

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**фармацевтичний факультет
кафедра заводської технології ліків**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «РОЗРОБКА КАПСУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ
СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм18(4,5з)016
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми «Фармація»

Юлія ІЖАЧЕНКО

Керівник: асистент кафедри заводської технології ліків,
к.фарм.н. Тетяна ПОНОМАРЕНКО

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів, к.фарм.н. доцент
Євген БЕЗРУКАВИЙ

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 44 сторінки, 9 таблиць, 5 рисунків, список літератури з 51 найменування.

З метою створення твердих желатинових капсул для лікування та профілактики інфекцій сечовивідних шляхів активними фармацевтичними інгредієнтами було обрано сухі екстракти журавлини, гібіскусу, лікарська рослинна сировина хвощу та ортосифону. На підставі проведених фізико-хімічних та технологічних досліджень встановлено раціональний склад допоміжних речовин та обґрунтовано технологію одержання капсул.

Ключові слова: капсули, технологія, сухий екстракт гібіскусу, сухий екстракт журавлини, трава хвощу, листя ортосифону.

ANNOTATION

The qualification work contains 44 pages, 9 tables, 5 figures, a list of literature with 51 names.

In order to create hard gelatin capsules for the treatment and prevention of urinary tract infections, dry extracts of cranberry, hibiscus, medicinal plant raw materials of horsetail and orthosiphon were selected as active pharmaceutical ingredients. On the basis of the conducted physical, chemical and technological studies, a rational composition of auxiliary substances was established and the technology of obtaining capsules was substantiated.

Key words: capsules, technology, dry hibiscus extract, dry cranberry extract, horsetail grass, orthosiphon leaves.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ ТА ПЕРСПЕКТИВА СТВОРЕННЯ ДЛЯ ЦЬОГО ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ.....	9
1.1. Актуальність проблематики інфекцій сечовивідних шляхів.....	9
1.2. Основні напрямки лікування та профілактики ІСШ	12
...	
1.3. Стан та перспективи використання рослинних препаратів для лікування ІСШ	14
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1.....	16
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	17
РОЗДІЛ 2 ХАРАКТЕРИСТИКА ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	17
2.1. Теоретичне обґрунтування вибору АФІ	17
2.2. Характеристика АФІ та допоміжних речовин як об'єктів дослідження.....	21
2.3. Методи оцінки технологічних характеристик порошків.....	25
2.4. Методи оцінки показників якості готових продуктів.....	27
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2.....	28
РОЗДІЛ 3 ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА КАПСУЛ ХАРЧОВОЇ ДОБАВКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙ	

СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ.....	29
3.1. Вибір раціональної лікарської форми для одержання БАД з комплексною дією для ІСШ.....	29
3.2. Вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей порошків АФІ.....	32
3.3. Вибір наповнювача для одержання капсул.....	34
3.4. Вибір оптимального зволожувача для одержання гранул з використанням вологої грануляції для одержання капсульної маси.....	35
3.5. Вибір оптимального лубриканта для одержання капсульної маси	36
3.6. Вибір оптимального розпушуючого компоненту для одержання капсульної маси.....	38
3.7. Технологія одержання готового продукту.....	39
3.8. Дослідження показників якості капсул.....	42
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.....	43
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	45

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАД – біологічно активні добавки

БАР – біологічно активні речовини

ББ - безсимптомна бактеріурія

ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза

ДФУ – Державна фармакопея України

E. coli - Escherichia coli

ІСС - інфекції сечової системи

ІСШ - інфекції сечовивідних шляхів

КПУ – кут природного укусу

ЛРС – лікарська рослинна сировина

МКЦ – мікрокристалічна целюлоза

ПВП – полівінілпіролідон

ХПН - хронічний пієлонефрит

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Актуальність проблеми дослідження. Незважаючи на досягнуті в останні роки успіхи в діагностиці та лікуванні, інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) продовжують залишатися однією з найбільш важливих галузей сучасної урології та медицини в цілому, так як посідають друге місце серед інфекційних процесів, поступаючись лише респіраторним. Під поняттям ІСШ розуміють наявність будь-яких мікроорганізмів у сечових шляхах, які в нормі є стерильними. Серед факторів, пов'язаних із збудниками, найбільш добре досліджена адгезія уропатогенних штамів кишкової палички, яка є причиною більш ніж 80% випадків захворювання.

Проблема ефективного лікування інфекцій нижніх сечових шляхів залишається як і раніше актуальною, незважаючи на великий спектр антибактеріальних препаратів. Це, в основному, обумовлено резистентністю мікроорганізмів до використовуваних препаратів і розвитком побічних явищ. Тому особливе місце в терапії урологічних патологій належить рослинним препаратам.

У світових стандартах лікування інфекцій урологічного напрямку запропоновано обов'язкове введення до схем лікування препаратів рослинного походження, які не тільки доповнюють основну терапію, підсилюючи дію антибіотиків, а і знижують ризик рецидивів та можуть бути використані з профілактичною метою без загрози негативного впливу на організм.

Одне із завдань рослинних препаратів полягає в стимуляції діурезу для поліпшення механізму самоочищення сечових шляхів. Особливо важливим є те, що для повного знешкодження збудника необхідний антиадгезивний ефект, який забезпечується такими активними речовинами як проантоціанідіни. Тому згідно з рекомендаціями Європейської урологічної асоціації (European Association of Urology, EAU) при лікуванні ІСШ є обов'язковим введення в схему рослинних препаратів з комплексною дією.

Мета та завдання дослідження. Розробка складу та технології капсул на основі комбінації лікарської рослинної сировини для лікування та профілактики запальних урологічних захворювань. Для досягнення поставлених в роботі завдань необхідно було забезпечити послідовне виконання комплексу заходів:

- ознайомитися з даними літератури по тематиці, систематизувати міжнародні та вітчизняні підходи до лікування ІСШ;
- проаналізувати ринок рослинних лікарських препаратів в Україні та обґрунтувати перспективу розробки нового комплексного препарату;
- підібрати компоненти, дослідити технологічні та фізико-хімічні властивості вихідної сировини та напівпродуктів;
- провести науково-обґрунтований пошук допоміжних речовин для розробки препарату та обрати оптимальну лікарську форму випуску;
- запропонувати технологію одержання готового продукту та підбір допоміжного обладнання.

Об'єкт дослідження – тверді желатинові капсули, АФІ: _екстракт журавлини, гібіскусу, лікарська рослинна сировина хвощу та ортосифону; допоміжні речовини: лактози моногідрат, МКЦ, аеросил, натрію кроскармелоза, колідон 25, крохмаль картопляний, Метолоза 4000, ПВП, вода очищена

Предмет дослідження. Встановлення раціональних АФІ та допоміжних речовин у складі капсул для лікування ІСШ, проведення необхідних фізико-хімічних та технологічних випробувань; обґрунтування технології виробництва

Методи дослідження. У даній кваліфікаційній роботі досліджено наступні властивості:

- фізико-хімічні та технологічні:
 - дисперсність;
 - плинність
 - насипний об'єм та густина;

- вміст вологи;
 - гігроскопічність;
 - зовнішній вигляд;
 - однорідність маси;
 - середня маса
 - час розпадання (розчинення);
 - статистична обробка результатів досліджень.
- математичні:

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати проведених досліджень було представлено на VII Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» у м. Харків, 24-25 листопада 2022 року.

Структура та обсяг кваліфікації роботи. Робота складається основних частин: вступ, три розділи та список використаної літератури. Зміст роботи описано на 44 сторінках основного тексту, що включає 9 таблиць, 5 рисунків та 1 технологічна схема.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ ТА ПЕРСПЕКТИВА СТВОРЕННЯ ДЛЯ ЦЬОГО ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

1.1.Актуальність проблематики інфекцій сечовивідних шляхів

Незважаючи на досягнуті в останні роки успіхи в діагностиці та лікуванні, інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) продовжують залишатися однією з найбільш важливих галузей сучасної урології та медицини в цілому. ІСШ є другою за частотою формою інфекційних захворювань, поступаючись тільки респіраторним інфекціям [1].

