific drugs herald a new era of bio-pharmaceutical innovation. *Nature*. 2020. Vol. 580, № 7803. P. 329-338.
119. Developing Pharmacy Practice: A Focus on Patient Care: Handbook / K. Wiedenmayer et al. ; World Health Organization. Geneva, 2006. 87 p.
120. Dilip Singh. On-farm Assessment of Technological Innovation of Fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) Cultivation. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 2017. Vol. 6, № 7. P. 1504–1509.
121. Duff Alexa, Natasha Mir, Danniella Roberts, Miranda Lomer. P328 Psychological need in patients with irritable bowel syndrome in secondary care. *Neurogastroenterology*. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-bsgcampus.402> (Date of access: 09.12.2021).
122. El Hajj M. S., Al-saeed H. S., Khaja M. Qatar pharmacists' understanding, attitudes, practice and perceived barriers related to providing pharmaceutical care. *Int. J. Clin. Pharm.* 2016. Vol. 38. P. 330–343.
123. Encyclopedia of pharmaceutical technology / ed. by J. Swarbrick. 3–rd ed. N.Y. : Informa Healthcare USA, Inc. 2007. 4372 p.
124. European Pharmacopoeia 9.0 / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). 9th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2017. URL: <http://online6.edqm.eu/ep900> (Date of access: 17.10.2018).

125. Evaluation of the essential oil of *Foeniculum vulgare* Mill (fennel) fruits extracted by three different extraction methods by GC/MS / M. Hammouda Faiza et al. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 2014. Vol. 11, № 2. P. 277-279. DOI: 10.4314/ajtcam.v11i2.8. eCollection 2014. (Date of access: 17.10.2017).

126. Falconer James R., Steadman Kathryn J. Extemporaneously compounded medicines. *Australian Prescriber*. 2017. Vol. 40, № 1. P. 5. DOI: 10.18773/austprescr.2017.001 (Date of access: 17.10.2018).

127. Fathelrahman A., Ibrahim M., Wertheimer A. Pharmacy Practice in Developing Countries: Achievements and Challenges. London : Academic Press, UK, 2016.

128. *Foeniculum vulgare*: A comprehensive review of its traditional use, phytochemistry, pharmacology, and safety / A. Rather Manzoor et al. *Arabian Journal of Chemistry*. 2016. Vol. 9. P. S1574-S1583. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2012.04.011> (Date of access: 17.10.2020).

129. Frontini R. The european summit on hospital pharmacy. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2014. Vol. 21. P. 255.

130. Fürst Robert, Zündorf Ilse. Evidence-based phytotherapy in Europe: where do we stand? *Planta medica*. 2015. Vol. 81, № 12/13. P. 962–967.

131. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskaya L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. *PharmacologyOnline*. 2021. Vol. 3. P. 1256–1264.

132. Fylypyuk O., Vyshnevskaya L., Kriukova A. The place of phytotherapy in the treatment of chronic venous insufficiency. *Modern Pharmacy – Science and Practice : II International Scientific-Practical Internet-Conference* (Kutaisi, December 1–21, 2020). Kutaisi, 2020. P. 12.

133. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders / N. De Bortoli et al. *Ann Gastroenterol*. 2018. Vol. 31, № 6. P. 639-648.

134. Gedeon Richter та Hikma Pharmaceuticals підписали ліцензійну угоду щодо ексклюзивної комерціалізації денозумабу в США. *Ежнедельник Аптека*. 2021. № 49 (1320). URL: <https://www.apteka.ua/article/620973> (дата звернення: 22.02.2022).

135. Ghasemi Pirbalouti Abdollah, Amir Siahpoosh, Milad Setayesh, Lyle Craker. Antioxidant activity, total phenolic and flavonoid contents of some medicinal and aromatic plants used as herbal teas and condiments in Iran. *Journal of Medicinal Food*. 2014. Vol. 17, № 10. P. 1151-1157. DOI: 10.1089/jmf.2013.0057. (Date of access: 17.10.2020).

136. Global Scope of Hospital Pharmacy Practice: A Scoping Review / Abousheishaa, Aya Ahmed et al. *Healthcare. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. 2020. Vol. 8, № 2. P. 143. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare8020143> (Date of access: 07.12.2021).

137. Gould Odette, Buckley Paula, Doucette Douglas. What patients want: preferences regarding hospital pharmacy services. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*. 2013. Vol. 66, № 3. P. 177.

138. Granata G., Riccobene C., Napoli E., Geraci C. Polymeric Nanocapsules Containing Fennel Essential Oil: Their Preparation, Physicochemical Characterization, Stability over Time and in Simulated Gas-trointestinal Conditions. *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14, № 4. P. 873.

