

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра аптечної та промислової технології ліків

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **«Розробка складу твердих капсул з берберином»**

Виконала: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 9801
напряму підготовки (спеціальності)
226 «Фармація, промислова фармація»
Освітня програма «Фармація»
Янушевич Марія Юріївна

Керівник: к. фарм. н. Буткевич Т. А.

Рецензент: доктор філософії Рафальська Я.Д.

Київ-2024 рік

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	3	
ВСТУП	4	
Розділ 1	Берберин як перспективний активний фармацевтичний інгредієнт для використання при лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки (огляд літератури)	7
1.1	Неалкогольна жирова хвороба печінки: коротка характеристика патології	7
1.2	Використання берберину при неалкогольній жировій хворобі печінки	9
Висновки до першого розділу		13
Розділ 2	Матеріали, об'єкти та методи проведених експериментальних досліджень	14
Висновки до другого розділу		16
Розділ 3	Розробка капсул твердих з берберином	17
3.1	Аналіз допоміжних речовин вмісту зареєстрованих на ринку України лікарських засобів у формі капсул твердих	17
3.2	Вивчення фармако-технологічних властивостей берберину	22
3.3	Розробка складу та технології капсул твердих з берберином	26
Висновки до третього розділу		32
Висновки		33
Список використаних джерел		34
Додатки		38
Summary		42

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЛТ -	Аланінамінотрансфераза
АСТ -	Аспартатамінотрансфераза
НАЖХП -	Неалкогольна жирова хвороба печінки
ЛЗ -	Лікарський засіб
МКЦ -	Мікрокристалічна целюлоза
ПЕГ -	Поліетиленгліколь

ВСТУП

Актуальність теми дослідження. Неалкогольна жирова хвороба печінки є надзвичайно поширеним хронічним захворюванням (діагностується у близько 25 % дорослого населення) та може бути причиною термінальної стадії захворювання печінки, фактором ризику раку печінки, цирозу, а також станів, що вимагають трансплантації органу. Захворювання характеризується накопиченням жиру в печінці, інсулінорезистентністю і, як правило, порушенням обміну глюкози та ліпідів.

Берберин – безпечна біологічно активна сполука, яка проявляє доведені у доклінічних та клінічних дослідженнях протидіабетичну та антигіперліпідемічну активності та може розглядатися як перспективний активний фармацевтичний інгредієнт для застосування під час терапії неалкогольної жирової хвороби печінки.

Вибір лікарської форми – капсул твердих, полягає у необхідності використання досить високого дозування активного інгредієнту, маскуванню гіркому смаку, а також захисту від вологи, адже субстанція є гігроскопічною. До того ж, технологія капсул твердих є досить простою, та придатна для використання як в умовах промисловості, так і екстемпорального виробництва.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи було обґрунтувати склад, а також технологію одержання твердої лікарської форми – капсул твердих із берберином для застосування під час терапії неалкогольної жирової хвороби печінки.

Для досягнення сформульованої мети необхідним постає вирішити наступні завдання дослідження:

- проаналізувати дані наукових публікацій щодо використання берберину як перспективного активного фармацевтичного інгредієнту для фармацевтичної розробки препаратів для лікування неалкогольної жирової хвороби печінки;
- проаналізувати наявні на фармацевтичному ринку України лікарські засоби у формі випуску капсула тверда за їхнім вмістом з метою

виокремлення допоміжних речовин, які формують масу для інкапсулювання;

- дослідити фармако-технологічні властивості берберину як перспективної субстанції;
- сформувані експериментальні зразки мас для інкапсулювання, розробити технологію капсул твердих із берберином.

Об'єкти дослідження – наукові публікації, берберин, маси для інкапсулювання, капсули тверді із берберином.

Предмет дослідження – розробка складу та технології капсул твердих із берберином для застосування під час терапії неалкогольної жирової хвороби печінки.

Методи дослідження. Для вирішення сформульованих завдань використовували такі методи дослідження: аналіз та узагальнення даних із інформаційних джерел; контент-аналіз даних Державного реєстру лікарських засобів України та інструкцій для медичного застосування лікарських засобів; органолептичні; фармако-технологічні (оптична мікроскопія, фракційний склад, насипна густина до та після усадки, текучість порошків).

Новизна та значення одержаних результатів. Розроблено та запропоновано склад і технологію капсул твердих із берберином для застосування під час терапії неалкогольної жирової хвороби печінки.

Апробація результатів дослідження. Окремі елементи розділів роботи було апробовано на: Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2023» (м. Запоріжжя, 23-24 листопада 2023 року), Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку» (м. Київ, 19-20 грудня 2023 року), XXVIII Конгресі студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 8-10 квітня 2024 року), Весняній науковій сесії – 2024 (м. Київ, 22-26 квітня 2024 року).

Публікації. За матеріалами було опубліковано 4 тез доповідей.

Структура роботи. Роботу викладено на 43 сторінках, вона має класичну структуру відповідно вимог до оформлення випускних кваліфікаційних робіт, складається з 3-х розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків та анотації. Робота ілюстрована 10 рисунками та 11 таблицями.

РОЗДІЛ 1

БЕРБЕРИН ЯК ПЕРСПЕКТИВНИЙ АКТИВНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ІНГРЕДІЄНТ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

1.1 Неалкогольна жирова хвороба печінки: коротка характеристика патології

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є досить поширеною причиною розвитку хронічних захворювань печінки в усьому світі. Насправді, НАЖХП розглядають як цілий спектр захворювань, що характеризуються стеатозом печінки. НАЖХП варіює від досить помірного стану до неалкогольного стеатогепатиту. На жаль, НАЖХП може прогресувати та призводити до фіброзу та, навіть цирозу печінки [12].

НАЖХП умовно поділяють на 2 типи: той, що має зв'язок із метаболічним синдромом (тобто, вчені вказують на те, що інсулінорезистентність може провокувати патофізіологічні зміни), та той, що має інфекційну етіологію – спровокована гепатитом С, ВІЛ тощо, а також прийомом деяких груп лікарських засобів (ЛЗ): глюкокортикостероїди, тетрациклін, аміодарон, вальпроєва кислота, тамоксифен та ін., і специфічними станами, наприклад кишкове шунтування (яка, в свою чергу, може провокувати розвиток стеатозу). НАЖХП, як правило, асоціюється з нездоровим способом життя [13].

Немає чіткого виявленого взаємозв'язку між статтю хворих та поширеністю захворювання. Деякі автори вказують на більшу поширеність серед чоловіків [16]. У епідеміологічному дослідженні Lonardo et al. вказано на значну поширеність НАЖХП серед чоловіків молодшого та середнього віку. Низькою є поширеність НАЖХП серед жінок у періоді менопаузи, зростає показник у віці 60-69 років [10]. Також, вказується, що поширеність НАЖХП зростає з віком, діагностується у близько 40 % пацієнтів старше 60 років [16].

Однією із складових патологій є зміна мікробіоти кишківника, яка має вплив на процеси абсорбції та утилізації речовин у печінці. Зміна ж обумовлює розвиток запалення та стимуляцію клітин печінки до вироблення прозапальних цитокінів [6]. Стан НАЖХП, часто є пов'язаним із ожирінням, а також цукровим діабетом 2 типу, при яких характерною є дисфункціональна жирова тканина, яка діючи як ендокринний орган порушує метаболізм глюкози та ліпідів, призводить до ектопічного відкладення жиру та ліпотоксичності [2].