Інфекції сечової системи (ІСС) є найбільш поширеною групою інфекційних захворювань, які потребують значних фінансових витрат. Так, у США з приводу ІСС реєструється біля 7 мільйонів звернень на рік, у тому числі, понад 2 мільйонів відвідувань з приводу циститу. Біля 15% всіх антибактеріальних препаратів, що призначаються амбулаторно, припадають на долю ІСШ, до того ж їх загальна вартість сягає більше 1 мільярда доларів на рік [1]. В Україні щорічно збільшується поширеність ІСС, переважно за рахунок хронічного пієлонефриту (ХПН), оскільки на його долю в структурі вказаної групи захворювань припадає більше 90% випадків [1].

Під поняттям ІСШ розуміють наявність будь-яких мікроорганізмів у сечових шляхах, які в нормі є стерильними [2]. Традиційно ІСШ поділяють в залежності від локалізації інфекційного та запального процесу - в сечовому міхурі (цистит, уретрит), нирках (пієлонефрит та гломерулонефрит) або тільки в сечі (бактеріурія), а також від наявності або відсутності клінічних проявів (симптоматичні і безсимптомні) [3]. При розвитку ІСШ у пацієнтів з нормальними сечовивідними шляхами захворювання вважають неускладненим, в той же час якщо у хворого є які-небудь функціональні або структурні відхилення (вроджені аномалії, захворювання сечостатевої

системи, конкременти, катетери тощо), ІСШ відносять до ускладнених форм. Під безсимптомною бактеріурією (ББ) розуміють виявлення високого вмісту бактерій в сечі при відсутності будь-яких клінічних ознак захворювання. Діагноз рецидивів ІСШ встановлюють у випадку розвитку 3-х і більше епізодів протягом 12 місяців [4,5].

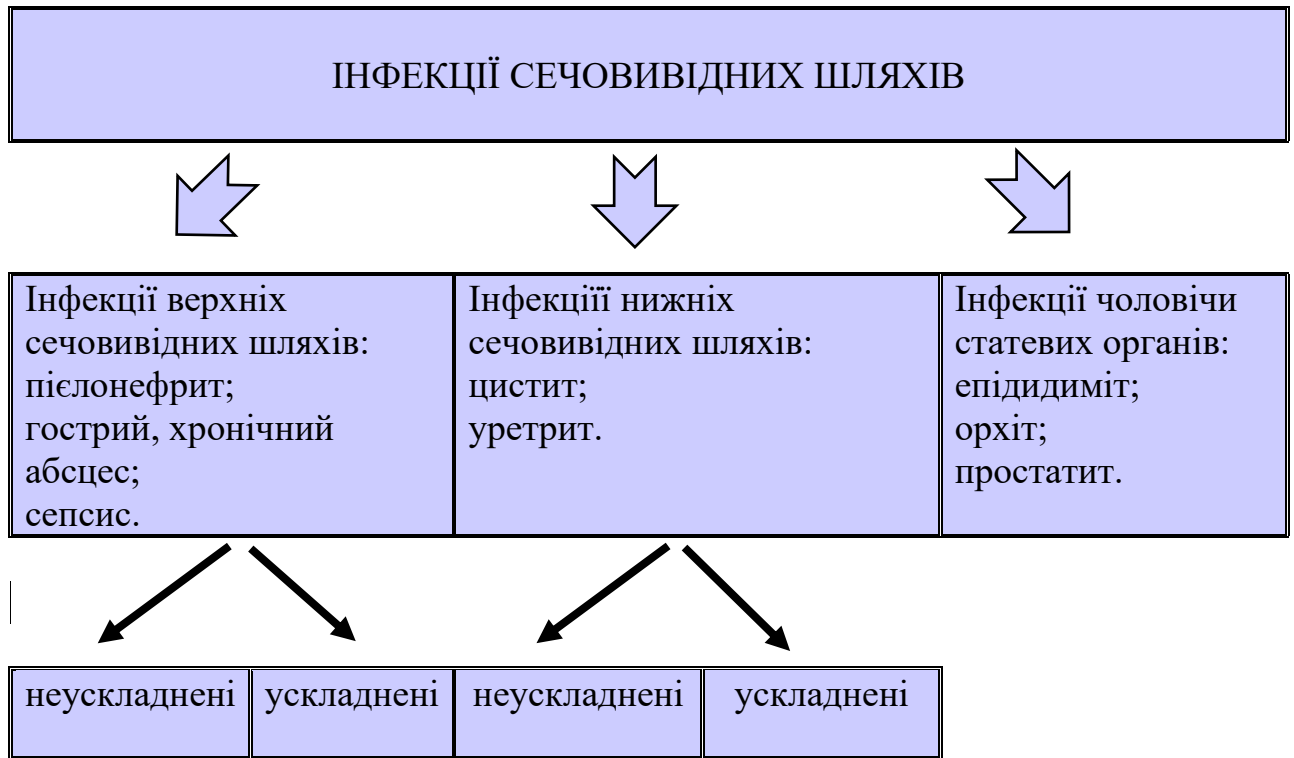


Рисунок 1.1. Класифікація ІСШ [7].

Інфекції видільної системи значно частіше (приблизно в два рази) вражають жінок. Серед чоловіків за своє життя прояви інфекцій сечовивідних шляхів відзначаються у 40%. В цілому до досягнення 24-річного віку одна з трьох жінок має, як мінімум, один епізод ІСШ, а протягом життя з цією проблемою стикаються до 70% всієї жіночої популяції [8, 9]. Ризик розвитку інфекцій сечовивідних шляхів підвищений у пацієнток, які часто змінюють статевих партнерів, застосовують з метою контрацепції гелі або вагінальні діафрагми, і у вагітних, у яких ББ є загрозою виношування плоду, оскільки в умовах фізіологічного подавлення імунної системи може спровокувати інфекції по висхідному шляху з ураженням сечового міхура та нирок [10].

Епідеміологічні дослідження дозволили виявити ряд інших схильних до ризику розвитку ІСШ груп населення, до числа яких відносяться літні люди, пацієнти з ураженням спинного мозку, хворі на цукровий діабет, розсіяний склероз, СНІД, а також люди з вродженими аномаліями розвитку сечостатевої системи. У всіх цих групах мають місце порушення струму сечі, ураження імунітету або поєднання цих факторів, що є ключовими в патогенезі розвитку ускладнених ІСШ [11].

Найбільш важливим збудником неускладнених ІСШ продовжують залишатися *Escherichia coli*, що виявляється приблизно в 80% випадків захворювання, і *Staphylococcus saprophyticus*, що є причиною розвитку ще 15% випадків. Значно рідше неускладнені ІСШ викликають *Klebsiella*, *Enterobacter* і *Proteus spp.*, а також *Enterococci*. Що ж до ускладнених ІСШ, то причиною їх розвитку часто є бактерії, які нечасто зустрічаються при неускладнених формах, такі як *Pseudomonas aeruginosa* і *Proteus mirabilis*, а також стрептококи групи В. Крім того, при ускладнених ІСШ нерідко виявляється змішана інфекція [12,13].

У патогенезі ІСШ ключову роль відіграє взаємодія факторів, пов'язаних з хворим і зі збудником. До першої групи відносяться порушення відтоку сечі, викликані вродженими аномаліями, камінням, доброякісною гіперплазією простати, стриктурами уретри, неврологічними захворюваннями тощо, а також ураження імунітету. Велике значення в розвитку ускладнених ІСШ грають чужорідні тіла, що знаходяться в сечовивідних шляхах, наприклад катетери, які піддаються колонізації патогенними мікроорганізмами, сприяючи розвитку інфекційного та запального процесів [14].

Серед факторів, пов'язаних із збудниками, найбільш добре досліджена адгезія патогенних штамів кишкової палички. Більшість подібних бактерій має ворсинчасті адгезивні органели, так звані фімбрії [15]. Показано, що молекула адгезії, що розташовується на кінцях фімбрій, безпосередньо взаємодіє з рецепторами епітелію уретри і сприяє його колонізації з подальшим розвитком ІСШ [16-17]. Важливим фактором патогенезу

інфекцій, що викликаються бактерії є здатність патогенних штамів виробляти фермент уреазу, що розщеплює сечовину на аміак і вуглекислий газ і призводить до луження сечі. Останнє не тільки сприяє підтримці інфекційного процесу, а й нерідко призводить до формування каменів [18].