139. Gullapalli R. P., Mazzitelli C. L. Gelatinand Non-Gelatin Capsule Dosage Forms. *J. Pharm. Sci.* 2017. Vol. 106, № 6. P. 1453–1465. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.02.006> (Date of access: 17.10.2020).

140. Gurmeet Singh Sarla. Saunf: Do we really need fennel seeds after a meal?. *Journal of Medical Surgical Nursing Practice and Research*. 2019. Vol. 2, № 1. P. 5–8. DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3415288> (Date of access: 17.10.2020).

141. Haywood A., Glass B. D. Pharmaceutical excipients – where do we begin? *Aust Prescr.* 2011. Vol. 34. P. 112-4.

142. Holland R. W., Nimmo C. M. Transitions, part 1: Beyond pharmaceutical care. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1999. Vol. 56. P. 1758–1764.
143. Holtmann G., Shah A., Morrison M. Pathophysiology of functional gastrointestinal disorders: a holistic overview. *Dig Dis.* 2017. Vol. 35, № 1. P. 5-13.
144. Impact of Fennel Essential Oil as an Antibiotic Alternative in Rabbit Diet on Antioxidant Enzymes Levels, Growth Performance, and Meat Quality / Imbabi Tharwat et al. *Antioxidants.* 2021. Vol. 10, № 11. P. 1797.
145. Importance and prior considerations for development and utilization of tea bags: A critical review / Bassi Pratihtha et al. *Journal of Food Process Engineering.* 2020. Vol. 43, № 1. P. e13069. DOI: <https://doi.org/10.1111/jfpe.13069> (Date of access: 09.03.2020).
146. Improved Growth, Seed Yield and Quality of Fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) Through Soil Applied Nitrogen and Phosphorus / Muhammad Ayub et al. *Pakistan Journal Agricultural Research.* 2015. Vol. 28, № 1. P. 71–76.
147. Improvement of the yield and antimicrobial activity of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) essential oil by fruit milling / P. Ilić Dušica et al. *Industrial Crops and Products.* 2019. Vol. 142. P. 111854. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.111854> (Date of access: 09.03.2020).
148. Kairuz T. E., Laksmna I., Steadman K. J. History of extemporaneous compounding in Australia: changes and developments in the Australian Pharmaceutical Formulary. *J. Pharm Prac Res.* 2013. Vol. 43. P. 117-21.
149. Katoue M. G., Al-Taweel D. Role of the pharmacist in parenteral nutrition therapy: Challenges and opportunities to implement pharmaceutical care in Kuwait. *Pharm. Pract.* 2016. Vol. 14, № 2. P. 680.
150. Kesik-Brodacka Malgorzata. Progress in biopharmaceutical development. *Biotechnology and applied biochemistry.* 2018. Vol. 65, № 3. P. 306-322.
151. Krzyżaniak N., Pawłowska I., Bajorek B. The role of the clinical pharmacist in the nicu: A cross-sectional survey of Australian and Polish pharmacy practice. *Eur. J. Hosp. Pharm. Sci. Pract.* 2018. Vol. 25. P. E7–E16.

152. Leonurus japonicus Houtt.(Motherwort): Systematic research through chemical profiling, stability under controlled conditions and pharmacokinetic analysis on screening Q-markers for quality control / Zhao, Zi-Han et al. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2022. Vol. 213. P. 114707.
153. Leung A., Lemau J. Infantile colik: a review. *J. R. Soc. Health*. 2004. Vol. 124, № 4. P. 162.
154. Loidolt P., Madlmeir S., Khinast J. G. Mechanistic modeling of a capsule filling process. *Int. J. Pharm.* 2017. Vol. 532, № 1. P. 47–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.08.125> (Date of access: 17.10.2020).
155. Marrasi-Uberti E., Turba C. The experimental gastric ulcer from histamin in guinea-pigs. Pept. II. Methodology for biologically controlling the antiulcer activity of drugs. *Med. Exptl.* 1961. Vol. № 1. P. 9-14.
156. Marriott J. F., Wilson K. A., Langley C. A., Belcher D. Pharmaceutical compounding and dispensing. London ; Chicago : Pharmaceutical Press, 2010. 288 p.
157. Mihaljev Zeljko, Milica Zivkov-Balos, Zeljko Cupić, Sandra Jaksić. Levels of some microelements and essential heavy metals in herbal teas in Serbia. *Acta poloniae pharmaceutica*. 2014. Vol. 71, № 3. P. 385-391.
158. Moosavi S. G., Seghatoleslami M., Ansarinia E. Fennel Morphological Traits and Yield as Affected by Sowing Date and Plant Density. *International Journal of Biosciences*. 2014. Vol. 5, № 4. P. 222–229.
159. Morecroft Charles W., Thornton David, Caldwell Neil A. Inpatients' expectations and experiences of hospital pharmacy services: qualitative study. *Health Expectations*. 2015. Vol. 18, № 5. P. 1009-1017.
160. Musharaf Khan, Shahana Musharaf. Foeniculum vulgare Mill. A Medicinal Herb. *Medicinal Plant Research*. 2014. Vol. 4, № 6. P. 46–54.
161. Nutritional status as a predictor of hospitalization in inflammatory bowel disease: A review / R. Rocha et al. *World J. Gastrointest Pharmacol Ther.* 2019. Vol. 10, № 2. P. 50-56.
162. Owenby R. K., Brown J. N., Kemp D. W. Evaluation of pharmacy services in emergency departments of veterans affairs medical centers. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2015. Vol. 72. S110–S114.