Зазвичай стан НАЖХП є безсимптомним, деякі хворі скаржаться на підвищену втомлюваність, появу дискомфорту у правому верхньому квадранті, гепатомегалію. Часто НАЖХП діагностують через зміни у показниках амінотрансферази: аланінамінотрансферази (АЛТ), що більш поширено, та аспаргатамінотрансферази (АСТ), сироваткового феритину у крові хворого, або внаслідок виявлення стеатозу на рентгенологічному дослідженні органів черевної порожнини [1, 14].

Підтвердження діагнозу НАЖХП здійснюють за комп'ютерної томографії, ультразвукового дослідження черевної порожнини або магнітно-резонансної томографії [19].

Класично, лікування НАЖХП включає консервативні та хірургічні методи. На сьогодні відсутнім є визначений медикаментозний напрямок терапії НАЖХП, проте, вважається, що поєднання факторів (коригування способу життя, підвищення фізичної активності та припинення куріння/вживання алкоголю) може позитивно впливати на прогресування захворювання [15].

Вважається, що споживання вітаміну Е, кофеїну та полі фенолів мають вплив на розвиток НАЖХП. Вітамін Е є жиророзчинним вітаміном, та відомим антиоксидантом. Його призначають пацієнтам з діагностовано НАЖХП, які не мають в анамнезі діагнозу цукрового діабету 2 типу [11]. За даними літератури, вживання вітаміну Е у дозі 800 МО/день у дорослих пацієнтів значно зменшує стеатогепатит та знижує стеатоз печінки. Проте, відкритим є питання безпеки, адже деякі мета-аналізи свідчать про високий рівень смертності серед пацієнтів, які приймали вітамін Е у високих дозах довгостроково, а саме на 20 %

збільшується ризик розвитку геморагічного інсульту. Також, показано збільшення ризику розвитку раку простати у чоловіків старше 50 років [3]. Кофеїн також є сильним антиоксидантом, який перспективно може знижувати окислювальний стрес печінки, і таким чином, справляти гепатопротекторний ефект при НАЖХП [18]. Поліфеноли є рослинними антиоксидантами, що використовуються для терапії різних метаболічних розладів [8].

1.2 Використання берберину при неалкогольній жировій хворобі печінки

Берберин – ізохіноліновий алкалоїд (рис. 1.1.), який було виділено із коеня та кореневища рослини *Coptis chinensis*. Він має досить довгу історію використання у традиційній китайській медицині для лікування різних розладів шлунково-кишкового тракту. Берберин було виділено із коренів, кореневищ, стебел, кори *Hydrasti canadensis*, *Berberis vulgaris*, *Berberis aquifolium*, *Coptis chinensis* і *Berberis aristata*. Він є безпечним, та не проявляє значних побічних ефектів (реєструються можливі легкі шлунково-кишкові реакції).

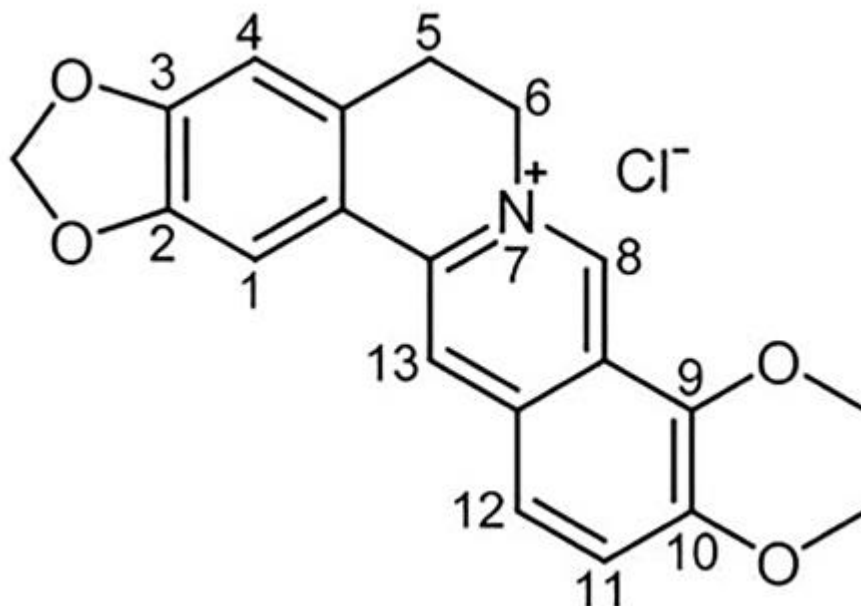


Рис. 1.1. Хімічна формула берберину

Берберин привертає увагу дослідників як перспективний активний інгредієнт для розробки засобів необхідних для покращення стану НАЖХП та ускладнень, спричинених захворюванням. Берберин проявляє антигіпертензивну, антигіперглікемічну, антиоксидантну, протизапальну, гіполіпідемічну, нефропротекторну, гепатопротекторну та кардіопротекторну активності (рис.1.2). У Китаї берберин є без рецептурним засобом, що призначають для лікування діареї та гепатиту [7].



Рис. 1.2. Фармакологічна активність берберину

Біодоступність берберину є дуже низькою, становить менше 1 %, проте досконало його фармакокінетику та особливості метаболізму не було з'ясовано. У печінці міститься у 50-70 разів вища кількість метаболітів берберину ніж у плазмі крові після його перорального введення. Також, вчені вказують, що період напіввиведення берберину у тканинах печінки триває довше, що вказує на те, що саме печінка є органом-мішенню берберину як біологічно активної речовини [7].

Берберин знижує рівень АЛТ та АСТ у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, покращує непрямі маркери гепатостеатозу, а саме індекс стеатозу печінки, рівень накопичення ліпідів тощо [7].

Також, у літературі містяться численні публікації щодо доклінічних та клінічних досліджень використання берберину на моделі НАЖХП у тварин, та у пацієнтів, які страждають на дану патологію.

Доклінічні дослідження

Zhao L. et al. (2017) досліджували вплив берберину на тваринах, а саме щурах лінії Спрег-Доулі при введенні берберину у дозі 150 мг/кг маси тіла тварини 1 раз на день протягом 16 тижнів. Спостерігали зниження маси тіла тварин, зниження рівня загального холестерину, тригліцеридів і холестерину ліпопротеїнів низької щільності, причому рівні двох останніх були різко знижені, що показало певний певний захисний ефект проти стеатозу печінки. Також, берберин частково інгібував ліполіз у щурів з НАЖХП, а саме знижував темпи печінкового літогенезу [9].

Sun Y. et al. (2018) відзначили, що при введенні восьмитижневим мишам-самцям лінії C57BL берберину у кількості 5 мг/кг протягом 4 тижнів спостерігали зниження рівня тригліцеридів печінки, холестерину печінки, холестерину плазми крові та маса тіла тварин [22].

Luo Y. et al. (2019) проводили вивчення впливу 250 мг/кг щоденного введення берберину протягом 12 тижнів мишам, і відзначили зниження показнику активності НАЖХП, концентрації АЛТ, АСТ, глюкози, рівня ліпопротеїдів низької щільності та загального холестерину [23].

Gu S. et al. (2020) у своїй роботі наводять результати дослідження впливу берберину на показники крові хом'ячків при введенні його у дозі 50 або 200 мг/кг на 1 день протягом 2 тижнів. Спостерігали зниження рівня загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності [25].

Клінічні дослідження

Усього, у літературі нами виявлено згадки про 27 рандомізованих клінічних досліджень берберину як агенту для застосування при НАЖХП, що

датуються починаючи із 2004 року [7]. Згідно іншого джерела, вибірка включала 18 рандомізованих досліджень, 8 з яких були подвійно засліпленими, 9 – плацебо-контрольованими [24].

