

УДК 615.012:582.795.24

<https://doi.org/10.24959/nphj.23.116>О. М. Ткачук¹, О. О. Шмалько², Т. М. Нестерук¹, Л. І. Вишневська³¹ Комунальний заклад вищої освіти «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради, Україна² Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, Україна³ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

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

Метою роботи є розроблення технології лікарського препарату у фільтр-пакеті з екстрактом сухим фенхелю звичайного плодів вітрогінної, спазмолітичної, болетамувальної, протизапальної, антимікробної та м'якої сечогінної дії, що покращує процеси травлення, моторно-евакуаторну функцію і функціональний стан шлунково-кишкового тракту.

Матеріали та методи. Для розв'язання визначених завдань застосували бібліосемантичні, аналітичні та логічні, загальноприйняті органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах тощо), біофармацевтичні (вивчення впливу ступеня подрібнення субстанції та допоміжних речовин на якість готового продукту), фармакотехнологічні (опис, маса вмісту контейнера) і математичні (статистична обробка результатів згідно з вимогами ДФУ, за допомогою програми Statistica (StatSoft, USA) та Excel (Microsoft, USA)) методи досліджень.

Результати та їх обговорення. Одним із біофармацевтичних показників є правильно вибране первинне пакування, яке своєчасно доставить лікарський засіб, забезпечивши безпеку пацієнту. На основі комплексу попередньо проведених фармакотехнологічних досліджень розроблено технологію препарату під умовною назвою «Фенелмет, фільтр-пакети».

Висновки. На основі проведених досліджень опрацьовано технологічний процес, розроблено технологію виготовлення лікарського препарату «Фенелмет, фільтр-пакети» та проєкт технологічного регламенту.

Виявлено критичні етапи технологічного процесу та визначено контрольні параметри критичних етапів і критерії прийнятності, які впливають на показники якості препарату.

Ключові слова: фенхель звичайний; фільтр-пакети; технологія; стабільність

О. М. Tkachuk¹, О. О. Shmalko², Т. М. Nesteruk¹, Л. І. Vyshnevskaya³¹ Municipal Institution of Higher Education "Rivne Medical Academy" of Rivne Region Council² Medical Institute of BSNU named after Petro Mohyla³ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Development of the technology for the production of a medicinal product from fennel (*Foeniculum vulgare*) fruits in a filter bag

Aim. To develop the technology of a medicinal product with a dry extract of fennel (*Foeniculum vulgare*) fruits in a filter bag with carminative, antispasmodic, analgesic, anti-inflammatory, antimicrobial and mild diuretic effects, which improves digestion, the motor evacuation function and the functional state of the gastrointestinal tract.

Materials and methods. To solve the tasks set in the work, such research methods as bibliosemantic, analytical and logical, generally accepted organoleptic (appearance, color, odor, etc.), biopharmaceutical (the study of the effect of the degree of grinding of the substance and excipients on the quality of the finished product), pharmacotechnological (description, weight of the contents of the container) and mathematical (statistical processing of results according to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine, using Statistica (StatSoft, USA) and Excel (Microsoft, USA) programs) were used.

Results and discussion. One of the biopharmaceutical indicators is a properly selected primary packaging, which will deliver the drug in a timely manner, ensuring the patient's safety. Based on a complex of preliminary pharmacotechnological studies, the technology of the drug under the conditional name "Fenelmet, filter bags" has been developed.

Conclusions. Based on the research conducted, the technological process has been developed. The technology for the production of the medicinal product "Fenelmet, filter bags" and the draft technological regulations have been developed. Critical stages of the technological process have been identified; control parameters of critical stages and acceptance criteria that affect the quality indicators have been determined.