163. Pawłowska I., Pawłowski L., Kocić I., Krzyżaniak N. Clinical and conventional pharmacy services in Polish hospitals: A national survey. *Int. J. Clin. Pharm.* 2016. Vol. 38. P. 271–279.

164. Percev I. M., Ruban O. A., Dacenko B. M. Biopharmaceutical cluster in developing of drugs. Part II. Analysis of results of biopharmaceutical research and its influence on the further development of pharmaceutical technology. *Farmatsevtichnyi zhurnal*. 2013. Vol. 2. P. 44-51.

165. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA Annual Member Survey. Washington: PhRMA, 1981-2011. URL: [https://ballotpedia.org/Pharmaceutical\\_Research\\_and\\_Manufacturers\\_of\\_America\\_\(PhRMA\)](https://ballotpedia.org/Pharmaceutical_Research_and_Manufacturers_of_America_(PhRMA)) (Date of access: 17.10.2020).

166. Pharmaceutical Society of Australia. Australian pharmaceutical formulary and handbook (APF): the everyday guide to pharmacy practice. 23rd ed. Canberra: PSA. 2015. URL: <https://www.psa.org.au> (Date of access: 17.10.2020).

167. Pharmacist contributions to the ten essential services of public health in three national association of boards of pharmacy regions / M. A. Strand et al. *Am. Pharm. Assoc.* 2017. Vol. 57. P. 395–401.

168. Pharmacists' roles in oncology pharmacy services: Results of a global survey / L. M. Holle et al. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2017. Vol. 23. P. 185–194.

169. Pharmacy Board of Australia. Codes, guidelines and policies. Guidelines on compounding medicines. 2015. URL: <http://www.pharmacyboard.gov.au/Codes-Guidelines.aspx> (Date of access: 17.10.2020).

170. Polymeric Nanocapsules Containing Fennel Essential Oil: Their Preparation, Physicochemical Characterization, Stability over Time and in Simulated Gastrointestinal Conditions / Granata Giuseppe et al. *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14, № 4. P. 873.

171. Rao S. Belching, bloating, and flatulence. How to help patients who have troublesome abdominal gas. *Postgrad. Med.* 1997. Vol. 101, № 4. P. 263–269, 275–278.

172. Ravikumar Chandini. Review on herbal teas. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2014. Vol. 6, № 5. P. 236.

173. Saavedra-Mitjans M., Ferrand É., Garin N., Bussi eres J. F. Role and impact of pharmacists in Spain: A scoping review. *Int. J. Clin. Pharm.* 2018. Vol. 40. P. 1430–1442.
174. Sembratowicz Iwona, Rusinek-Prystupa El zbieta. Effects of Brew-ing Time on the Content of Minerals in Infusions of Medicinal Herbs. *Polish Journal of Environmental Studies.* 2014. Vol. 23. P. 1.
175. Sferra T., Heitlinger L. Gastrointestinal gas formation and infantile colic. *Pediatr. Clin. North. Am.* 1996. Vol. 43, № 2. P. 489–510.
176. Solanki R. M., Vasava M. S., Gohil B. S. Influence of Drip Irrigation and Fertility Levels on Growth, Yield and Water Use Efficiency of Drilled Rabi Fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.). *International Journal of Science, Environment and Technology.* 2017. Vol. 6, № 3. P. 1972–1978.
177. Standardization in patient safety: The Who High 5s Project / A. Leotsakos et al. *Int. J. Qual. Health Care.* 2014. Vol. 26. P. 109–116.
178. Stahlberg M. Infantile colic: occurrence and risk factors. *Eur. J. Pediatr.* 1984. Vol. 143, № 2. P. 108–111.
179. The determination of elements in herbal teas and medicinal plant formulations and their tisanes / Pohl Pawel et al. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2016. Vol. 130: 326-335. DOI: 10.1016/j.jpba.2016.01.042 (Date of access: 17.10.2020).
180. The Intestinal Gas Questionnaire (IGQ): Psychometric validation of a new instrument for measuring gas-related symptoms and their im-pact on daily life among general population and irritable bowel syn-drome / Duracinsky Martin et al. *Neurogastroenterology & Motility.* 2022. Vol. 34, № 3. P. e14202. DOI: 10.1111/nmo.14202 (Date of access: 17.10.2020).
181. Tsuyuki R. T., Schindel T. J. Changing pharmacy practice: The leadership challenge. *Can. Pharm. J.* 2008. Vol. 141. P. 174–180.
182. United States Pharmacopeia. 24 ed. Rockville, 2000. 2569 p.
183. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. Switzerland, 2013. 76 p. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506096> (Date of access: 17.10.2022).