Наприклад, Manzato & Benvenuti (2014) підсумовують результати клінічного дослідження застосування берберину у 1161 дорослих пацієнтів з дисліпідемією (дозування 0,5 г на 1 день, тривалість 16 тижнів). Спостерігали зниження рівня тригліцеридів, загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності [26].

Wang et al. (2016) вивчали показники крові 97 дорослих пацієнтів з помірною гіперліпемією при введенні берберину у дозі 0,3-0,9 г на день протягом 3 місяців, і показали його здатність знижувати загальний холестерин, рівень тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності та підвищувати вміст ліпопротеїдів високої щільності [27].

Zhang et al. (2018) відзначали, що у 50 пацієнтів, які були учасниками дослідження, знижувався рівень тригліцеридів, загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності [28].

Aryaeian et al. (2020) вивчали вплив 500 мг щоденного вчення берберину протягом 3 місяців 62 пацієнтам з ревматоїдним артритом, цукровим діабетом 2 типу. Спостерігали достовірне зниження відсотку жиру в організмі, рівня ліпопротеїдів високої щільності та рівня цукру в крові натще [29].

Висновки до першого розділу

НАЖХП поширений стан порушення метаболічного обміну, що тісно пов'язаний із ожирінням, розвитком або прогресуванням цукрового діабету 2 типу тощо.

Берберин є багатообіцяючим активним інгредієнтом, що здатен пригнічувати розвиток запалення у печінці, запобігаючи прогресуванню захворювання НАЖХП. Комплексні та різноманітні фармакологічні ефекти берберину, такі як регуляція метаболізму ліпідів і глюкози та підвищення чутливості до інсуліну, можуть прояснити його перспективну роль у лікуванні НАЖХП.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ, ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ПРОВЕДЕНИХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідженні використовували активну субстанцію – берберин, одержаний екстракцією хлористоводневою кислотою із *Coptis chinensis* (виробництва ReBest, Китай) (рис. 2.1.).



Рис.2.1. Активна субстанція – берберин

Перелік використовуваних допоміжних речовин та їхнє функціональне призначення наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

**Допоміжні речовини, що використовувалися для формування зразків
мас для інкапсулювання з берберином**

Найменування речовини	Призначення
Мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) 101	Наповнювач
Лактози моногідрат	Наповнювач
Маніт	Наповнювач
Магнію стеарат	Змащувальна
Поліетиленгліколь (ПЕГ)4000	Змащувальна
Тальк	Ковзна, стабілізатор гігроскопічних субстанцій
Кремнію діоксид колоїдний безводний	Ковзна, стабілізатор гігроскопічних субстанцій
Магнію оксид	Ковзна, підсушувач

Берберин досліджували за наступними показниками:

- оптична мікроскопія,
- фракційний склад
- насипна густина до та після усадки
- текучість (розраховані показники стисливості та коефіцієнту Гауснера).

Маси для інкапсулювання досліджували за наступними показниками:

- насипний об'єм до та після усадки
- текучість (розраховані показники стисливості та коефіцієнту Гауснера).

Капсули отримували методом вдавлювання, використовували ручний капсуля тор на 24 капсули розміром №0.

Готові капсули досліджували за наступними показниками:

- однорідність маси.

Усі дослідження проводили відповідно вимог Державної фармакопеї України (ДФУ) 2 видання та методик наведених у ній, оцінку результатів проводили з урахуванням критеріїв прийнятності, які наведено у відповідних розділах та підрозділах ДФУ.

Висновки до другого розділу

Берберин, як перспективна активна речовина, підлягав його дослідженню за показниками фракційного складу, оптичної мікроскопії та текучості.

Маси для інкапсулювання формували 8 допоміжних речовин із групи наповнювачів та антифрикційних і берберин.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА КАПСУЛ ТВЕРДИХ З БЕРБЕРИНОМ

3.1. Аналіз допоміжних речовин вмісту зареєстрованих на ринку України лікарських засобів у формі капсул твердих

Процес виробництва будь якої лікарської форми залежить від властивостей компонентів пропису. Забезпечення необхідних технологічних характеристик для оптимального інкапсулювання здійснюється із урахуванням фармако-технологічних показників якості активного інгредієнту та відповідного вибору допоміжних речовин, які забезпечували б потрібні властивості маси.

Нами було проведено аналіз інструкцій для медичного застосування зареєстрованих на ринку України ЛЗ у формі випуску – капсула тверда, за допоміжними речовинами їхнього вмісту (згідно даних Державного реєстру ЛЗ та сайту Таблетки.юа) [1, 2].

Станом на 01.11.2023 року на фармацевтичному ринку України зареєстровано 446 номенклатурних позицій ЛЗ у формі твердих капсул. Усі вони підлягали аналізу за сегментом допоміжних речовин їхнього вмісту. Усього 56 різних найменувань допоміжних речовин було виокремлено як ті, що є складовими вмісту твердої капсули.

Вони належать до 5 функціональних груп: наповнювачі, дезінтегранти (та супердезінтегранти), змащувальні та ковзні речовини формують групу антифрикційних компонентів, підсолоджувачі та зв'язувальні компоненти (рис. 1).



Рис. 3.1 Розподіл груп допоміжних речовин, що входять до складу вмісту капсул

Серед наповнювачів найбільш широке використання мають лактоза моногідрат (її містять 62 ЛЗ), целюлоза мікрокристалічна (48 ЛЗ) та маніт (21 ЛЗ). Використовуваними наповнювачами є також лактоза безводна, повідон, кросповідон, коповідон, кальцію карбонат, цукор сферичний, частка яких є значно нижчою (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Допоміжні речовини групи наповнювачів, що входять до вмісту капсул твердих згідно даних інструкцій для медичного застосування

№	Назви інгредієнтів	Кількість ЛЗ
1.	Лактоза моногідрат	62
2.	Мікрокристалічна целюлоза	48
3.	Маніт	21
4.	Повідон	18
5.	Лактоза безводна	17
6.	Кросповідон	14

7.	Полоксамер	6
8.	Магнію оксид легкий	6
9.	Магнію оксид важкий	5
10.	Кальцію гідрофосфат	4
11.	Цукор сферичний	3
12.	Трикальцій фосфат	2
13.	Коповідон	2
14.	Натрію гідрофосфат	1
15.	Магнію карбонат легкий	1
16.	Декстрин	1
17.	Гліцин	1

Серед застосовуваних дезінтегрантів лідерами є кремнію діоксид колоїдний безводний (який одночасно виконує функцію ковзкої речовини) (56 ЛЗ), крохмаль кукурудзяний (46 ЛЗ), натрію кроскармелоза (39 ЛЗ), натрію крохмальгліколят (10 ЛЗ). 30 ЛЗ містять крохмаль прежелатинізований, який об'єднує у собі антифрикційні, розпушуючі, наповнюючі та зв'язувальні властивості. Кислота винна (3 ЛЗ), кислота лимонна (1 ЛЗ) формують суміш для розпадання вмісту капсули твердої шляхом утворення газу при контакті із рідиною у шлунку (або кишківнику) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Допоміжні речовини групи розпушувачі, що входять до вмісту капсул твердих згідно даних інструкцій для медичного застосування

№	Назви інгредієнтів	Кількість ЛЗ
1.	Крохмаль кукурудзяний	46
2.	Натрію кроскармелоза	39
3.	Крохмаль прежелатинізований	30
4.	Натрію крохмальгліколят	10
5.	Крохмаль картопляний	5