Key words: fennel (*Foeniculum vulgare*); filter bags; technology; stability

Вступ. Багатонаправленість дії лікарських рослинних препаратів розширює показання для їх використання, зокрема й у педіатричній та геріатричній практиці. Вони забезпечують широкий спектр фармакологічної дії, не поступаючи в ефективності синтетичним і не викликаючи до того ж небажаних

побічних проявів. Науково обґрунтовані магістральні прописи на лікарські форми (ЛФ) з фітопрепаратами свідчать про індивідуальний і всебічний підхід до кожного пацієнта, проведення прицільної патогенетичної та етіологічної терапії. Серед рослинних ЛФ широко використовують рецептури різноманітних

настоїв, відварів, соків, екстрактів, сиропів із рослинної сировини, а також виготовлених на їх основі пероральних, назальних, стоматологічних, дерматологічних, ректальних та ін. лікарських препаратів (ЛП) [1, 2].

Для світового фармацевтичного ринку характерна тенденція до зростання споживання лікарських засобів (ЛЗ) і дієтичних добавок рослинного походження, що містять різні групи фармакологічно активних речовин. Фітопрепарати виготовляють у різних ЛФ. Асортимент препаратів із лікарської рослинної сировини (ЛРС) складається з фасованої сировини у пачках і більш складних ЛФ. Наприклад, збори та чаї з різним ступенем подрібненості у фільтр-пакетах, що використовують у вигляді водних витяжок. Крім того, на фармацевтичному ринку присутні екстракти, настої, суспензії, емульсії, таблетки, гранули, супозиторії, мазі тощо. Водночас збільшується кількість ЛЗ комплексної дії, що можна одержувати з одного виду ЛРС [3-6].

Вибудовування якості в процесі створення ЛЗ рослинного походження полягає у виконанні взаємно пов'язаних біологічних, аналітичних і технологічних досліджень у ланцюзі ЛРС – екстракт – готовий лікарський засіб (ГЛЗ), метою яких є вивчення складу і вмісту біологічно активних речовин (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 пакування [7-9].

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

Метою роботи є розроблення технології ЛП у фільтр-пакеті з екстрактом сухим фенхелем звичайного плодів вітрогінної, спазмолітичної, болетамувальної, протизапальної, антимікробної та м'якої сечогінної дії, що покращує процеси травлення, моторно-евакуаторну функцію і функціональний стан шлунково-кишкового тракту.

Матеріали та методи. У роботі використовували експериментальні зразки фенхелем звичайного плодів різного ступеня подрібнення; фільтр-пакети з подрібненими плодами фенхелем звичайного. Для розв'язання визначених завдань застосовували бібліосемантичні, аналітичні та логічні, загальноприйняті органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах тощо), біофармацевтичні (вивчення впливу ступеня подрібнення субстанції та допоміжних речовин на якість готового продукту), фармакотехнологічні (опис, маса вмісту контейнера) і математичні (статистична обробка результатів згідно з вимогами ДФУ, за допомогою програми Statistica (StatSoft, USA) та Excel (Microsoft, USA)) методи досліджень.

Результати та їх обговорення. Одним із біофармацевтичних показників є правильно вибране первинне пакування, яке своєчасно доставить лікарський засіб, забезпечивши безпеку пацієнту. На основі комплексу попередньо 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 які дозволено до використання.

Технологічну схему виробництва препарату у фільтр-пакетах наведено на рис.

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 процедуру санітарної підготовки виробництва й обладнання описано у відповідних стандартних операційних процедурах (СОП). Підготовка виробничих приміщень передбачає комплекс заходів, які складаються з вологого прибирання, дезінфекційного оброблення та ультрафіолетового опромінення поверхонь приміщень, спрямованих на досягнення класу чистоти D. Технологічний процес виробництва препарату здійснюють 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 фенхелем плодів.

Вмикають подрібнювач, плоди фенхелем порційно завантажують у приймальний бункер млина, подрібнена сировина через рукав потрапляє у збірну ємність, потім її передають на стадію просіювання та зважування.

Стадія 3. Просіювання і зважування подрібненої сировини.