1.2. Основні напрямки лікування та профілактики ІСШ

Діагностика ІСШ ґрунтується на клінічній картині і анамнезі. При наявності характерної клінічної картини гострого неускладненого циститу у жінок (дизурія, почастищення сечовипускань, ургентні позиви на сечовипускання, можливе підвищення температури) подальше обстеження вважається недоцільним і можна відразу починати лікування. Водночас у чоловіків, а також за наявності симптомів, що вказують на ускладнений перебіг або на можливість наявності інших захворювань, необхідно проводити додаткове обстеження [3].

Найважливішими клінічними ознаками гострого пієлонефриту є підвищення температури тіла, слабкість і біль у ділянці нирок. Нерідко хворі відзначають також наявність явищ, що вказують на висхідний характер поширення інфекції. Важливо з'ясувати черговість появи симптомів у часі, так як у випадках, коли першим проявом захворювання є болі, висока ймовірність наявності потенційно небезпечного обструктивного пієлонефриту і вимагає екстреного втручання [19].

Тривалість лікування визначається формою захворювання. При неускладненому циститі досить триденного курсу, в той час як при пієлонефриті та ускладнених ІСШ тривалість антибактеріальної терапії повинна складати не менше 7-14 днів, причому при важких формах захворювання лікування слід починати з парентерального введення препаратів [29].

Згідно з рекомендаціями Європейської урологічної асоціації та Американської Асоціації з вивчення інфекційних захворювань препаратами першого вибору в лікуванні неускладненого гострого циститу є ко-

тримоксазол, а в регіонах, де чутливість до нього перевищує 15 -20%, починати лікування слід з препаратів з групи фторхінолонів.

Препаратами першої лінії лікування ІСШ є антибіотики різноманітних груп ,але останні два десятиліття в усьому світі відзначено значне зростання кількості резистентних до них штамів збудників ІСШ [20]. Традиційно прийнято вважати резистентність високою, якщо кількість стійких до його дії збудників перевищує 15-20%, а це вказує на необхідність відмови від застосування того чи іншого препарату[21-25].

Значний інтерес прикутий до проблеми рецидивів ІСШ у жінок, які відзначаються у 20% пацієток, які коли-небудь страждали гострим циститом. У 90% випадків рецидиви ІСШ обумовлені повторним інфікуванням і в 10% є істинним рецидивом. Дана проблема справляє виражений негативний вплив на якість життя хворих і призводить до істотних витрат на лікування [5].

Ключовим питанням у веденні хворих з ІСШ є запобігання рецидивів. На першому етапі необхідно усунути можливі фактори ризику, насамперед контрацепцію із застосуванням гелів і вагінальних діафрагм [30] . Наступним етапом після основної комплексної терапії є призначення профілактичної антибактеріальної терапії. Найбільш часто застосовують довготривалу терапію низькими дозами препаратів та профілактичну терапію. Останню використовують у разі наявності чіткого зв'язку між розвитком епізодів ІСШ і сексуальною активністю. Тривалість прийому препаратів, як правило, становить 6-12 місяців, але в деяких випадках може бути продовжена до 2-5 років. У період профілактичного прийому препаратів частота епізодів ІСШ знижується на 90-95%, втім, протягом перших 3-х місяців після припинення даного лікування повторні епізоди відзначають до 50% пацієнтів [6] .

Сучасні рекомендації щодо лікування та попередження рецидивів ІСШ насамперед орієнтуються на заходи без використання антибіотиків [27,28]. Важливою умовою ефективної терапії та профілактики рецидивів є

одержання негативної урино-культури через 1-2 тижні після ерадикації патогену. Ще одна необхідна умова для успішної профілактики та лікування рецидивних захворювань сечостатевого тракту – особиста гігієна та гігієна статевого життя [30].

1.3.Стан та перспективи використання рослинних препаратів для лікування ІСШ

Рослинні препарати широко використовуються в урологічній практиці. Вони призначаються в період загострення інфекційних захворювань в якості допоміжних антисептичних, протизапальних, діуретичних засобів. Крім цього, вони використовуються в цілях профілактики для попередження рецидивів [32] .

Важливість фітотерапії при веденні хворих на рецидивні ІСШ підкреслюється Європейськими керівництвами. Ефективність фітопрепаратів доведена багатьма контрольованими дослідженнями[32] .Рослинні препарати можуть застосовуватись як і у якості монотерапії, так і в складі комплексного лікування інфекційних захворювань сечових шляхів. Антисептична дія рослин реалізується навіть при стійкій до синтетичних засобів мікрофлорі [33,34].

Лікарські препарати, виготовлені на основі природної сировини, значно відрізняються від своїх «синтетичних колег». Перевагами рослинних лікарських препаратів є: унікальний склад багатий незміненими біологічно активними речовинами (БАР), висока біологічна доступність препаратів, низька алергічна здатність і екологічна чистота [34] .

Незважаючи на великий спектр антибактеріальних препаратів, проблема ефективного лікування інфекцій нижніх сечових шляхів залишається як і раніше актуальною. Багато в чому це обумовлено резистентністю мікроорганізмів до використовуваних препаратів і розвитком побічних явищ. Ось чому особливе місце в терапії таких патологій належить рослинним уроантисептикам [25].

Згідно з даними щодо лікарської сировини для використання в урологічній практиці з метою лікування та профілактики запальних процесів серед рослин характерних для нашої місцевості існує широкий вибір ЛРС, що забезпечує комплексний підхід до лікування циститів, пієлонефритів та інших захворювань сечовивідних шляхів (табл. 1.1) [35].

Таблиця 1.1

Рослинна сировина, що використовується при ІСШ

Назва рослини	Протизапальна дія	Сечогінна дія	В'язуча дія	Антисептична дія	Адгезивна дія
Алтей лікарський	+			+	
Мучниця звичайна	+	+	+	+	
Брусниця	+	+		+	
Фіалка триколірна	+	+		+	
Спориш звичайний	+	+	+	+	
Золотушник звичайний	+	+		+	
Хвощ польовий		+		+	
Марена красильна		+	+		
Ялівець звичайний	+	+		+	
Ортосифон (нирковий чай)		+			
Суниці лісові	+	+		+	
Лопух справжній		+			
Любисток лікарський		+		+	
Береза	+	+		+	
Бузина чорна	+	+		+	
Звіробій		+	+		
Кропива двудомна	+		+	+	
Ромашка аптечна	+			+	
Шавлія	+		+	+	

Шипшина	+		+		+
Журавлина	+	+		+	+
Гібіскус	+	+	+	+	+

Одне із завдань рослинних препаратів полягає в стимуляції діурезу і поліпшенні механізму самоочищення сечових шляхів. Сам акт сечовипускання є природним механізмом захисту від впровадження збудників сечової інфекції, тому збільшення діурезу на тлі збільшеної кількості рідини є обов'язковими заходами при лікуванні сечової інфекції. Рослинні діуретики більше впливають на водний діурез, ніж на діурез як такий, за рахунок збільшення ниркового кровотоку або участі в осмотичних процесах. Діючими речовинами відповідальними за ефект рослинних препаратів, зазвичай виступають ефірні олії, флавоноїди, сапоніни, похідні ксантинів та глікозиди [35].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. На сьогодні однією з гострих проблем сучасної медицини є лікування захворювання сечових шляхів, які за частотою звернень до лікарів посідають друге місце серед всіх бактеріальних інфекцій та є небезпечними через хронізацію процесу.

2. Згідно з міжнародними рекомендаціями урологів та тенденціями медицини перспективним є розробка препаратів для лікування ІСШ на основі лікарської рослинної сировини, які демонструють високу ефективність та безпечність при тривалому застосуванні без ризику розвитку серйозних ускладнень при тривалому курсі прийому.

3. Підвищення ефективності терапії можливо при включенні в схеми лікування рослинних препаратів на першому етапі лікування гострих випадків з продовженням їх прийому після усунення збудника для профілактики переходу запального процесу в хронічну форму та для попередження розвитку рецидивів.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Теоретичне обґрунтування вибору АФІ

Метою використання рослинних комплексів при ІСШ є забезпечення впливу на всі ланки етіології і патогенезу за рахунок поєднання декількох фармакологічних ефектів, що значно підвищує ефективність препаратів першої лінії лікування та сприяє профілактиці розвитку рецидивів захворювань [35]. Поєднання декількох рослинних компонентів в одній лікарській формі дає можливість досягти діуретичного, антисептичного, протизапального, спазмолітичного, ефектів для забезпечення ефективного лікування (рис.2.1) [6].