6.	Кислота винна	3
7.	Кальцію кармелоза	1
8.	Кислота лимонна	1

Серед антифрикційних речовин беззаперечним лідером є змащувальний компонент – магнію стеарат (114 ЛЗ), рідше натрію стеарилфумарат (9 ЛЗ). Як ковзні речовини використовують кремнію діоксид колоїдний безводний (56 ЛЗ), натрію лаурилсульфат (27 ЛЗ) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Допоміжні речовини групи змащувальних та ковзних, що входять до вмісту капсул твердих згідно даних інструкцій для медичного застосування

№	Назви інгредієнтів	Кількість ЛЗ
1.	Магнію стеарат	114
2.	Кремнію діоксид колоїдний безводний	56
3.	Тальк	47
4.	Натрію лаурилсульфат	27
5.	Кальцію стеарат	10
6.	Поліетиленгліколь 4000	9
7.	Натрію стеарилфумарат	9
8.	Кислота стеаринова	5
9.	Крохмаль пшеничний	2
10.	Поліоксид 40 стеарат	1

Також, для формування грануляту для наповнення твердих капсул використовують зв'язувальні компоненти – як сухі (крохмаль прежелатинізований), так і розчини зв'язувальних речовин (гіпромелоза (30 ЛЗ), диметикон (8 ЛЗ)), і зволожувачі (олія рицинова – 4 ЛЗ, розчин глюкози, спирт ізопропіловий, спирт етиловий, пропіленгліколь по 1 ЛЗ) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Допоміжні речовини групи зв'язувальних компонентів, що входять до вмісту капсул твердих згідно даних інструкцій для медичного застосування

№	Назви інгредієнтів	Кількість ЛЗ
1.	Гідроксипропілметилцелюлоза (гіпромелоза)	30
2.	Крохмаль прежелатинізований	30
3.	Диметикон	8
4.	Гідроксипропілцелюлоза	5
5.	Етилцелюлоза	4
6.	Олія рицинова	4
7.	Розчин глюкози	1
8.	Крохмаль клейстеризований	1
9.	Спирт етиловий	1
10.	Пропіленгліколь	1
11.	Спирт ізопропіловий	1
12.	Метилцелюлоза	1
13.	Кальцію карбоксилметилцелюлоза	1

Складовими вмісту капсул твердих є також коригенти смаку групи інтенсивних підсолоджувачів, щоправда кількість ЛЗ з ними у складі є досить незначною (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Допоміжні речовини групи підсолоджувачів, що входять до вмісту капсул твердих згідно даних інструкцій для медичного застосування

№	Назви інгредієнтів	Кількість ЛЗ
1.	Сахароза	7
2.	Триетилцитрат	4
3.	Натрію глутамат	1

Проведений нами аналіз дозволив виокремити найбільш широко використовувані представники основних груп допоміжних речовин для виробництва твердих ЛЗ і сформувані складові експериментальних зразків мас для інкапсулювання з берберином.

3.2. Вивчення фармако-технологічних властивостей берберину

Першим етапом під час фармацевтичної розробки лікарської форми є встановлення властивостей (хімічних, фізичних та фармако-технологічних) активного інгредієнту. У якості носія терапевтичного ефекту нами було обрано берберин – ізохіноліновий алкалоїд (за хімічною будовою), який зустрічається у природі – міститься у коренях та кореневищах, стеблах та корі *Coptis chinensis*, *Berberis vulgaris*, *Berberis aquifolium*, *Berberis aristata* та *Hydrasti canadensis*, звідки і був вперше виділений, а також може бути отриманим хімічним синтезом. У літературі містяться численні публікації щодо досвіду застосування берберину як варіанту поліпшення перебігу різних порушень метаболічних станів, зокрема неалкогольної жирової хвороби печінки.

Нами було проведено визначення органолептичних та деяких фармако-технологічних параметрів перспективного активного фармацевтичного інгредієнту – берберину. Порошок берберину – дрібний, кристалічний, має яскраво жовтий колір, без запаху, помірно вираженого гіркомого смаку, маслянистий на дотик (рис.3.2).



Рис. 3.2. Порошок берберину

Під час проведення оптичної мікроскопії визначено, що частинки порошку різного ступеня здрібнення мають неправильну форму: є сумішшю конгломератів колоноподібної, голчастої та рейковидної форми із заокругленими краями, подекуди із пористою поверхнею (рис. 3.3.).

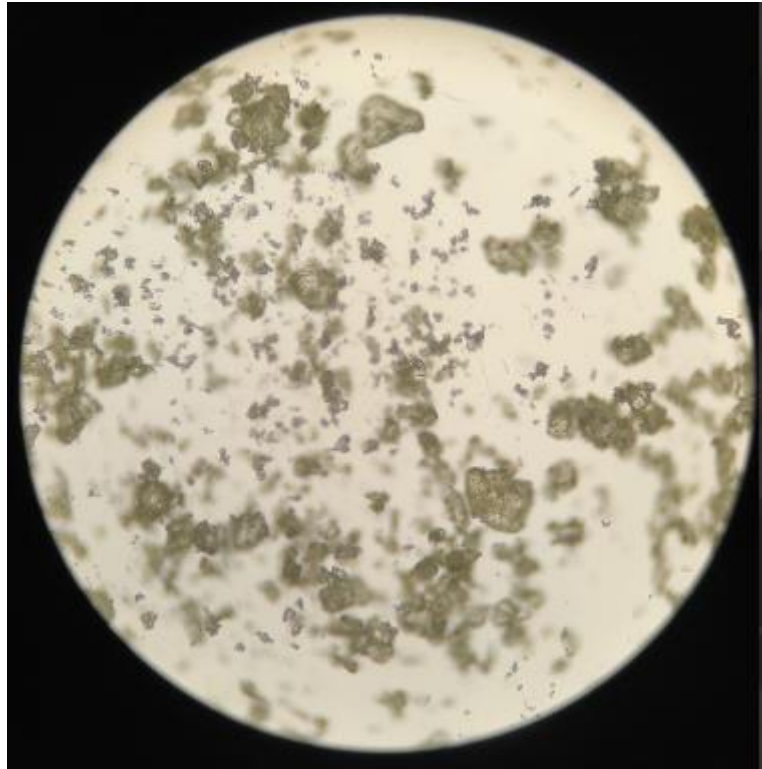


Рис. 3.3. Оптична мікроскопія порошку берберину (збільшення у 400 разів)

Характеристика текучості порошку з використанням розрахованих показнику стисливості та коефіцієнту Гауснера є простим та швидким методом оцінки його поведінки. Їхньому розрахунку передують визначення насипної густини та густини після усадки берберину. Використовували 100,0 г порошку, оскільки його насипний об'єм перебуває у межах 150-250 мл градуйованого циліндру. Повторність дослідів трикратна, одержані результати представлено як середнє арифметичне з послідовних визначень різних зразків. Значення насипної густини 0,45 г/мл, насипної густини після усадки 0,67 г/мл відповідають показнику стисливості 31,82 % та коефіцієнту Гауснера 1,47, що є характерним для поганої плинності порошку згідно шкали текучості (табл. 3.6.).

Фармако-технологічні властивості берберину (n=3)

Показник	Насипна густина, г/мл	Насипна густина після усадки, г/мл	Показник стисливості, %	Коефіцієнт Гауснера	Текучість
Берберин	0,45	0,67	31,82	1,47	Погана

Наступним етапом нашого дослідження було вивчити фракційний склад перспективної субстанції – берберину, методом аналітичного просіювання. Відповідно до ДФУ 2.0 (2.9.38) для сит діаметром 20 см, наважка речовини може становити від 25,0 г до 100,0 г порошку, залежно від його насипної густини; ми використовували наважку порошку вагою 50,0 г. Берберин відважували і поміщали на поверхню сита № 1400 у складеному наборі сит (рис. 3.4.). Після механічного струшування сит протягом 5 хвилин кожне сито ретельно зважували з порошком, що залишився. Різниця в масі сита до і після просіювання з порошком берберину на поверхні визначала розподіл частинок порошку за ступенем подрібнення.