184. Wrona O., Rafin'ska K., Mozen'ski C., Buszewski B. Supercritical fluid extraction of bioactive compounds from plant materials. *Journal of AOAC international*. 2017. Vol. 100, № 6. P. 1624-1635.

185. Yaldiz Gulsum, Camlica Mahmut. Variation in the fruit phyto-chemical and mineral composition, and phenolic content and antioxidant activity of the fruit extracts of different fennel (*Foeniculum vulgare* L.) genotypes. *Industrial Crops and Products*. 2019. Vol. 142. P. 111852. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.111852> (Date of access: 17.10.2022).

186. Yield response of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) to irrigation with saline water / Cucci Giovanna et al. *Acta Agriculturae Scandinavica, Section B—Soil & Plant Science*. 2014. Vol. 64, № 2. P. 129-134.

187. Zhang Kerong, Liu Wuyi. The current status, trend, and development strategies of Chinese biopharmaceutical industry with a challenging perspective. *SAGE Open*. 2020. Vol. 10, № 1. P. 215-229.

## **ДОДАТКИ**

## Додаток А

## Список публікацій здобувача

*Список публікацій здобувача*

1. Филипюк О. М., Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Аналіз асортименту препаратів, що застосовуються для лікування функціональних шлунково-кишкових розладів, на фармацевтичному ринку України. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. № 4. С. 70-78. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.21.238> (Особистий внесок: участь в експериментальних дослідженнях, узагальнення даних, написання статті).
2. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Дослідження деяких фармакотехнологічних, фізико-хімічних та фармакогностичних властивостей фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare*) плодів. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 4. С. 84–91. <https://doi:10.32352/0367-3057.4.22.09> (Особистий внесок: експериментальні дослідження, узагальнення даних, написання статті).
3. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Розробка оптимального складу і технології твердих капсул із екстрактом сухим фенхелю. *Фармацевтичний часопис*. 2022. № 2. С. 5-12. (Особистий внесок: експериментальні дослідження, узагальнення даних, написання статті).
4. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskaya L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. *PharmacologyOnline*. Vol. 3. 2021. P. 1256–1264. (Особистий внесок: експериментальні дослідження, узагальнення даних, написання статті) (*Scopus*)/
5. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Біофармацевтичні та мікробіологічні дослідження настоїв фенхелю звичайного плодів. *Вісник фармації*. 2022. № 2 (104). С. 21-25. <https://doi.org/10.24959/nphj.22.96> (Особистий внесок: участь в експериментальних дослідженнях, узагальнення даних, написання статті).

6. Филипюк О. М., Вишневська Л. І., Охота А. Вивчення типу матер'ялу фільтр-пакетів та можливості його впливу на якість водних витягів з лікарської рослинної сировини. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матер. ІХ Міжнар. наук.–практ. internet-конф., присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р.). Х. : НФаУ, 2021. С. 213–217. (Особистий внесок: узагальнення даних, написання статті).

7. Филипюк О. М., Рибак В. А., Вишневська Л. І. Експериментальне визначення ульцерогенної, місцевоподразнювальної та токсикологічної дії капсул з фенхелю звичайного плодів екстрактом сухим. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матер. ІІ Міжнар. наук.–практ. internet-конф. (м. Харків, 13 жовт. 2022 р.). Х. : НФаУ, 2022. С. 196–202. (Особистий внесок: участь в експериментальних дослідженнях та узагальненні даних, написання статті).

8. Шмалько О. О., Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Технологія отримання екстракту сухого фенхелю звичайного плодів у лабораторних умовах. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матер. збірки наук. праць. Вип. 1 «Сучасні досягнення фармацевтичної справи», Х Міжнар. наук.-практ. конференції (м. Харків, 10-11 листоп. 2022 р.). Х.: НФаУ, 2022. С. 238-245. (Особистий внесок: участь в експериментальних дослідженнях, узагальненні даних, написанні статті).

9. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Щодо якості препаратів, отриманих з лікарської рослинної сировини в умовах аптек. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології*: матер. збірки наук. праць. Вип. 6 (м. Харків, 7-8 листоп. 2019 р.). Х. : НФаУ, 2019. С. 471.

10. Вишневская Л. И., Филипюк О. Н., Антоненко О. В. Некоторые исторические аспекты возникновения настоев и отваров, как лекарственных форм. *Современные достижения фармацевтической науки и практики*: матер. Междунар. конф., посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (г. Витебск, 31 октяб. 2019 г.). Витебск, 2019. С. 308–309.

11. Филиппук О. Н., Мацюк О. Д., Вишневецкая Л. И. Изучение вопросов качества водных вытяжек из лекарственного растительного сырья и возможных методов его улучшения. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2020*: матер. Сб. тезисов докл. LXXIV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, БГМУ. Минск, 2020. С. 1235.

12. Филиппук О. М., Вишневецкая Л. И. Пошук лікарської рослинної сировини для розробки багатокомпонентного збору для терапії хронічної венозної недостатності. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: матер. IV Міжнар. наук.-практ. internet-конф. (м. Харків, 26-27 листоп. 2020 р.). Х. : НФаУ, 2020. С. 263.

13. Филиппук О. М., Крюкова А. І., Вишневецкая Л. І., Гутник Д. В. Аналіз фармацевтичного ринку капляростабілізуювальних засобів в Україні. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 26 листоп. 2020 р.). Х. : НФаУ, 2020. С. 483–484.

14. Fylypyuk O., Vyshnevskaya L., Kriukova A. The place of phytotherapy in the treatment of chronic venous insufficiency. *Modern Pharmacy – Science and Practice* : II International Scientific-Practical Internet-Conference (Kutaisi, December 1–21, 2020). Kutaisi, 2020. P. 12.

15. Филиппук О. М., Вишневецкая Л. И. Фенхель звичайний як сировина для розробки препаратів екстемпорального виготовлення. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи*: матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету (м. Харків, 10 верес. 2021 р.), Х. : НФаУ, 2021. С. 264–265.

16. Филиппук О. М., Вишневецкая Л. И. Щодо аналізу асортименту лікарських препаратів для застосування при шлунково-кишкових розладах. *Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності: проблеми та перспективи*: матер. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Рівне, 12-13 жовт. 2021 р.). Рівне, 2021. С. 329–330.

17. Филипюк О. М., Вишневська Л. І., Охота А. Аналіз наукових джерел щодо залежності якості водних витягів від виду упакування. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матер. ІХ Міжнар. наук.-практ. internet-конф. (м. Харків, 5 листоп. 2021 р.). Х. : НФаУ, 2021. С. 80.

18. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Порівняльний аналіз водних витягів плодів фенхелю звичайного залежно від типу упакування. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р.). Х. : НФаУ, 2021. С. 489–490.

19. Вишневська Л. І., Филипюк О. М. Фенхель звичайний (*Foeniculum vulgatum L.*) у медицині та фармації. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати : метод. рек. Харків : НФаУ, 2022. 42 с. (Особистий внесок: пошук інформації, узагальнення даних, написання відповідних розділів методичних рекомендацій).

### **Апробація результатів дисертації**

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2019) (теза).
2. Международная конференция, посвященная 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» «Современные достижения фармацевтической науки и практики» (Витебск, 2019) (теза).
3. LXXIV международная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных «Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2020» (Минск, 2020) (теза).
4. Modern Pharmacy – Science and Practice : II International Scientific-Practical Internet-Conference (Kutaisi, December 1–21, 2020) (теза).
5. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи» (Харків, 2021) (теза).
6. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності: проблеми та перспективи» (Рівне, 2021) (теза).
7. IX Міжнародна науково-практична internet-конференція, присвячена 45-річчю кафедри аптечної технології ліків «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2021) (наукова стаття).
8. IX Міжнародна науково-практична internet-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2021) (теза).
9. VI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» Харків, 2021) (теза).

10. II Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, 2022) (наукова стаття).

11. X міжнародна науково-практична internet-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2022) (усна доповідь).



## Додаток Б

Додаток

Проект

**«ЗАТВЕРДЖЕНО»**Проректор з науково-педагогічної роботи НФаУ  
проф. Ірина ВЛАДИМИРОВА» вересня 2022 р.

**Заявник, країна:** Національний фармацевтичний університет,  
м. Харків, Україна

**Виробник, країна:** Національний фармацевтичний університет,  
м. Харків, Україна

## МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

**«Fenelmet, sacculus filtrantes»  
«Фенелмет, фільтр-пакети»**

Фільтр-пакети для застосування при функціональних розладах травного тракту

## Додаток В

Додаток

Проект

**«ЗАТВЕРДЖЕНО»**Проректор з науково-педагогічної роботи НФаУ  
проф. Інна ВЛАДИМИРОВА» *Вересень* 2022 р.

**Заявник, країна:** Національний фармацевтичний університет,  
м. Харків, Україна

**Виробник, країна:** Національний фармацевтичний університет,  
м. Харків, Україна

## МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

**«Fenelmet, capsulae»  
«Фенелмет, капсули»**

Тверді желатинові капсули для застосування при функціональних розладах травного тракту