Рисунок 2.1. Загальні принципи лікування ІСШ

Доведено, що курс антимікробної терапії має позитивний ефект лише під час лікування, а після припинення терапії знову відзначаються часті рецидиви циститу та зростання резистентності уропатогенів [2]. Основний збудник ІМП (кишкова паличка) навчився формувати біологічну плівку - ціле

співтовариство (колонії) бактерій, стійке до впливу антибіотиків та клітин імунної системи, тому така висока частота рецидивів. Тому при лікуванні має значення не тільки вплив антибактеріальних препаратів на збудник, але і необхідність перешкоджати прикріпленню бактерій до уротелію [30].

В останні роки в урології є обов'язковим використання рослинних препаратів з антиадгезивною дією щодо основного збудника інфекцій урологічного профілю – кишкової палички [31].

Механізм розвитку запалень сечової системи є ризиком частих рецидивів, причиною яких є кишкова паличка, включає наступні фази:

- а) колонізацію *E. coli* уретральної та вагінальної областей;
- б) сходження у просвіт сечового міхура та зростання клітин *E. coli* у сечі;
- в) прилипання до поверхні та взаємодія із системою захисту епітелію сечового міхура;
- г) формування біоплівки;
- д) інвазію і реплікацію шляхом утворення внутрішньоклітинних бактеріальних угруповань сечового міхура, де формуються внутрішньоклітинні резервуари, що знаходяться в стінках сечовивідних шляхів та сечового міхура;
- е) колонізацію нирок та пошкодження тканини господаря з підвищеним ризиком бактеріємії/септицемії [34].

Важливість наведених вище механізмів полягає в тому, що рецидивні ІМП можуть виникати не тільки внаслідок повторного обсіменіння з кишечника, а через постійне «проживання» інфекції в сечовивідних шляхах (періодично ця інфекція і викликає рецидив захворювання) [17].

Серед основних компонентів, які забезпечують антиадгезивний ефект, урологічні асоціації виділяють екстракт журавлини. Препарати журавлини включені в Рекомендації ЕУА з профілактики ІСШ. Є велика доказова база щодо доцільності їх застосування для зменшення частоти інфекції нижніх

сечових шляхів за рахунок антиадгезивних властивостей щодо кишкової палички, які обумовлені великим вмістом проантоціанідинів [31].

Перспективним компонентом для рослинного препарату з антиадгезивною дією є екстракт гібіскусу. Його основними діючими речовинами є дельфінідол-3 самбубіозид-1 (відомий як гібісцин), велика кількість поліфенолів, флавоноїдів, антоціанідинів, проантоціанідинів і висока концентрація простих органічних кислот (лимонна, яблучна, пірокатехінова, гібіскова). Саме дана комбінація складових і визначає його фармакологічні властивості: антимікробну (антибактеріальну, протигрибкову), протизапальну, антиоксидантну тощо. За рахунок органічних кислот (лимонної, яблучної, пірокатехінової, гібіскової) відбувається зниження рН сечі (до 5,5), що забезпечує опосередкований бактеріостатичний ефект щодо більшості збудників інфекцій ІСШ. Антоціани і проантоціаніди за рахунок блокади рецепторів ниркового епітелію попереджають бактеріальну адгезію до епітелію сечових шляхів, а флавоноїди утворюють комплекси з клітинними мембранами патогенних мікроорганізмів, тим самим справляючи пряму бактерицидну і фунгіцидну дію. Крім того, флавоноїди шляхом пригнічення активності ряду ферментів виявляють виражену протизапальну та антиоксидантну дію. Окрім протизапального, антиадгезивного ефектів гібіскусу виявляє протинабрякові властивості [36].

Поєднання журавлини та гібіскусу в одному препараті демонструє високу ефективність при лікуванні та для профілактики рецидивів ІСШ за рахунок подвійної антиадгезивної дії проантоціанідинів (рис. 2.2.) [37].

При розгляді основних ланок патогенезу рецидивів ІМП, крім мікробного інфікування, слід враховувати і дві найважливіші складові – порушення уродинаміки та зниження імунітету (як загального, так і місцевого) [26]. Літературні дані свідчать, що найбільш використовуваними серед фітопрепаратів з сильним діуретичним ефектом, який є необхідною

складовою для виведення збудника з організму є препарати ортосифону та хвоща польового [38].

Аналіз даних щодо принципів лікування ІСШ та фармакологічних ефектів різних рослинних компонентів дає підґрунтя для висновків щодо актуальності поєднання у одній лікарській формі журавлини, гібіскусу, хвощу та ортосифону, що забезпечить максимально комплексний підхід до лікування запалень сечової системи та значно підвищить ефективність лікування.



Рисунок 2.2. Ефективність проантоціанів при лікуванні ІСШ

Для аналізу вітчизняної номенклатури препаратів для лікування запальних процесів ІСШ використовували інформаційно-пошукову систему Компендіум-онлайн [39]. На українському фармацевтичному ринку зареєстровано велику кількість препаратів для лікування ІСШ, до складу яких входять рослинні екстракти або порошки ЛРС журавлини, гібіскусу,

ортосифону та хвощу [39,40]. Всі ці препарати зареєстровані як біологічно активні добавки (БАД). Комбінацією журавлини та гібіскусу є торгові найменування в твердих желатинових капсулах - Діурол та Нієрал. Отосифон та хвощ польовий частіше випускаються як моно-препарати у формі зборів та чаїв. Аналіз ринку показав, що є актуальним поєднання цих чотирьох АФІ у одному лікарському препараті [39,40].

2.2. Характеристика АФІ та допоміжних речовин як об'єктів дослідження

В якості діючих складових компонентів біологічно активної добавки, що розробляється було використано сухі екстракти квітів гібіскусу (каркаде) та плодів журавлини, ЛРС - листя ортосифону та траву хвоща польового, якісні характеристики яких відповідали вимогам, які висуваються нормативною документацією.

Трава хвоща польового - Herba Equiseti arvensis. Багаторічна спорова рослина з членистими стеблами, зубчастими піхвами на вузлах. Трава хвоща польового містить алкалоїди (еквізетин, нікотин, 3-метоксипіридин), сапоніни еквізетонін (близько 5%), флавоноїди, органічні кислоти (аконитова, яблучна, щавлева), жирну олію (3-3,5%), ефірну олію, велика кількість солей кремнієвої кислоти, розчинні в органічних сполуках, гіркоти, дубильні речовини, смоли і поліоксиантрахінові з'єднання. Знайдені також невеликі кількості аскорбінової кислоти і каротину [35, 41]. Препарати хвоща застосовують як сечогінний та кровоспинний засіб при запальних захворюваннях сечовивідних шляхів і нирок (пієлонефрити, цистити, уретрити, сечокам'яна хвороба) [39,41].

Плоди журавлини - Fructus Oxycocci recens. Вічнозелений сланкий гіллястий чагарник з тонкими пагонами довжиною до 80 см. Ягоди журавлини містять цукру (3-6%), пектинові речовини, вітамін С (до 35 мг%), органічні кислоти (до 2,8%): лимонну (12,8%), оксоглутарову, хінну. Серед кислот чільне місце займає бензойна, що володіє консервуючими властивостями. Крім того, ягоди багаті калієм і залізом. Із специфічних

діючих речовин ягоди містять глікозид вакцинін (6-бензоилглюкоза), тритерпенові кислоти - урсолову, олеанолову. В даний час журавлину рекомендують застосовувати при інфекціях сечовивідних шляхів, ангіні, простудних захворюваннях [35,41].

Гібіскус - *Abelmoschus moschatus*. Чагарник або невелике дерево заввишки до 5 м. Гібіскус містить велику кількість органічних кислот (30-50%) - яблучну, лимонну, аскорбінову, гібіскову, винну, фенолкарбонові кислоти, амінокислоти, а також флавоноїди, антоціани (вони дають червоний колір чаю), полісахариди, слизові речовини, пектин, вітамін С, калій, кальцій, магній, залізо, марганець, мідь, селен, білки, фарнезол. Гібіскус володіє антисептичними, протизапальними, антибактеріальними, в'язучими, кровоспинними, сечогінними, жовчогінними, проносними, спазмолітичними, антигельмінтними, пом'якшуючими, тонізуючими властивостями [37,39].