Рис. 3.4. Порошок берберину на поверхні сита № 1400

Отже, на поверхні сита № 1400 залишилося 0,23 г берберину (що еквівалентно 0,46%), на поверхні сита № 500 – 3,43 г берберину (6,86%), на поверхні сита № 355 – 2,58 г берберину (5,16%), на поверхні сита № 180 – 35,32 г берберину (70,64%), на поверхні сита № 125 – 5,86 г берберину (11,72%) і 2,58 г порошку (5,16%) було відбраковано (відсів).

Кількість частинок, що перевищують 355 мкм і не перевищують 180 мкм, є незначною; більша частина берберину знаходиться в діапазоні 180-355 мкм, що потенційно може негативно впливати на текучість субстанції (рис. 3.5.).

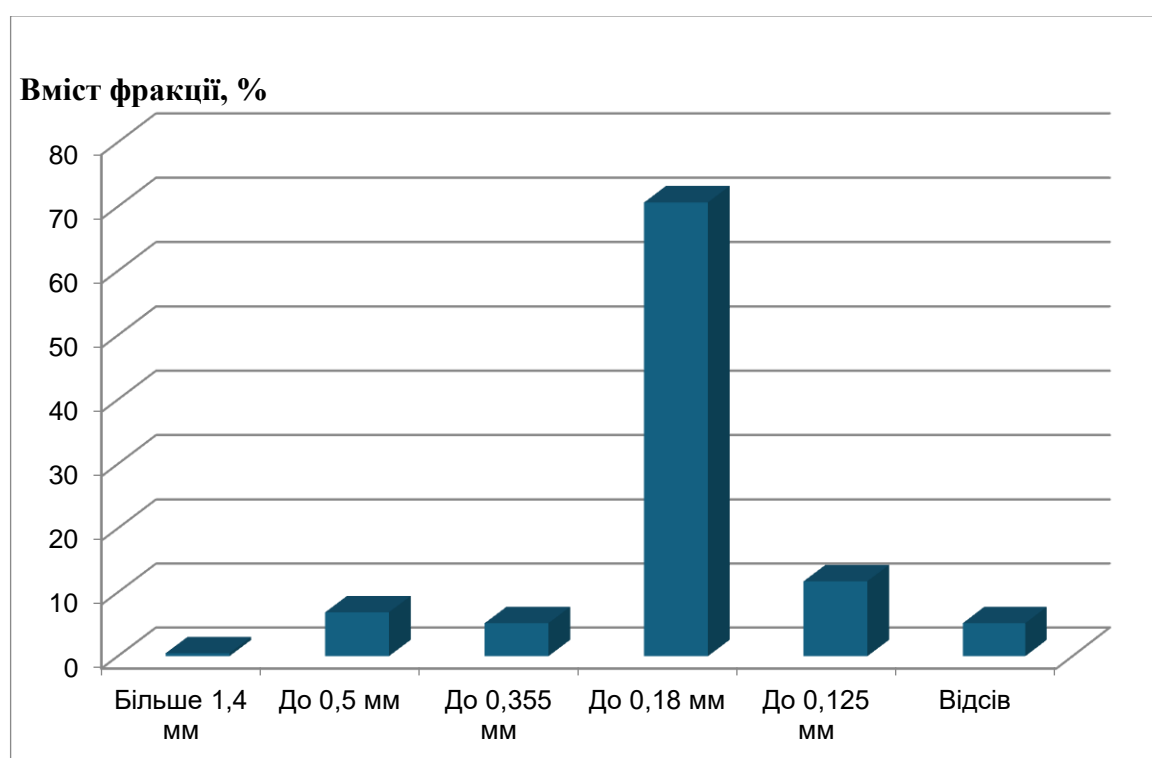


Рис. 3.5. Фракційний склад порошку берберину

Проведений аналіз дозволяє зробити висновок, що для одержання маси для інкапсулювання із берберином необхідним є покращення його фармако-технологічних показників шляхом додавання допоміжних речовин та, можливо, проведення гранулювання суміші.

3.3. Розробка складу та технології капсул твердих з берберином

Згідно отриманих результатів фармако-технологічного вивчення порошку берберину для формування мас для інкапсулювання необхідним є додавання допоміжних речовин, при виборі яких ми керувалися результатами попередньо проведеного контент-аналізу вмісту капсул твердих, які є зареєстрованими на ринку України.

Перелік використовуваних допоміжних речовин та їхнє функціональне призначення наведено у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Допоміжні речовини, що використовувалися для формування зразків мас для інкапсулювання з берберином

Група	Умовне позначення	Найменування речовини
Наповнювачі	a ₁	МКЦ 101
	a ₂	Лактози моногідрат
	a ₃	Маніт
Антифрикційні	b ₁	Магнію стеарат
	b ₂	ПЕГ4000
	b ₃	Тальк
	b ₄	Кремнію діоксид колоїдний безводний
	b ₅	Магнію оксид

Для визначення необхідного рівня дозування керувалися даними літератури, а саме узагальненим аналізом клінічних досліджень берберину у пацієнтів, що страждають на неалкогольну жирову хворобу печінки. Так, Koperska et al. (2022), наводить використовувані дозування берберину, що мали позитивний вплив на показники – від 0,3 до 1,5 г на добу [7].

Зважаючи на досить високе дозування, і водночас необхідність використання розміру капсули твердої, яку було б зручно проковтувати, ми обрали капсулу тверду №0. За необхідності, лікарем може бути призначена необхідна кількість прийомів лікарської форми.

У таблиці 3.8. наведено склад експериментальних зразків мас для інкапсулювання.

Таблиця 3.8

**Складові компоненти експериментальних зразків мас для
інкапсулювання з берберином (на 100,0 г маси)**

№ зразку	Компоненти рецептури, г								
	Берберин	a ₁	a ₂	a ₃	b ₁	b ₂	b ₃	b ₄	b ₅
1	50,0	45,0	-	-	2,0	-	3,0	-	-
2	50,0	45,0	-	-	-	2,0	3,0	-	-
3	50,0	45,0	-	-	-	-	3,0	2,0	-
4	50,0	-	45,0	-	2,0	-	3,0	-	-
5	50,0	-	45,0	-	-	2,0	3,0	-	-
6	50,0	-	45,0	-	-	-	3,0	2,0	-
7	50,0	-	-	45,0	2,0	-	3,0	-	-
8	50,0	-	-	45,0	-	2,0	3,0	-	-
9	50,0	-	-	45,0	-	-	3,0	2,0	-
10	50,0	15	15	15	1,0	-	2,0	-	2,0
11	50,0	20	10	15	-	1,0	2,0	-	2,0
12	50,0	20	15	10	-	-	2,0	1,0	2,0

Сформовані експериментальні зразки мас для інкапсулювання були досліджені за такими фармако-технологічними параметрами: насипний об'єм, насипний об'єм після усадки порошку, текучість (за розрахованим показником стисливості та коефіцієнтом Гауснера) (табл. 3.9.).