Додаток Г

Додаток

Проект

Екз. №

Для службового користування

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

**УЗГОДЖЕНО**Проректор з науково-педагогічної  
роботи НФаУ

проф. Інна ВЛАДИМИРОВА

«вересня» 2022 р.

**ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ  
НА ВИРОБНИЦТВО**

**препарату «Фенелмет, фільтр-пакети» № 20 у пачці**

ТР \_\_\_\_\_

Чинний разом з досьє виробничої ділянки на виробництво м'яких лікарських засобів

ДВД \_\_\_\_\_

Термін дії до «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ р.

Розробники:

д. фарм. н., проф.

Л. І. Вишнеvsька

Аспірантка

О. М. Филипоk

Додаток Д

Додаток

Проект

Екз. №

Для службового користування

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

**УЗГОДЖЕНО**

Проректор з науково-педагогічної  
роботи НФаУ  
проф. Ірина ВЛАДИМИРОВА

«14» вересня 2022 р.

**ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ  
НА ВИРОБНИЦТВО**

**ПРЕПАРАТУ «Фенелмет, капсули», по 10 капсул у блістері;  
по 2 блістера у пачці**

ТР \_\_\_\_\_

Чинний разом з досьє виробничої ділянки на виробництво м'яких лікарських засобів

ДВД \_\_\_\_\_

Термін дії до «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ р.

Розробники:

д. фарм. н., проф.

Л. І. Вишнеvsька Л. І. Вишнеvsька

Аспірантка

О. М. Филипюк О. М. Филипюк

## Додаток Е

Аптека № 80			
<b>ТЕХНОЛОГІЧНА І Н С Т Р У К Ц І Я</b>			
<b>ВИГОТОВЛЕННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ</b>			Стор. 1
<b>«Фенелмет, капсули»</b>			
Рецептурно-виробничий відділ аптеки № 80	Дата впровадження:	Серія	1 екземпляр з _____ Версія № 01

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
 Завідувач Аптеки №80  
**Наталія Ігорівна Штучна**  
 Штучна Н.І. м.Слов'янськ  
 Штучна Н.І.  
 «10» січня 2022 р.

Діє від «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.  
 Дата перегляду «\_\_» \_\_\_\_\_ 20... р.

**ЕКСТЕМПОРАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ТВЕРДИХ  
 ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ «ФЕНЕЛМЕТ, КАПСУЛИ»**

Розроблено / змінено	Узгоджено	Затверджено
Аспірантка кафедри аптечної технології ліків	Завідувачка кафедри аптечної технології ліків, професор	Завідувачка аптеки № 80
Ткачук О. М.	Вишневецька Л. І.	Н. І. Штучна
Підпис:	Підпис:	Підпис:
Дата: 10.01.22	Дата: 10.01.22	Дата: 10.01.22

## Додаток Ж

## ЗАТВЕРДЖЕНО



Директор ТОВ «Леда»

І. М. Чанчалеїшвілі

« 17 » січня 2022 р.

## АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Технологічні дослідження фенхелю звичайного плодів та отримання лікарських препаратів на його основі.

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. О. М. Филипюк, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

**3. Джерела інформації:**

1. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskaya L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. PharmacologyOnline. Vol. 3. 2021. P. 1256–1264.
2. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Біофармацевтичні та мікробіологічні дослідження настоїв фенхелю звичайного плодів. Вісник фармації. 2022. № 2.
3. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Дослідження деяких фармакотехнологічних, фізико-хімічних та фармакогностичних властивостей фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare*) плодів. Фармацевтичний журнал. 2022. № 4. С. 84-91.
4. Филипюк О. М., Вишневська Л. І., Охота А. Вивчення типу матер'ялу фільтр-пакетів та можливості його впливу на якість водних витягів з лікарської рослинної сировини / Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матер. ІХ Міжнар. науково-практичної internet-конференції, присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (11-12 листопада 2021 р., НФаУ, м. Харків). Х. : Вид-во НФаУ. 2021. С. 213–217.

**4. Ефективність впровадження:** запропоновані результати експериментальних досліджень дозволяють розширити асортимент лікарських препаратів на основі субстанцій природного походження, зокрема фенхелю звичайного плодів, як таких, що покращують процеси травлення, моторно-евакуаторну функцію і функціональний стан шлунково-кишкового тракту та забезпечить можливість якісного виготовлення лікарських препаратів в умовах аптек.