Листя ортосифоу тичинкового (нирковий чай) — *Orthosiphon stamineus* Benth. Вічнозелений напівчагарник або трав'яниста рослина родини ясноткових (губоцвітних) — *Lamiaceae* (*Labiatae*). Походить із тропіків Південно-Східної Азії [35,41]. Як лікарську сировину використовують листя. Основними діючими речовинами сировини є тритерпенові пентациклічні сапоніни: похідні α -аміріну, урсолова кислота; флавоноїди. У сировині є етерна олія — 0,2і–0,6%, жирна олія — 2,7%, дубильні речовини — 5–6%, сліди алкалоїдів, органічні кислоти: винна, лимонна, фенол карбонова і розмаринова; солі калію, гіркий глікозид ортосифонін — 0,01%. Сильну сечогінну дію застосовують при нирковокам'яній хворобі, холециститі, подагрі, гострих і хронічних захворюваннях нирок, набряках різного походження (у т.ч. й при серцевій недостатності), церебральному атеросклерозі та гіпертонії, яка супроводжується порушенням функції печінки та нирок. Сечогінний ефект супроводжується тривалим виділенням сечової кислоти, сечовини, хлоридів, а також солей важких металів. Виявляє спазмолітичний вплив на гладкі

м'язи, підвищує виділення шлункового соку і підсилює виділення жовчі. Урсолова кислота має цитостатичні та протизапальні властивості, знижує рівень холестерину в крові [35,41].

Наведений в табл.2.1 склад препарату, що розробляється забезпечує дію на всі ланки патогенезу запальних процесів органів сечовивідної системи, проявляючи тим самим комплексний підхід при лікуванні даного захворювання.

Таблиця 2.1

Обґрунтування якісного складу препарату для лікування ІСШ з урахуванням фармакологічних властивостей БАР

ЛРС	Основні групи БАР	Дія
Гібіскус	органічні кислоти - яблучна, лимонна, аскорбінова, винна, фенолкарбонові кислоти, амінокислоти, флавоноїди, антоціани, полісахариди, слизові речовини, пектин, вітамін С, калій, кальцій, магній, залізо, марганець, мідь, селен, білки, фарнезол	Спазмолітична, антиадгезивна, антибактеріальна, сечогінна, протинабрякова, в'яжуча
Журавлина	Цукри, пектинові речовини, вітамін С, органічні кислоти – лимонна, оксоглутарова, хінна, глікозид вакцинін (6-бензоилглюкоза), тритерпенові кислоти - урсолова, олеанолова	Протизапальна, антиадгезивна, жарознижуюча, антибактеріальна, загальнозміцнююча, ранозагоювальна, тонізуюча, сечогінна.
Ортосифон	тритерпенові сапоніни, гіркий глікозид ортосифонін (0,01 %), ефірна олія (0,2-0,6 %), жирна олія (2,7 %), дубильні речовини (5-6 %), алкалоїди та органічні кислоти (винна, лимонна, фенолкарбонова і розмаринова).	Діуретична, спазмолітична, виводить з організму сечовину, сечову кислоту, хлориди.

Хвощ польовий	алкалоїди (еквізетин, нікотин, 3-метоксипіридин), сапоніни еквізетонін, флавоноїди, органічні кислоти (аконитова, яблучна, щавлева), жирна олія, ефірна олію, велика кількість солей кремнієвої кислоти, розчинні в органічних сполуках гіркоти, дубильні речовини, смоли і поліоксидантрахінові з'єднання.	Болезаспокійлива, ранозагоювальна, антисептична, протизапальна, в'язуча, сечогінна, кровоспинна
----------------------	---	---

При розробці технології виробництва капсул основі наведених вище рослинних субстанцій використовували допоміжні речовини, які дозволені для медичного застосування (табл.2.2).

Таблиця 2.2

Допоміжні речовини, що використовувались при розробці складу та технології твердих желатинових капсул

Назва допоміжної Речовини	Функціональне призначення
Лактози моногідрат (фірма «MEGGLE», Німеччина)	Наповнювач
МКЦ Avicel PH – 101 (ф. «BASF», Німеччина)	Наповнювач
Аеросил (Siloid AL ₁ FP) (ф. Grace, США)	Ковзна, змащувальна
Магнію стеарат	Ковзна, змащувальна
Натрію кроскармелоза (ф. «BASF», Німеччина)	Розпушувач
Колідон 25(ф. «BASF», Німеччина)	Розпушувач
Крохмаль картопляний	Зв'язуючий компонент
Metolose HM4000PA2910 («Shin-Etsu Chemical», Японія)	Зв'язуючий компонент
Полівінілпіролідон низькомолекулярний	Зв'язуючий компонент
Вода очищена	Розчинник

2.3. Методи оцінки технологічних характеристик порошків

З метою теоретичного та експериментального обґрунтування складу, оптимізації технологічних параметрів переробки напівпродуктів та виробництва капсул дослідженню підлягали рослинні субстанції та їх суміш, які забезпечують основний терапевтичний ефект, а також допоміжні речовини (як наповнювачі), суміші для капсулювання, гранули та капсули. Вивчення технологічних характеристик проводили за описаними нижче методами [42-45].

Дисперсійність порошків оцінювали за сукупністю середнього розміру частинок та фракційного складу [42-45].

Плинність порошків та гранул характеризували за здатністю текти у вертикальному напрямку при заданих умовах і виражали у секундах і десятих долях секунди, віднесених до 100 г зразку. Наважку порошків з точністю 0,5 % поміщали в лійку діаметром 12 мм прибору з віброуючим пристроєм, який забезпечував амплітуду коливань від 0,04 до 0,1 мм при частоті 50 Гц, закриту знизу заслінкою. Вмикали пристрій і через 20 с відкривали заслінку. Визначали час, необхідний для повного витікання зразку з лійки [42-45].

Випробування на насипний об'єм та насипну густину дозволяє визначити за заданих умов насипний об'єм та насипну густину матеріалу, що складається з твердих частинок (порошків, гранул), до усадки, здатність матеріалу до усадки, а також його об'єм і густину після усадки.

Прилад складається із пристрою, що забезпечує 250 ± 15 зіскоків циліндра за хвилину з висоти ($3 \pm 0,2$) мм; та підставки для градуйованого циліндра масою (220 ± 40) г місткістю 250 мл (ціна поділки -2 мл) з тримачем і загальною масою (450 ± 5) г.

Для визначення насипного об'єму у сухий циліндр поміщали без ущільнення 100,0 г (m- маса наважки, у грамах) випробуваного матеріалу. Закріплювали циліндр на підставці і фіксували насипний об'єм до усадки V_0 . Проводили 10, 500, 1250 зіскоків циліндра і фіксували об'єми V_{10} , V_{500}

V_{1250} з точністю до найближчої позначки. Якщо різниця між V_{500} і V_{1250} перевищувала 2 мл, проводили ще 1250 зіскоків циліндра. Визначали

а) об'єми:

- насипний об'єм - об'єм до усадки, V_0 , мл;

- об'єм після усадки:, V_{1250} мл або V_{2500} мл;

в) здатність до усадки: різниця об'ємів V_{10} , мл, V_{500} мл;

с) густину:

насипна, густина - густина до усадки m/V_0 , г/мл:

густина після усадки: m/V_{1250} г/мл або m/V_{2500} , г/мл [42-45].

Вміст вологи визначали як втрату в масі (виражену у відсотках) на експрес-вологомірі ВТ-500 за відомою методикою [42-45]. Спочатку налагоджували балансир терезів на нульову точку за допомогою важеля балансира, потім у шальці для наважок відважували приблизно 0,2 г досліджуваної речовини і вмикали електричну лампу, розташовану під шалькою. У процесі сушіння в результаті випаровування вологи балансир відхилявся від нульового рівня, тому його регулярно доводили до нуля за допомогою важеля. Кінцем сушіння вважали положення, при якому

балансир залишався на нульовій точці незалежно від довготривалості подальшого сушіння. При цьому фіксували масу висушеного матеріалу ($G_{\text{сух}}$), а вміст вологи визначали за формулою:

$$u = \frac{G_{\text{вл}} - G_{\text{сух}}}{G_{\text{вл}}} \times 100 \%,$$

де: $G_{\text{вол}}$ - маса матеріалу до висушування, г;

$G_{\text{сух}}$ - маса, висушеного матеріалу, г.