**Фармако-технологічні характеристики мас для інкапсулювання з
берберином**

Зразки	Характеристика				
	Насипний об'єм, мл	Насипний об'єм після усадки, мл	Показник стисливості, %	Коефіцієнт Гауснера	Текучість
1	240	170	29	1,40	Незадовільна
2	220	160	27	1,38	Незадовільна
3	230	160	30,4	1,44	Незадовільна
4	170	130	23,5	1,31	Допустима
5	160	110	31,2	1,45	Незадовільна
6	160	120	25	1,33	Допустима
7	190	110	42,1	1,73	Дуже погана
8	190	120	36,8	1,5	Погана
9	180	130	38,4	1,38	Дуже погана
10	160	132	17,5	1,21	Задовільна
11	154	128	16,88	1,2	Задовільна
12	156	132	15,38	1,18	Хороша (на межі із задовільною)

Отже, серед досліджуваних мас для інкапсулювання з берберином кращим є зразок № 12, де використовуються суміш наповнювачів, а також антифрикційних речовин, має хороші (на межі із задовільними) технологічні властивості, та найкращий серед визначених показник текучості маси.

Відповідно, така комбінація допоміжних речовин дозволяє обрати саме однорідне змішування методом приготування маси для інкапсулювання, та не вимагає застосування грануляції, адже суміш зазвичай не зависає при даному показнику текучості. Отже, наповнення капсул твердих може здійснюватися як

із використанням ручного капсуля тора в умовах аптеки методом вдавлювання, так і в умовах промислового виробництва за допомогою дозаторів.

Для наповнення використовували капсули № 0 та ручний капсулятор (рис.3.6.).

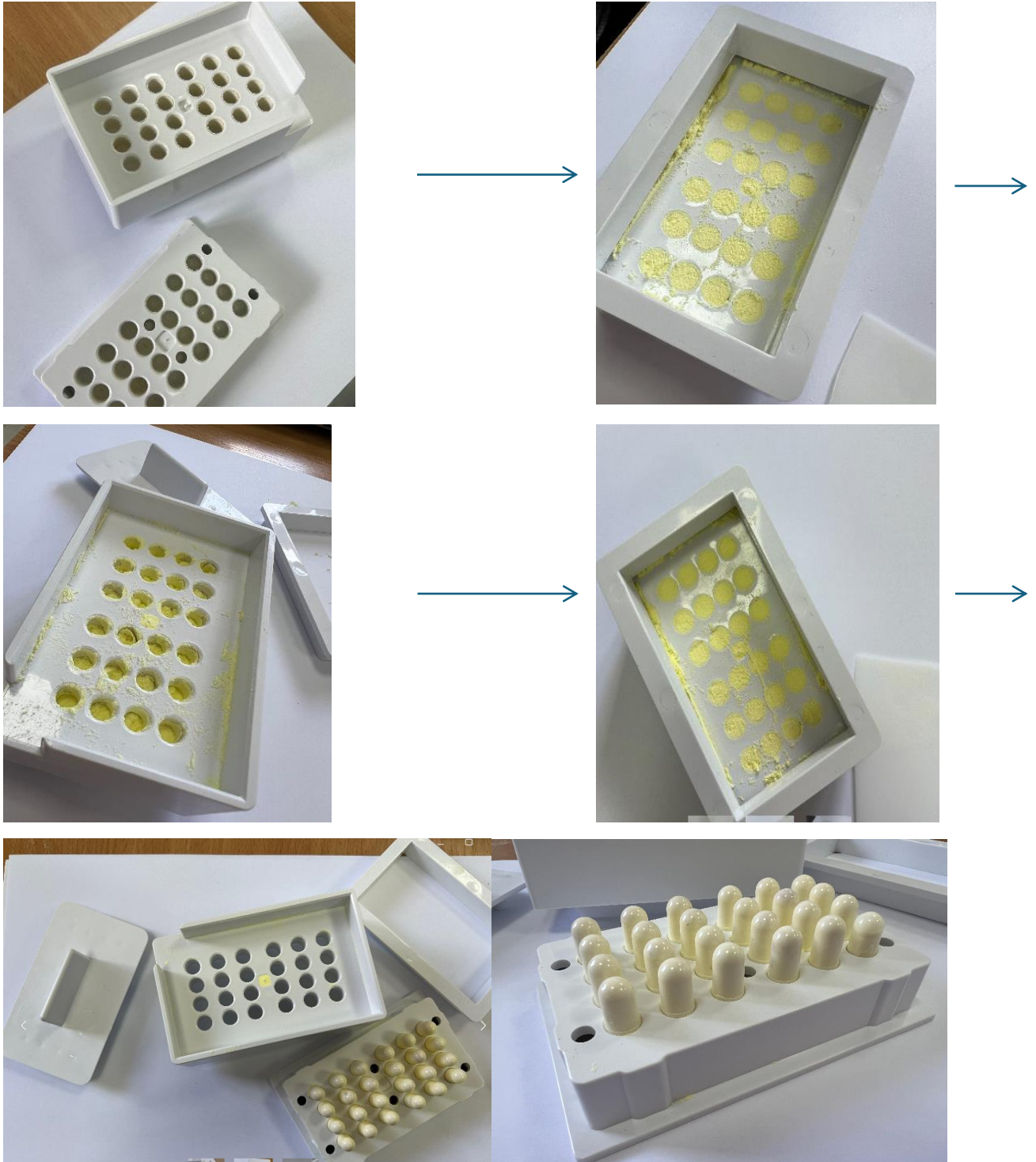


Рис. 3.6. Одержання капсул твердих із берберином

Однорідність дозування капсул перевіряли зважуванням 20 одиниць. Результати наведено в таблиці 3.9. Відповідно вимог ДФУ 2.0., якщо маса капсули є більшою 300 мг, допустимим відхиленням буде $\pm 7,5\%$ маси. Усі 20 одиниць задовольняли вимоги цього випробування.

Таблиця 3.9

Однорідність маси капсул з берберином № 0

№	Маса капсули, г	№	Маса капсули, г
1	0,61	11	0,59
2	0,59	12	0,58
3	0,55	13	0,57
4	0,57	14	0,54
5	0,53	15	0,61
6	0,62	16	0,57
7	0,61	17	0,58
8	0,60	18	0,59
9	0,58	19	0,57
10	0,57	20	0,63
Середнє значення $\pm SD$	0,583 \pm 0,0203 ($\pm 3,48\%$)		

На рис. 3.7. зображено технологічну блок-схему виробництва капсул твердих із берберином у промислових умовах.