Заст. завідувачки  
аптеки № 6 ТОВ «Леда»

А. Ю. Несвітайло



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи

НФаУ

проф. Інна ВЛАДИМИРОВА

«...» листопада 2022 р.

### АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Технологічні дослідження фенхелю звичайного плодів та отримання лікарських препаратів на його основі.

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. О. М. Филипюк, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

**3. Джерела інформації:**

1. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevsk L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. PharmacologyOnline. Vol. 3. 2021. P. 1256–1264.
2. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Біофармацевтичні та мікробіологічні дослідження настоїв фенхелю звичайного плодів. Вісник фармації. 2022. № 2.
3. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Дослідження деяких фармакотехнологічних, фізико-хімічних та фармакогностичних властивостей фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare*) плодів. Фармацевтичний журнал. 2022. № 4. С. 84-91.
4. Филипюк О. М., Вишневська Л. І., Охота А. Вивчення типу матер'ялу фільтр-пакетів та можливості його впливу на якість водних витягів з лікарської рослинної сировини / Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матер. ІХ Міжнар. науково-практичної internet-конференції, присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (11-12 листопада 2021 р., НФаУ, м. Харків). Х. : Вид-во НФаУ. 2021. С. 213–217.

**4. Впроваджено:** в навчальний процес кафедри аптечної технології ліків у лекційний курс при вивченні тем «Настої і відвари».

Відповідальний за впровадження:  
завідувачка кафедри аптечної технології ліків,  
д. фарм. н., проф.

Лілія Вишневська

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи  
НФаУ

проф. Інна ВЛАДИМИРОВА



«...» листопада 2022 р.

## АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Технологічні дослідження фенхелю звичайного плодів та отримання лікарських препаратів на його основі.

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. О. М. Филипюк, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

**3. Джерела інформації:**

1. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskya L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. PharmacologyOnline. Vol. 3. 2021. P. 1256–1264.
2. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Біофармацевтичні та мікробіологічні дослідження настоїв фенхелю звичайного плодів. Вісник фармації. 2022. № 2.
3. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Дослідження деяких фармакотехнологічних, фізико-хімічних та фармакогностичних властивостей фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare*) плодів. Фармацевтичний журнал. 2022. № 4. С. 84-91.
4. Филипюк О. М., Вишневська Л. І., Охота А. Вивчення типу матер'ялу фільтр-пакетів та можливості його впливу на якість водних витягів з лікарської рослинної сировини / Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матер. ІХ Міжнар. науково-практичної internet-конференції, присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (11-12 листопада 2021 р., НФаУ, м. Харків). Х. : Вид-во НФаУ. 2021. С. 213–217.

**4. Впроваджено:** в навчальний процес кафедри заводської технології ліків у лекційний курс при вивченні тем «Екстракційні препарати».

Відповідальна за впровадження:  
завідувачка кафедри заводської технології ліків,  
д. фарм. н., проф.

Олена Рубан





ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи  
НФаУ

проф. Інна ВЛАДИМИРОВА

«...» вересня 2022 р.

## АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Технологічні дослідження фенхелю звичайного плодів та отримання лікарських препаратів на його основі.

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. О. М. Филипюк, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

**3. Джерела інформації:**

1. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskya L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. PharmacologyOnline. Vol. 3. 2021. P. 1256–1264.
2. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Біофармацевтичні та мікробіологічні дослідження настоїв фенхелю звичайного плодів. Вісник фармації. 2022. № 2.
3. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Дослідження деяких фармакотехнологічних, фізико-хімічних та фармакогностичних властивостей фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare*) плодів. Фармацевтичний журнал. 2022. № 4. С. 84-91.
4. Филипюк О. М., Вишневська Л. І., Охота А. Вивчення типу матер'ялу фільтр-пакетів та можливості його впливу на якість водних витягів з лікарської рослинної сировини / Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матер. ІХ Міжнар. науково-практичної internet-конференції, присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (11-12 листопада 2021 р., НФаУ, м. Харків). Х. : Вид-во НФаУ. 2021. С. 213–217.

**4. Упроваджено:** в навчальний процес кафедри технологій фармацевтичних препаратів у лекційний курс при вивченні тем «Екстракційні препарати».

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри технологій  
фармацевтичних препаратів,  
д. фарм. н., проф.

Олександр Кухтенко

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор ЗВО  
з науково-педагогічної (навчальної) роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова  
професор Оксана СРР БРЕНШКОВА

05 вересня 2022 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**1. Пропозиція для впровадження:** Технологічні дослідження фенхелю звичайного плодів та отримання лікарських препаратів на його основі.