Гігроскопічність гранул досліджували таким чином: наважку гранул (10,0 г) поміщали в три ексикатори, в яких створювалася вологість 45%, 75% і 100% за допомогою розчинів калію карбонату, натрію хлориду і води дистильованої відповідно. Відбір проб здійснювали через 2, 4, 6, 8, 10, 12 та 24 години. Вологість гранул вивчали на експрес-вологомірі ВТ-500 як втрату у масі при висушуванні [42-45].

Кут природного укосу (КПУ). Це непряма величина швидкості витікання порошку. Його визначали за допомогою приладу ВП-12А. З цією метою брали точну наважку (50,0 г) порошку з точністю 0,01 г і засипали у лійку приладу. Вмішали вібратор і відкривали заслінку, даючи можливість висипатися порошку. Після цього підводили кутомір і за його шкалою визначали кут, що утворився між конусом та площиною поверхні.

За результатами 5 повторних дослідів розраховували середнє значення кута природного скоу. Для добре текучих матеріалів кут повинен відповідати значенням $(20-30)^\circ$, для менш текучих (зв'язаних) - $(50-70)^\circ$ [42-45].

2.4. Методи оцінки показників якості готових продуктів

Препарат, що розробляється, запропоновано одержувати у формі капсул, контроль їх якості проводили згідно таких фармакопейних показників:

- зовнішній вигляд,
- середня маса,
- однорідність маси,
- розпадання [42-45].

Відпрацювання параметрів капсулювання проводили на типовому обладнанні в лабораторії, яке моделює основні принципи роботи промислового обладнання.

Зовнішній вигляд визначали візуально при денному освітленні, відбираючи пробу із 20 одиниць. Контролювали зовнішній вигляд і вміст [42-45].

Середню масу визначали зважуванням на аналітичних або електронних терезах 20 капсул з точністю до 0,001 г і отриманий результат ділили на 20. Масу окремих капсул визначали зважуванням окремо 20 таблеток з точністю до 0,001 г. Тільки дві одиниці з 20 можуть мати відхилення від середньої

маси на величину більше 7,5 % і жодна не може мати відхилення від середньої маси на величину більшу ніж ± 15 % [42-45].

Розпадання. Дослідження проводили згідно ДФУ на лабораторному ідентифікаторі процесу розпадання 545P-AK-1 (МЗТУ) [42-45].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Для вирішення поставлених в роботі задач по розробці складу БАД на основі літературних даних та аналізу ринку України запропоновано поєднання в одній дозованій лікарській формі наступних АФІ: сухих екстрактів гібіскусу і журавлини, а також ЛРС ортосифону та хвощу.

2. Запропоновано випуск БАД у формі капсул, для одержання яких запропоновано використання ряду допоміжних речовин імпортного та вітчизняного виробництва.

3. Для оцінки якості та технологічних властивостей вихідних інгредієнтів, напівпродуктів та готових капсул запропоновано використання сучасних методів дослідження.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 3

ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА КАПСУЛ ХАРЧОВОЇ ДОБАВКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

3.1. Вибір раціональної лікарської форми для одержання БАД з комплексною дією для ІСШ

Вибір лікарської форми є дуже важливим для забезпечення біологічної доступності АФІ. Вибір форми випуску у капсулах зумовлений рядом їх переваг перед іншими: точністю дозування лікарської речовини, можливістю маскуванню органолептичних недоліків, зручністю застосування, повною механізацією процесу виготовлення, економічністю та портативністю, що забезпечують зручність відпуску, зберігання та транспортування. Капсули — це дозована лікарська форма, що являє собою лікарський препарат, укладений в оболонку, основним компонентом якої є, як правило, желатин (визначення згідно ДФУ). Це дозована лікарська форма, яка складається з діючих і допоміжних речовин, розміщених в оболонці, та містить одну дозу діючої речовини [43-46].

Залежно від вмісту пластифікаторів і за технологічним принципом розрізняють два типи капсул: тверді та м'які [43]. Капсули призначені для внутрішнього, іноді для ректального, вагінального й інших способів застосування. Залежно від локалізації оральні капсули поділяють: на сублінгвальні; шлунково-розчинні; кишково-розчинні [44]. Окрему групу складають капсули з регульованою швидкістю і повнотою вивільнення лікарських речовин. Капсули з модифікованим вивільненням мають у своєму складі або в оболонці (або там і там одночасно) спеціальні допоміжні речовини, призначені для зміни швидкості або місця вивільнення діючих речовин [46]. Деякі види капсул мають самостійні назви, наприклад, тубатини, спансули, медули [43]. В спансули і медули можна поміщати три,

чотири і навіть понад п'ять типів мікрокапсул з різною оболонкою і часом вивільнення ядра, а значить пролонгувати дію лікарських речовин. Спансули і медули належать до капсул із модифікованим вивільненням діючих речовин. Останніми роками з'явилися наукові праці зі створення м'яких еластичних капсул для жування. [46].

Зацікавленість у виробництві желатинових капсул пояснюється їх високою біологічною доступністю і цілою низкою переваг: вони мають гарний зовнішній вигляд; легко ковтати; проникні для травних соків; лікувальна дія виявляється через 5—10 хв після введення; оболонка з желатину непроникна для летких рідин, газів, кисню повітря (що дуже важливо для зберігання засобів, які легко окислюються); уміщення в оболонку зручне для відпуску речовин, що мають барвний ефект або неприємний смак і запах, оскільки руйнування її і вивільнення діючих речовин відбувається в певному відділі шлунково-кишкового тракту [47, 50].

Перевагою капсул є можливість з їх допомогою поліпшувати терапевтичну активність діючих речовин, подовжувати їхню дію, забезпечувати розчинення в певному відділі ШКТ, а також їх ректальне застосування [48].

При виробництві капсул витримується висока точність дозування, оскільки їх виготовлення майже цілком механізоване й автоматизоване [48].

Тверді желатинові капсули призначені для дозування сипучих порошкоподібних, гранульованих речовин. Вони мають форму циліндра з напівсферичними кінцями і складаються з двох частин - корпусу (тіла) і кришечки, які повинні вільно входити одна в іншу, не утворюючи зазорів. Для забезпечення «замку» вони можуть мати спеціальні канавки і виступи [42-44].

Аналіз літературних даних показує, що за кордоном серед дозованих лікарських форм промислового виробництва препарати в капсулах займають третє місце після таблеток і ампул [49].

Для надання активним компонентам необхідних технологічних властивостей до них додають допоміжні речовини. Технологія приготування

маси для капсулювання полягає в тому, що лікарські препарати ретельно змішують з необхідною кількістю допоміжних речовин, при цьому є можливість розшарування маси, зміна дозування під час пресування з незначною кількістю діючих речовин. Тому частіше для порошків, що мають погану сипкість та недостатню здатність до зчеплення між частками використовується метод гранулювання [50].

Грануляція необхідна для поліпшення сипучості маси для капсулювання, що відбувається в результаті значного зменшення сумарної поверхні частинок при їх злипанні в гранули і, таким чином, відповідного зменшення тертя між рухомими частинками [50,51]. Розшарування багатокомпонентної порошкової суміші зазвичай відбувається за рахунок різниці в розмірах частинок і значень питомої щільності лікарських та допоміжних речовин, що входять до її складу. Таке розшарування можливе при різного роду вібраціях устаткування. Розшарування маси є небезпечним і недопустимим процесом, що в деяких випадках викликає майже повне виділення компонентів з найбільшою питомою щільністю з суміші і порушення її дозування. Грануляція дозволяє уникнути цієї небезпеки, тому що в її процесі відбувається злипання частинок різного розміру і питомої щільності. Грануляція, що при цьому утворилася, при умові однакових розмірів отриманих гранул, одержує достатньо постійну насипну масу. Важливу роль відіграє також міцність гранул: міцні гранули менш схильні до стирання і володіють кращою сипкістю [51].

3.2. Вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей порошків АФІ

При розробці складу БАД для лікування та профілактики запальних процесів сечової системи рослинного походження у якості діючих інгредієнтів було обрано порошки ЛРС гібіскусу, журавлини, хвощу та ортосифону. При розробці технології одержання лікарської форми для найбільш якісного виконання технологічного процесу необхідно вивчити

основні технологічні властивості вихідних інгредієнтів, які входять до складу лікарської форми. Результати проведених досліджень наведено в табл.3.1.

Таблиця 3.1

Фармако-технологічні показники порошків АФІ в залежності від розміру часток фракцій.