Просіюють подрібнені плоди фенхелем крізь набір сит з розміром отворів 2 та 1 мм, установлений на вібростіл. Сировину завантажують, верхнє сито накривають кришкою, сита з'єднані між собою (що

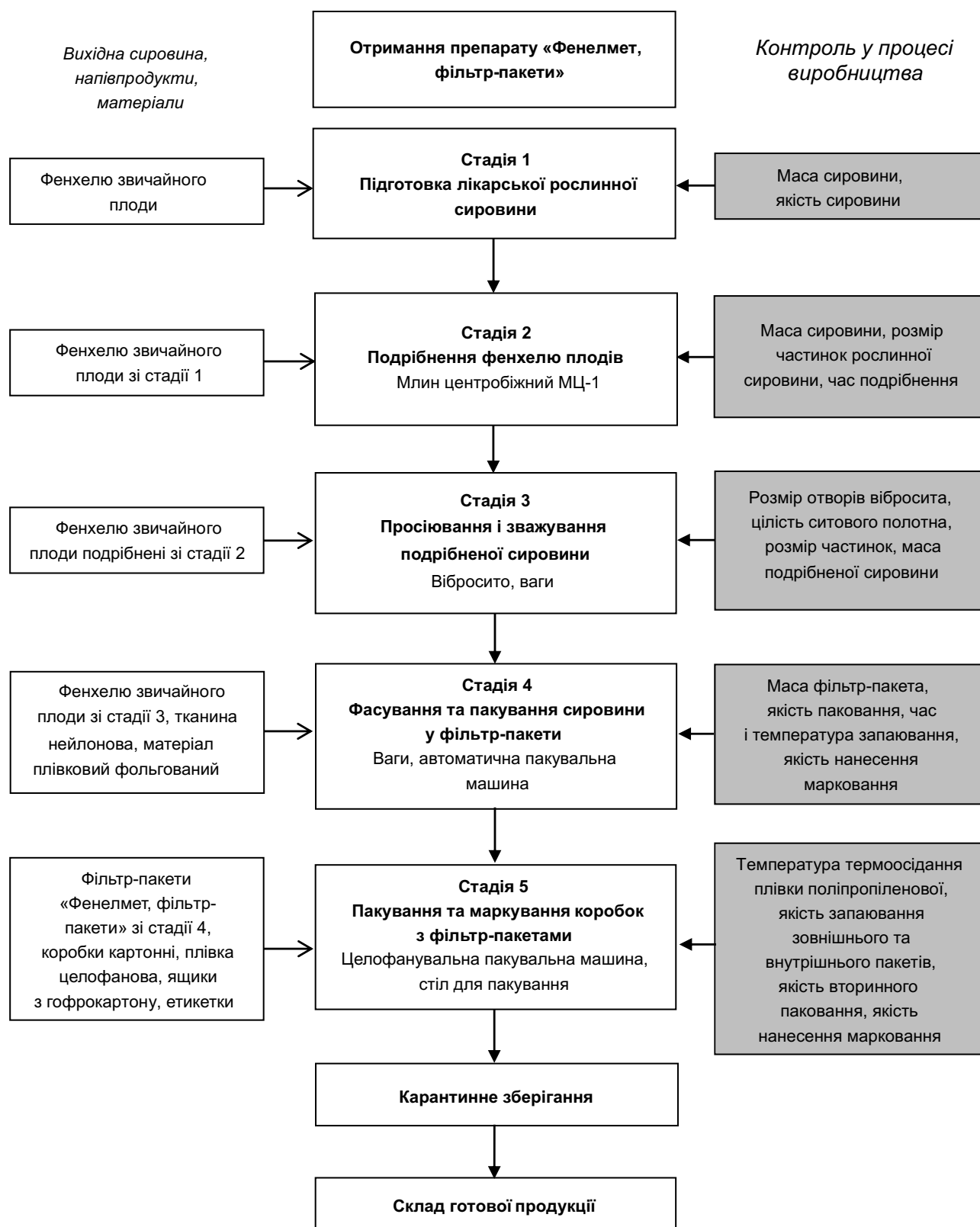


Рис. Технологічна схема отримання препарату «Фенелмет, фільтр-пакети»

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.