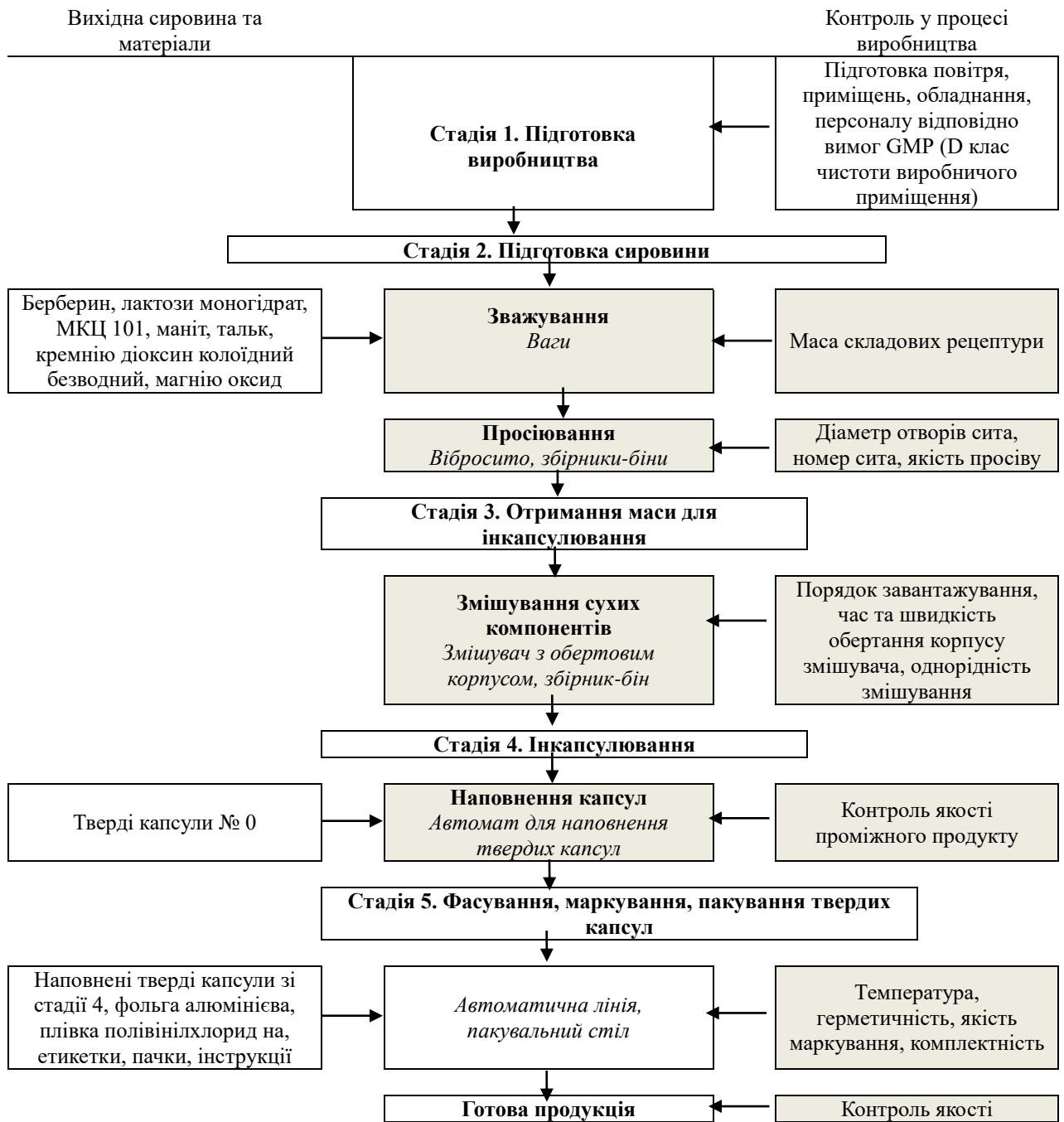


Рис. 3.7. Технологічна блок-схема виробництва капсул твердих з берберином

Висновки до третього розділу

Сформовано 12 експериментальних зразків мас для інкапсулювання з берберином, вивчено їхні фармако-технологічні властивості, обрано найкращий зразок.

Тверді капсули інкапсулювали методом вдавлювання, перевірка однорідності маси капсул вказує на можливість використання даного методу наповнення.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано наявні на фармацевтичному ринку України лікарські засоби у формі випуску капсула тверда за їхнім вмістом, визначено групи використовуваних допоміжних речовин та виокремлено лідерів у кожній з функціональних груп.
2. Досліджено фармако-технологічні властивості берберину як перспективної субстанції за органолептичними показниками, оптичною мікроскопією, фракційним складом, показниками насипної густини до та після усадки, розрахованими показником стисливості та коефіцієнтом Гауснера. Визначено, що берберин є субстанцією із поганою текучістю та вимагає додавання допоміжних речовин для покращення технологічних характеристик.
3. Сформовано 12 зразків мас для інкапсулювання з берберином, вивчено їхні фармако-технологічні властивості, обрано зразок, що володіє кращою текучістю поміж досліджуваних, розроблено та запропоновано технологію капсул твердих із берберином.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Al-Dayyat HM, Rayyan YM, Tayyem RF. Non-alcoholic fatty liver disease and associated dietary and lifestyle risk factors. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(4):569–575
2. Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol* 2017; 9(16): 715-732 [PMID: [28652891](#) DOI: [10.4254/wjh.v9.i16.715](#)]
3. Bugianesi E. Non-alcoholic fatty liver disease: a 360-degree overview. Switzerland: Springer Nature; 2020. 10.1007/978-3-319-95828-6.
4. De Chiara F, Ureta Checcllo C, Ramón AJ. High protein diet and metabolic plasticity in non-alcoholic fatty liver disease: myths and truths. *Nutrients*. 2019;11(12):2985. 10.3390/nu11122985
5. Elizabeth E Powell, Vincent Wai-Sun Wong, Mary Rinella. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* 2021; 397: 2212–24
6. Federico A, Dallio M, Godos J, Loguercio C, Salomone F. Targeting gut-liver axis for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: translational and clinical evidence. *Transl Res*. 2016;167:116-124
7. Koperska, A.; Wesolek, A.; Moszak, M.; Szulińska, M. Berberine in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease—A Review. *Nutrients* 2022, 14, 3459. <https://doi.org/10.3390/nu14173459>
8. Li S, Tan HY, Wang N, Cheung F, Hong M, Feng Y. The potential and action mechanism of polyphenols in the treatment of liver diseases. *Oxidative Med Cell Longev*. 2018;2018:8394818
9. Li Zhao, Zhen Cang, Honglin Sun, Xiaomin Nie, Ningjian Wang and Yingli Lu. Berberine improves glucogenesis and lipid metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Endocrine Disorders* (2017) 17:13. DOI 10.1186/s12902-017-0165-7
10. Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, Cortez-Pinto H, Grieco A, Machado MV, Miele L. Epidemiological

- modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis.* 2015;47:997-1006
11. Miller EF. Nutrition management strategies for nonalcoholic fatty liver disease: treatment and prevention. *Clin Liver Dis.* 2020;15(4):144–148
 12. Nasr P, Ignatova S, Kechagias S, Ekstedt M. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a prospective follow-up study with serial biopsies. *Hepatol Commun.* 2018;2(2):199–210
 13. Ou H, Fu Y, Liao W, Zheng C, Wu X. Association between smoking and liver fibrosis among patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019;2019:6028952
 14. Pintó X, Fanlo-Maresma M, Corbella E, Corbella X, Mitjavila MT, Moreno JJ, et al. A Mediterranean diet rich in extra-virgin olive oil is associated with a reduced prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in older individuals at high cardiovascular risk. *J Nutr.* 2019;149(11):1920–1929
 15. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017;67(4):829–846
 16. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis.* 2016;20:205-214
 17. Wang H, Zhang H, Gao Z, Zhang Q and Gu C (2022) The mechanism of berberine alleviating metabolic disorder based on gut microbiome. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 12:854885. doi: 10.3389/fcimb.2022.854885
 18. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Ungprasert P. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(2):e8–e12
 19. Wong GL, Wong VW. Fat and fiber: how the controlled attenuation parameter complements noninvasive assessment of liver fibrosis. *Dig Dis Sci.* 2015;60(1):9–12.