Сировина (порошок)	Розмір часток фракцій, мм	Технологічні показники		
		Плинність, г/с	КПУ, град	Вологість,%
Екстракт гібіскусу	0,25	2,5±0,02	52±0,2	11,2±0,01
	0,5	2,94±0,01	47±0,3	
	1,0	3,34±0,03	46±0,2	
	2,0	1,78±0,01	48±0,1	
Листя ортосифону	0,25	0,62±0,01	48±0,1	10,5±0,02
	0,5	1,02±0,01	47±0,2	
	1,0	2,08±0,01	49±0,3	
	2,0	1,85±0,01	52±0,3	
Екстракт журавлини	0,25	2,44±0,03	49±0,1	13,2±0,01
	0,5	3,28±0,02	51±0,2	
	1,0	3,29±0,04	48±0,1	
	2,0	3,94±0,02	47±0,2	
	2,0	2,63±0,03	47±0,3	
Трава хвощу	0,25	0,62±0,01	48±0,1	7,25±0,01
	0,5	1,02±0,01	48±0,2	
	1,0	1,08±0,01	49±0,3	
	2,0	1,55±0,01	52±0,3	

Примітка: n=5, P=95%

Серед технологічних властивостей порошків кожного виду використовуваної рослинної сировини особливу увагу було приділено таким

показникам, як фракційний склад, плинність, кут природного укосу, вологість.

З таблиці 3.1 видно, що фракції з розміром часток 0,5 і 1,0 мм володіють найбільш високими показниками текучості. Але показник КПУ є незадовільним для процесів одержання капсул. У всіх випадках порошки з лійки витікали нерівномірно з прилипанням до стінок приладу, що є наслідком високої гігроскопічності ЛРС та екстрактів

Після одержання суміші порошоків ЛРС було проведено її технологічний аналіз. З таблиці 3.2 видно, що одержана суміш має незадовільні показники плинності, в ході експерименту матеріал зависає, витікає з лійки нерівномірно, що буде спричиняти складності при подальшій обробці та виготовленні готового продукту.

Таблиця 3.2

Технологічні та фізико-хімічні властивості суміші порошоків ЛРС

Досліджувані Параметри	Одиниці вимірювання	Показники
Насипна густина до/після ущільнення	г/мл	0,480
		0,495
Плинність	с/100г зразку	62,5±0,03
	або (г/с)	1,6±0,01
КПУ	град.	61±0,33
Вміст води	%	7,25±0,01

Примітка: n=5, P=95%

Одержані дані експерименту доводять, що для поліпшення технологічних властивостей суміші необхідне введення допоміжних речовин для приготування маси капсул та наповнення твердих желатинових капсул.

3.3. Вибір наповнювача для одержання капсул

Склад допоміжних речовин і технологія одержання ЛФ відбиралися з урахуванням забезпечення оптимальних технологічних властивостей маси для капсулювання та одержання якісних капсул.

В якості формоутворюючих речовин було використано лактози моногідрат та МКЦ. Основним технологічним показником, який оцінювали було значення плинності, оскільки саме вона може впливати на роботу устаткування при наповненні капсул та на якість готового продукту. Отримані результати досліджень наведено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Вплив наповнювачів на технологічні параметри суміші порошків

Наповнювач	Вміст наповнювача, %	Плинність, с/100г зразку або (г/с)	Кут природного укусу, град.	Насипна густина до/після ущільнення, г/мл
МКЦ	10	59,4 / 1,68	54±0,25	0,430 / 0,460
	20	57,4 / 1,74	51±0,20	0,438 / 0,471
	30	54,8 / 1,83	49±0,30	0,424 / 0,446
Лактози моногідрат	10	55,5 / 1,80	52±0,21	0,425 / 0,452
	20	53,1 / 1,88	47±0,24	0,452 / 0,471
	30	45,4 / 2,20	45±0,31	0,482 / 0,497

Дослідження показали, що введення до складу суміші рослинної сировини допоміжних речовин має вплив на технологічні параметри. В результаті підбору виду наповнювача та його кількості в було обрано лактози моногідрат у кількості 30% від загальної маси суміші компонентів. Але введення такої великої кількості інгредієнту не значно покращує плинність, що потребує використання допоміжного устаткування при дозуванні маси

для капсулювання або додаткових технологічних прийомів, наприклад, одержання гранул з суміші компонентів.

3.4. Вибір оптимального зволожувача для одержання гранул з використанням вологої грануляції для одержання капсульної маси

При вологій грануляції в масу додають зв'язувальні розчини, що поліпшують зчеплення між частинками [49]. Для того, щоб порошок гранулювався, він повинен бути зволожений до певної міри. Оптимальна кількість зволожувача визначалася експериментально (виходячи з фізико-хімічних властивостей порошків). Якщо зволожувача мало, то гранули після сушіння будуть розсипатися, якщо багато – маса буде в'язкою, липкою та буде погано гранулюватися. Маса з оптимальною вологістю являє собою вологу, щільну суміш, що не прилипає до руки, але розсипається на окремі грудочки при стисненні [50].

Подальші дослідження було направлено на підбір оптимального зволожувача для одержання гранул. Було обрано три види зв'язуючих компонентів: полівінілпіролідон (ПВП), гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) та крохмаль картопляний. Для зволоження використовувалися водні розчини цих допоміжних речовин у концентраціях 5, 10, 20%.

Одержання вологого грануляту проводили шляхом пропускання зволоженої маси через сито з діаметром пор 2,0. Сушку гранул проводили у сушарці поличкового типу при температурі $55 \pm 5^\circ\text{C}$. Товщина шару гранул при цьому складала 0,8-1 см. Результати досліджень наведено у таблиці 3.4.

Як бачимо використання зв'язуючих речовин значно поліпшило технологічні показники гранул. Виявлено закономірність щодо покращення значення плинності при збільшенні концентрації зв'язуючих компонентів. Найгірші показники у гранул отриманих з використанням крохмалу, при чому при зволоженні 5% клейстером гранули після проведення сушіння одразу руйнуються у порошок. Хоча найбільш позитивні показники плинності у зразків зволжених розчинами ГПМЦ, але гранули розпадаються

повільно. З одержаних даних видно, що найкраще співвідношення показників плинність/розпадання продемонструвала суміш, зволожена 10 % водним розчином ПВП, яку і було обрано для подальших досліджень.

Таблиця 3.4

Залежність основних технологічних властивостей гранул від концентрації зволожувача

Зволожувач	Параметри			
	Плинність, с/100г	Кут укошу, град.	Розпадання, с	Вміст вологи, %
Крохмальний клейстер 5%	Гранули руйнуються у порошок			
Крохмальний клейстер 10%	32,26±0,02	46±0,31	174±10	3,25±0,01
Крохмальний клейстер 20%	27,78±0,03	41±0,20	248±10	2,85±0,02
Розчин ПВП 5%	23,26±0,04	37±0,21	480±6	3,45±0,01
Розчин ПВП 10%	19,23±0,01	32±0,11	540±5	3,77±0,02
Розчин ПВП 20%	16,95±0,02	29±0,32	604±9	3,54±0,01
Розчин ГПМЦ 5%	16,39±0,01	38±0,30	721±7	3,28±0,02
Розчин ГПМЦ 10%	15,63±0,04	35±0,23	834±5	3,42±0,01
Розчин ГПМЦ 20%	14,71±0,01	31±0,25	910±8	2,95±0,03

Примітка: n=5, P=95%

3.5. Вибір оптимального лубриканта для одержання капсульної маси

Для покращення показника плинності та усунення можливих проблем при наповненні капсул на основі рослинної сировини також запропоновано введення змащуючих речовин серед яких використано магнію стеарат та

аеросил, що сприятиме зменшенню тертя поршня дозатора в процесі капсулювання.

З рис.3.1 видно, що при використанні магнію стеарату плинність гранул зростає, але при введенні аеросилу у капсульну масу її плинність демонструє кращі показники. При чому при наявності аеросилу у масі до 1,0 % плинність її зростає, а при збільшенні концентрації починає повільно зменшуватись.