Фасують ЛЗ «Фенелмет, фільтр-пакети» за допомогою автоматичної пакувальної машини. Попередніми дослідженнями доведено, що максимальне завантаження фільтр-пакета з нейлонової пірамідки

Контрольовані параметри та критерії прийнятності під час виготовлення препарату «Фенелмет, фільтр-пакети»

Стадія	Контрольований параметр	Критерій прийнятності	Метод вимірювання
Відважування сировини	Кількість сировини, якість сировини	Маса сировини відповідає вимогам нормативної документації	Ваговий
Подрібнення сировини	Час процесу подрібнення	10 хв	Хронометрично, візуальний контроль
Просіювання і зважування сировини	Розмір частинок	Суміш блідо-зеленувато-коричневатого кольору; розмір частинок 2,0-1,0 мм	Набір сит
Фасування та пакування сировини у фільтр-пакети	Відхилення в масі, кількість наповнених пачок, герметичність пакування. Температура зварювання матеріалу комбінованого плівкового, температура зварювання целофанувальної машини; температура термоосідання плівки поліпропіленової, якість запайки пачки. Маса сировини у фільтр-пакеті	Відхилення в масі $\pm 5\%$, герметичність пакування 120-125 °C 100-105 °C 125-130 °C 120-125 °C 1,3 \pm 0,1	Ваговий, візуальний контроль, індикатор температури Ваговий контроль
Маркування контейнерів пачок	Правильність та чіткість маркування (№ серії, термін придатності)	Відповідність проєкту методів контролю якості	Візуальний контроль

з розміром основи 6 см та висотою 5 см становить 25,98 см³. З огляду на коефіцієнт набухання (4,0) та насипну густину сировини фенхелю плодів (0,205 г / мл) заповнення фільтр-пакета не має перевищувати 1/4 від його об'єму. 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 см³, доводять розрахунки: об'єм, який займає суха сировина: $1,3 : 0,205 = 6,34$ см³; об'єм, який займає набухла сировина: $6,34 \cdot 4 = 25,36$ см³.

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 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 термоосідання плівки поліпропіленової, візуально перевіряють якість запайки пачки.

Запаяні у плівку пачки укладають у 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 було визначено контрольовані параметри та критерії прийнятності (табл.).

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 термоосідання плівки поліпропіленової, якість пакування.

Вивчаючи якісний склад водних витягів, використовували методику тонкошарової хроматографії (ТШХ). Методом тонкошарової хроматографії доведено наявність у модельних зразках настоїв анетолу та терпеноїдів. Проведено мікробіологічні дослідження. Досліджені характеристики та показники (прозорість, колір, запах, смак, рН, екстрактивні речовини, ідентифікація БАР) можна використовувати в аналізі водних витягів із лікарської рослинної сировини, яку випускають у фільтр-пакетах.

Кількісне визначення ефірної олії здійснювали методом прямого алкаліметричного титрування 0,01 моль / л розчином NaOH у присутності індикаторів метиленового

синього та фенолфталеїну за настановою МОЗ України [10].

Висновки та перспективи подальших досліджень. На основі проведених досліджень опрацьовано технологічний процес, розроблено технологію виготовлення лікарського препарату «Фенелмет, фільтр-пакети» та проект технологічного регламенту.

Виявлено критичні етапи технологічного процесу та визначено контрольні параметри критичних етапів і критерії прийнятності, які впливають на показники якості препарату.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 79-78.
2. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskya L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. *PharmacologyOnline*. 2021. Vol. 3. P. 1256-1264.
3. Ravikumar Chandini. Review on herbal teas. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2014. Vol. 6, № 5. P. 236.
4. Musharaf Khan, Shahana Musharaf. Foeniculum vulgare Mill. A Medicinal Herb. *Medicinal Plant Research*. 2014. Vol. 4, № 6. P. 46-54.
5. Степанов Ю. М., Скирда І. Ю., Петішко О. П. Хронічні запальні захворювання кишечника: особливості епідеміології в Україні. *Гастроентерологія*. 2017. № 2 (51). С. 97-105.
6. De Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol*. 2018. Vol. 31, № 6. P. 639-648.
7. Шмалько О. О., Филипюк О. М., Вишневіська Л. І. Технологія отримання екстракту сухого фенхелю звичайного плодів у лабораторних умовах. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матеріали Х Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 10-11 листоп. 2022 р. Харків: НФаУ, 2022. С. 238-245.
8. Филипюк О. М., Вишневіська 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>.
9. 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.
10. Филипюк О. М., Вишневіська 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>.