**2. Установа-розробник:** Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкіньська, 53.; асп. О. М. Філіпчук, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневецька.

Джерела інформації:

1. Fylyurіuk O., Shmalko O., Vyshnevskа L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. *PharmacologyOnline*, Vol. 3, 2021, P. 1256–1264.
2. Філіпчук О. М., Вишневецька Л. І. Біофармацевтичні та мікробіологічні дослідження настоїв фенхелю звичайного плодів. *Вісник фармації*, 2022, № 2.
3. Філіпчук О. М., Вишневецька Л. І. Дослідження деяких фармакотехнологічних, фізико-хімічних та фармакогностичних властивостей фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare*) плодів. *Фармацевтичний журнал*, 2022, № 4, С. 84-91.
4. Філіпчук О. М., Вишневецька Л. І., Охота А. Вивчення типу матеріалу фільтр-пакетів та можливості його впливу на якість водних витягів з лікарської рослинної сировини / Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матер. IX Міжнар. науково-практичної інтернет-конференції, присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (11-12 листопада 2021 р., НФаУ, м. Харків). X. : Вид-во НФаУ, 2021. С. 213–217.

**Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра нормальної фізіології.

**3. Результати застосування пропозиції за період з квітня по вересень 2022 р.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри фармації на практичних заняттях.

**4. Ефективність впровадження за критеріями, встановленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо тем «Настой та відвар» і «Екстракційні препарати».

**5. Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

**6. Затверджено на засіданні кафедри 04.10.2022 р. (протокол № 2).**

**Відповідальна за впровадження:**

Завідувач кафедри фармації,  
д. фарм. н., проф. ЗВО



Олена КРИВОВ'ЯЗ

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
 /Проректор з науково-педагогічної діяльності (освітня діяльність)  
 Оксана МОРГУЛЕЦЬ

27 жовтня 2022 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Технологічні дослідження фенхелю звичайного плодів та отримання лікарських препаратів на його основі.

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. О. М. Филипюк, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

**3. Джерела інформації:**

1. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskya L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. PharmacologyOnline. Vol. 3. 2021. P. 1256–1264.
2. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Біофармацевтичні та мікробіологічні дослідження настоїв фенхелю звичайного плодів. Вісник фармації, 2022. № 2.
3. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Дослідження деяких фармакотехнологічних, фізико-хімічних та фармакогностичних властивостей фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare*) плодів. Фармацевтичний журнал, 2022. № 4. С. 84–91.
4. Филипюк О. М., Вишневська Л. І., Охота А. Вивчення типу матеріалу фільтр-пакетів та можливості його впливу на якість водних витягів з лікарської рослинної сировини / Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матер. ІХ Міжнар. науково-практичної internet-конференції, присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (11-12 листопада 2021 р., НФаУ, м. Харків). Х. : Вид-во НФаУ, 2021. С. 213–217.

**4. Впроваджено:** в освітній процес кафедри промислової фармації у лекційний курс «Теорія інноваційних технологій фармацевтичних препаратів» для здобувачів вищої освіти за ОНП «Промислова фармація» на третьому (освітньо-науковому) рівні вищої освіти при вивченні тем «Настой і відвари, Екстракційні препарати».

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри промислової фармації  
 Київського національного університету  
 технології та дизайну, д. фарм. н., професор



Владислав СТРАШНИЙ

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Перший проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Львівського національного  
медичного університету  
імені Данила Галицького  
доц. І. І. Солонинко



«13» 10 2022 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Технологічні дослідження фенхелю звичайного плодів та отримання лікарських препаратів на його основі.

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. О. М. Филипюк, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

**3. Джерела інформації:**

1. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskya L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. PharmacologyOnline. Vol. 3. 2021. P. 1256–1264.
2. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Дослідження деяких фармакотехнологічних, фізико-хімічних та фармакогностичних властивостей фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare*) плодів. Фармацевтичний журнал. 2022. № 4. С. 84-91.
3. Филипюк О. М., Вишневська Л. І., Охота А. Вивчення типу матеріалу фільтр-пакетів та можливості його впливу на якість водних витягів з лікарської рослинної сировини / Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матер. ІХ Міжнар. науково-практичної internet-конференції, присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (11-12 листопада 2021 р., НФаУ, м. Харків). Х. : Вид-во НФаУ. 2021. С. 213–217.

**4. Впроваджено:** в навчальний процес кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького у лекційний курс при вивченні тем «Екстракційні препарати».

**5. Термін впровадження:** 2021 – 2022 н.р.

**6.Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведених у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

**7. Зауваження:** немає.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри технології ліків і біофармації  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького,  
д. фарм. н., професор

С. Б. Білоус