20. Yan H-M, Xia M-F, Wang Y, Chang X-X, Yao X-Z, Rao S-X, et al. (2015) Efficacy of Berberine in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS ONE* 10(8): e0134172. doi:10.1371/journal.pone.0134172
21. Xiaopeng Zhu, Hua Bian and Xin Gao. The Potential Mechanisms of Berberine in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Molecules* 2016, 21, 1336; doi:10.3390/molecules21101336
22. Sun, Y., Xia, M., Yan, H., Han, Y., Zhang, F., Hu, Z., ... & Gao, X. (2018). Berberine attenuates hepatic steatosis and enhances energy expenditure in mice by inducing autophagy and fibroblast growth factor 21. *British journal of pharmacology*, 175(2), 374-387.
23. Luo, Y., Tian, G., Zhuang, Z., Chen, J., You, N., Zhuo, L., ... & Shi, J. (2019). Berberine prevents non-alcoholic steatohepatitis-derived hepatocellular carcinoma by inhibiting inflammation and angiogenesis in mice. *American journal of translational research*, 11(5), 2668.
24. Ye, Y., Liu, X., Wu, N., Han, Y., Wang, J., Yu, Y., & Chen, Q. (2021). Efficacy and safety of berberine alone for several metabolic disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Frontiers in pharmacology*, 12, 653887.
25. Gu, S., Song, X., Xie, R., Ouyang, C., Xie, L., Li, Q., ... & Liang, B. (2020). Berberine inhibits cancer cells growth by suppressing fatty acid synthesis and biogenesis of extracellular vesicles. *Life Sciences*, 257, 118122.
26. Manzato, E., & Benvenuti, C. (2014). Controlled clinical study on the effect of a patented combination of berberine, red yeast rice and orthosiphon on lipids and borderline high blood pressure versus diet alone in metabolic syndrome. *Eur. J. Prev. Cardiol*, 21.
27. Wang, L., Peng, L. Y., Wei, G. H., & Ge, H. (2016). Therapeutic effects of berberine capsule on patients with mild hyperlipidemia. *Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi= Chinese journal of integrated traditional and Western medicine*, 36(6), 681-684.

28. Zhang, Z., Lu, Q., Huang, T., & Pan, H. (2018). Clinical Study of Berberine Intervention in Patients with Impaired Fasting Blood Glucose. *Zhejiang J. Traditional Chin. Med*, 53(6), 393-394.
29. Aryaeian, N., Sedehi, S. K., Khorshidi, M., Zarezadeh, M., Hosseini, A., & Shahram, F. (2020). Effects of hydroalcoholic extract of *Berberis Integerrima* on the anthropometric indices and metabolic profile in active rheumatoid arthritis patients. *Complementary Therapies in Medicine*, 50, 102331.

ДОДАТКИ

Перелік публікацій за темою випускної кваліфікаційної роботи

1. Янушевич М.Ю., Буткевич Т.А., Полова Ж.М. Аналіз допоміжних речовин вмісту зареєстрованих на ринку України лікарських засобів у формі капсул твердих. *Запорізький фармацевтичний форум – 2023*: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Запоріжжя. 23-24 листопада 2023 року). Запоріжжя: Видавництво ЗДМФУ, 2023. С. 155.

<http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/10047>

2. Yanushevych M., Butkevych T., Polova Zh. Formulation of berberine encapsulation mass samples. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (19-20 груд. 2023 р. м. Київ). Київ, 2023. С.306-307.

<http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/10033>

3. Янушевич М.Ю., Буткевич Т.А. Кристалографічне дослідження порошку берберину та його фармако-технологічні властивості. *Майбутнє за наукою*: матеріали XXVIII Конгресу студентів та молодих учених (присвячений 170-літтю з дня народження І.Я. Горбачевського) (8-10 квітня 2024 р.). Тернопіль: Укрмедкнига, 2024. С. 216-217.

<http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/10836>

4. Yanushevych M. Yu. Study of the berberine's particle-size distribution. *Spring Student's Scientific Session – 2024* (April 22-26, 2024 Kyiv, Ukraine): Ukrainian scientific medical youth journal, Supplement 1 (145), 2024. P. 103.



НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

СЕРТИФІКАТ № 2023-1101- 5508998-100262

ЦИМ ПОСВІДЧУЄТЬСЯ, ЩО

YANUSHEVYCH M.

БРАВ(ЛА) УЧАСТЬ У НАУКОВО-ПРАКТИЧНІЙ КОНФЕРЕНЦІЇ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ, ПРИСВЯЧЕНІЙ 25-РІЧЧЮ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ

**ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА, НАУКА ТА ПРАКТИКА:
СТАН, ПРОБЛЕМИ, ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ**

Форма участі: слухач

ТРИВАЛІСТЮ 15 ГОДИН (0,5 КРЕДИТА ЄКТС)

ГОЛОВА ОРГАНІЗАЦІЙНОГО КОМІТЕТУ,
РЕКТОР НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
ОСВІТИ НМУ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,
ЧЛЕН-КОРЕСПОНДЕНТ НАМН УКРАЇНИ,
Д.МЕД.Н., ПРОФЕСОР



ЮРІЙ КУЧИН

ЦІЛЬОВА АУДИТОРІЯ: АНАЛІТИЧНО-КОНТРОЛЬНА ФАРМАЦІЯ, ЗАГАЛЬНА ФАРМАЦІЯ, КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ, ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦЕЮ, ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ОХОРОНОЮ ЗДОРОВ'Я, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОСМЕТОЛОГІЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

19-20 грудня 2023 року

СЕРТИФІКАТ

№ 150

надається

Янушевич Марія Юріївна

Науковий керівник: к. фарм.н., доцент, Буткевич Т.А.

Секція: "Аптечної та промислової технології ліків"

Земсков С. В.
Проректор з наукової роботи та інновацій,
д.мед.н., професор

Костюк І. А.
Голова Товариство молодих вчених і спеціалістів

Савчук М. С.
Голова СНТ імені О. А. Киселя



2024
**SPRING STUDENT'S
SCIENTIFIC SESSION**

SUMMARY

YANUSHEVYCH MARIIA

Development of the composition of hard capsules with berberine

The department of pharmacy and industrial technology of drugs

Scientific supervisor: PhD (Pharmacy) Butkevych T.A.

Keywords: berberine, hard capsules, encapsulation

Introduction. Non-alcoholic fatty liver disease affects a significant portion of the adult population, approximately 25%, leading to potential severe liver conditions like cancer, cirrhosis, and the need for organ transplants. The disease is characterized by the build-up of fat in the liver, insulin resistance, and commonly, disrupted glucose and lipid metabolism.

Berberine, a safe bioactive compound with proven antidiabetic and antihyperlipidemic properties in both preclinical and clinical trials, shows promise as an active pharmaceutical ingredient for treating non-alcoholic fatty liver disease.

The choice of hard capsules as the dosage form is rooted in the necessity to administer high doses of the active compound, mask its bitter taste, and shield it from moisture due to its hygroscopic nature. The technology behind hard capsules is straightforward, making it suitable for both industrial-scale production and extemporaneous use.

Materials and Methods. Various research methods, including data analysis, content examination from official medication registries and usage instructions, organoleptic assessments, and technological evaluations like optical microscopy and bulk density measurements, were employed to address the research objectives.

Results. A total of 446 distinct medicinal products in hard capsule form were recorded in the Ukrainian pharmaceutical market by 01.11.2023, all subject to excipient analysis. A range of 56 different excipients were identified within the contents of these capsules, shedding light on the commonly used excipient groups for solid dosage form production and aiding in the formulation of experimental encapsulation masses with berberine.

The technological properties of berberine were thoroughly examined, revealing its suboptimal fluidity and the necessity for additional excipients to enhance its manufacturing characteristics. Following the preparation of 12 experimental encapsulation mass samples with berberine, their technological attributes were

assessed, leading to the identification of the most suitable sample for further development.

Conclusions. A detailed evaluation of the samples' properties highlighted the potential of berberine in solid capsule formation, with the method of indentation showing promise in ensuring uniform capsule mass distribution. Among the samples tested, the one exhibiting superior fluidity emerged as the most favorable option for future exploration.