REFERENCES

1. Baula O. P., Derkach T. M. (2017). Quality control of herbal medicines: current state and prospects. *Pharmaceutical review*. № 2. 79-78.
2. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskya L. (2021). Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. *Pharmacology Online*. Vol. 3. 1256-1264.
3. Ravikumar Chandini. (2014). Review on herbal teas. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. Vol. 6, № 5. 236.
4. Musharaf Khan, Shahana Musharaf. (2014). Foeniculum vulgare Mill. A Medicinal Herb. *Medicinal Plant Research*. Vol. 4, № 6, 46-54.
5. Stepanov Yu. M., Skirda I. Yu., Petishko O. P. (2017). Chronic inflammatory bowel disease: features of epidemiology in Ukraine. *Gastroenterology*. № 2 (51), 97-105.
6. De Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M. (2018). Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol*. Vol. 31, № 6, 639-648.
7. Shmalko O. O., Fylypiuk O. M., Vyshnevskya L. I. (2022). *Modern achievements of pharmaceutical technology and biotechnology*: material of the collection of scientific papers. Kharkiv International science and practical conference, Kharkiv, November 10-11.22. Kharkiv: NFaU.
8. Fylypiuk O. M., Vyshnevskya L. I. (2022). Investigation of some pharmacotechnological, physicochemical and pharmacognostic properties of common fennel (*Foeniculum vulgare*) fruits. *Farmatsyevychnyi zhurnal*. № 4, 84-91. doi: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.22.09>.
9. Pharmaceutical development (ICH Q8): quality guidelines: Guideline CT-H MoH 42-3.0:2011 / M. Lyapunov and others. Publishing House. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine, 2011. 33 p.
10. Fylypiuk O. M., Vyshnevskya L. I. Biopharmaceutical and microbiological studies of infusions of common fennel fruit. *News of pharmacy*. 2022. № 2 (104). P. 21-25. doi: <https://doi.org/10.24959/nphj.22.96>.

Відомості про авторів:

Ткачук О. М., докторка філософії, старша викладачка кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін, Комунальний заклад вищої освіти «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради. E-mail: tkachuk.o.m@rma.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1907-3408>

Шмалько О. О., доцент кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії, Медичний інститут ЧНУ імені Петра Могили. E-mail: shmalko.a@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5777-0896>

Нестерук Т. М., докторка філософії, голова циклової комісії фармацевтичних дисциплін Фахового медичного коледжу, Комунальний заклад вищої освіти «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради. E-mail: tnesteruk2020@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0447-9026>

Вишнеvsька Л. І., докторка фармацевтичних наук, професорка, завідувачка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: liliavyshnevsk@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>

Information about authors:

Tkachuk O. M., PhD, senior teacher of the Department of Chemical and Pharmaceutical Disciplines, Municipal Institution of Higher Education "Rivne Medical Academy" of the Rivne Region Council. E-mail: tkachuk.o.m@rma.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1907-3408>

Shmalko O. O., associate professor of the Department of Pharmacy, Pharmacology, Medical, Bioorganic and Biological Chemistry, Medical Institute of BSNU named after Petro Mohyla, Ukraine. E-mail: shmalko.a@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5777-0896>

Nesteruk T. M., PhD, head of the Cycle Commission of Pharmaceutical Disciplines of the Specialized Medical College, Municipal Institution of Higher Education "Rivne Medical Academy" of Rivne Region Council. E-mail: tnesteruk2020@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0447-9026>

Vyshnevskaya L. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Drug Technology Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: liliavyshnevsk@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>

Надійшла до редакції 07.07.2023 р.