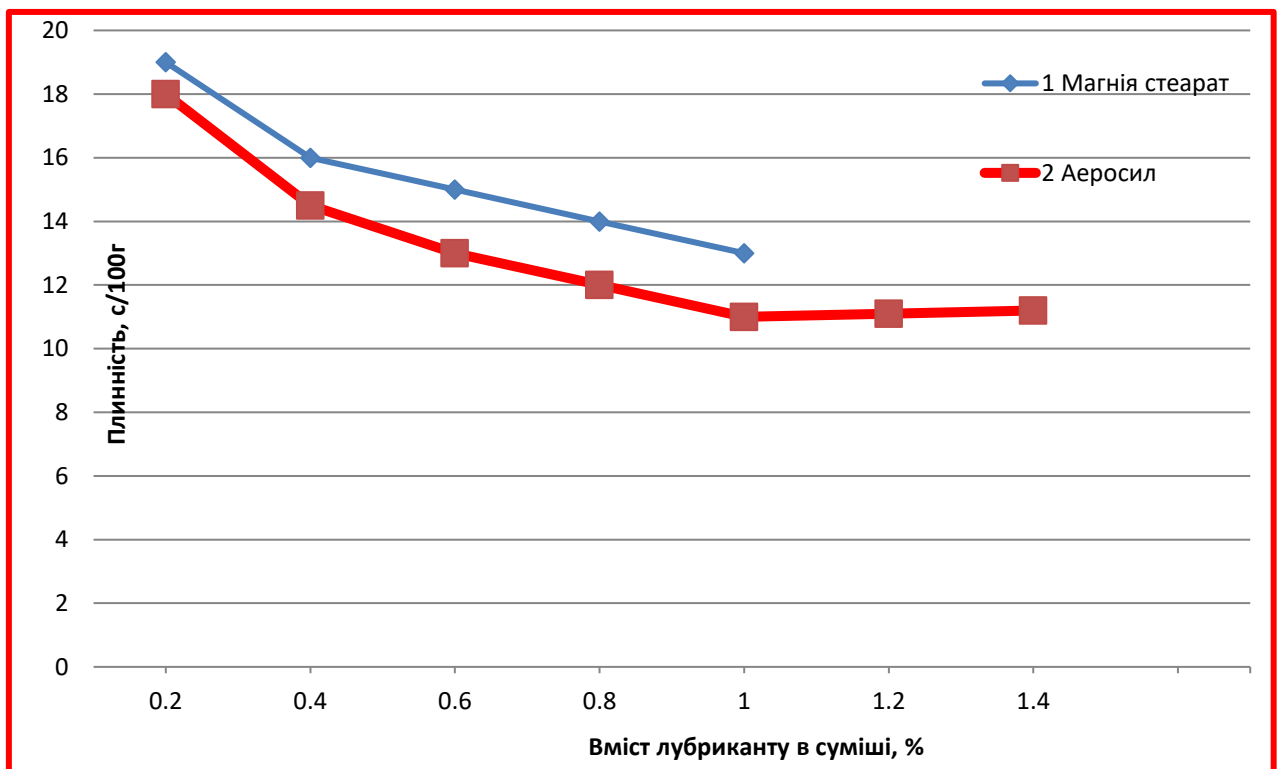


Рисунок 3.1. Вплив змащувачів на показники плинності капсульних мас

Отримані результати свідчать про ефективність використання у капсулах, що містять субстанції рослинного походження аеросилу. ЛРС має здатність до водопоглинання, тому до складу маси для капсулювання для усунення вологи доцільно додати аеросил марки силлід AL1FP, що має високі адсорбуючі властивості. Висока пористість цієї марки продукту

дозволяє адсорбувати вологу, що в декілька разів перевищує його власну вагу.

3.6. Вибір оптимального розпушуючого компоненту для одержання капсульної маси

Результат тесту «Розпадання» показав, що час розпадання лабораторних зразків препарату складає 14,5 хв, що не достатньо для даної лікарської форми, бо в умовах промислового виробництва капсул з підпресовкою, цей показник може зменшуватися і розпадання не буде відповідати вимогам ДФУ до капсульної лікарської форми. Тому до складу маси для капсулювання необхідно ввести розпушувач. В якості розпушувача були дослідженні такі допоміжні речовини, як колідон СL, натрію кроскармелоза. Результати досліджень на рис.3.2.

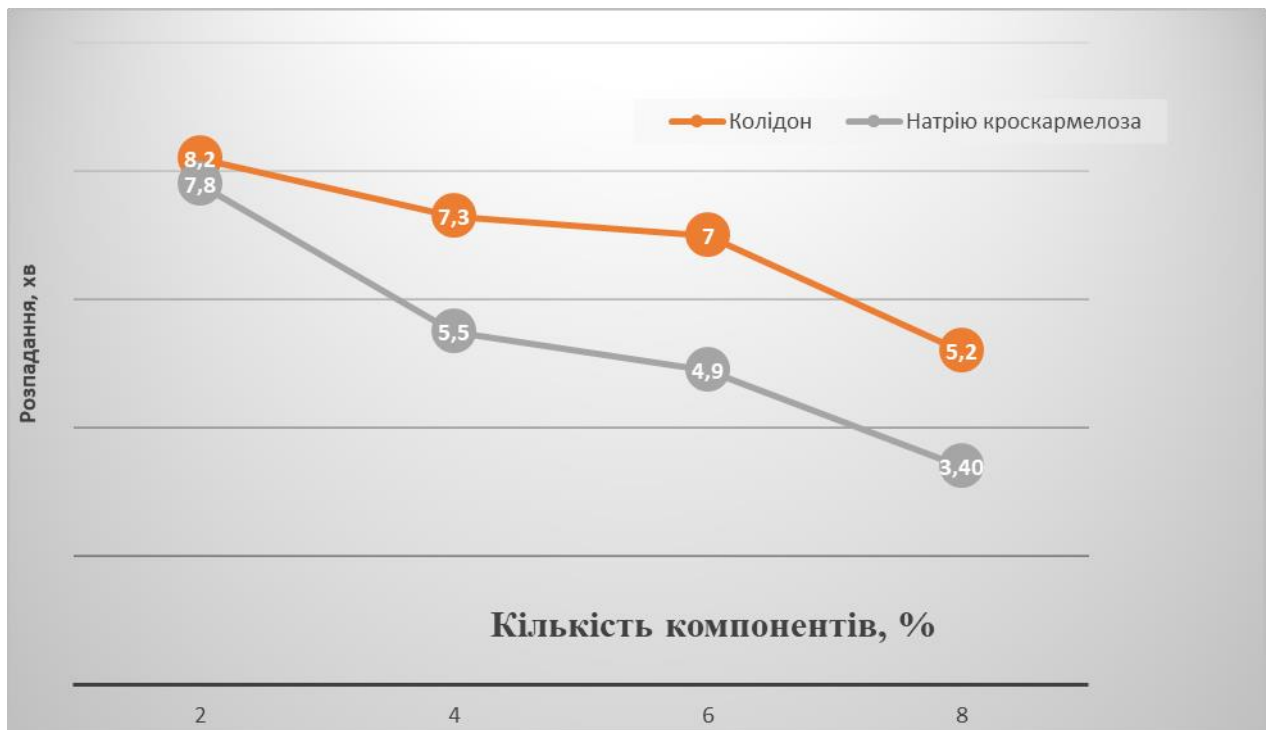


Рис. 3.2. Залежність розпадання капсул від природи та кількості розпушуючих речовин

Як видно з рисунку найкращим розпушуючими властивостями володіє у даному складі компонентів лікарська форма з натрію кроскармелозою, трохи гірші показники має з колідоном.

Отже встановлено, що до складу капсул окрім діючих речовин повинні входити такі компоненти: лактози моногідрат, аеросил, розчин ПВП в якості зволожувача та розпушувач натрію кроскармелоза.

В результаті проведених досліджень встановлено оптимальний склад лікарської форми – твердих желатинових капсул (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Склад капсульованого препарату

Компоненти лікарської форми	%	г
Екстракт гібіскусу	15	0,075
Екстракт журавлини	15	0,075
ЛРС ортосифону	10	0,050
ЛРС хвощу польового	5	0,025
Лактози моногідрат	40	0,200
ПВП	6	0,030
Аеросил	1	0,005
Натрію кроскармелоза	8	0,040
<i>Маса вмісту капсули:</i>	<i>100</i>	<i>0,500г</i>

3.7. Технологія одержання готового продукту

Технологічний процес одержання капсул, схема та параметри виробництва якого наведені на рис. 3.3, складається з 5 стадій процесу

виготовлення капсул та стадії 6 - фасування, пакування та маркування готової продукції.

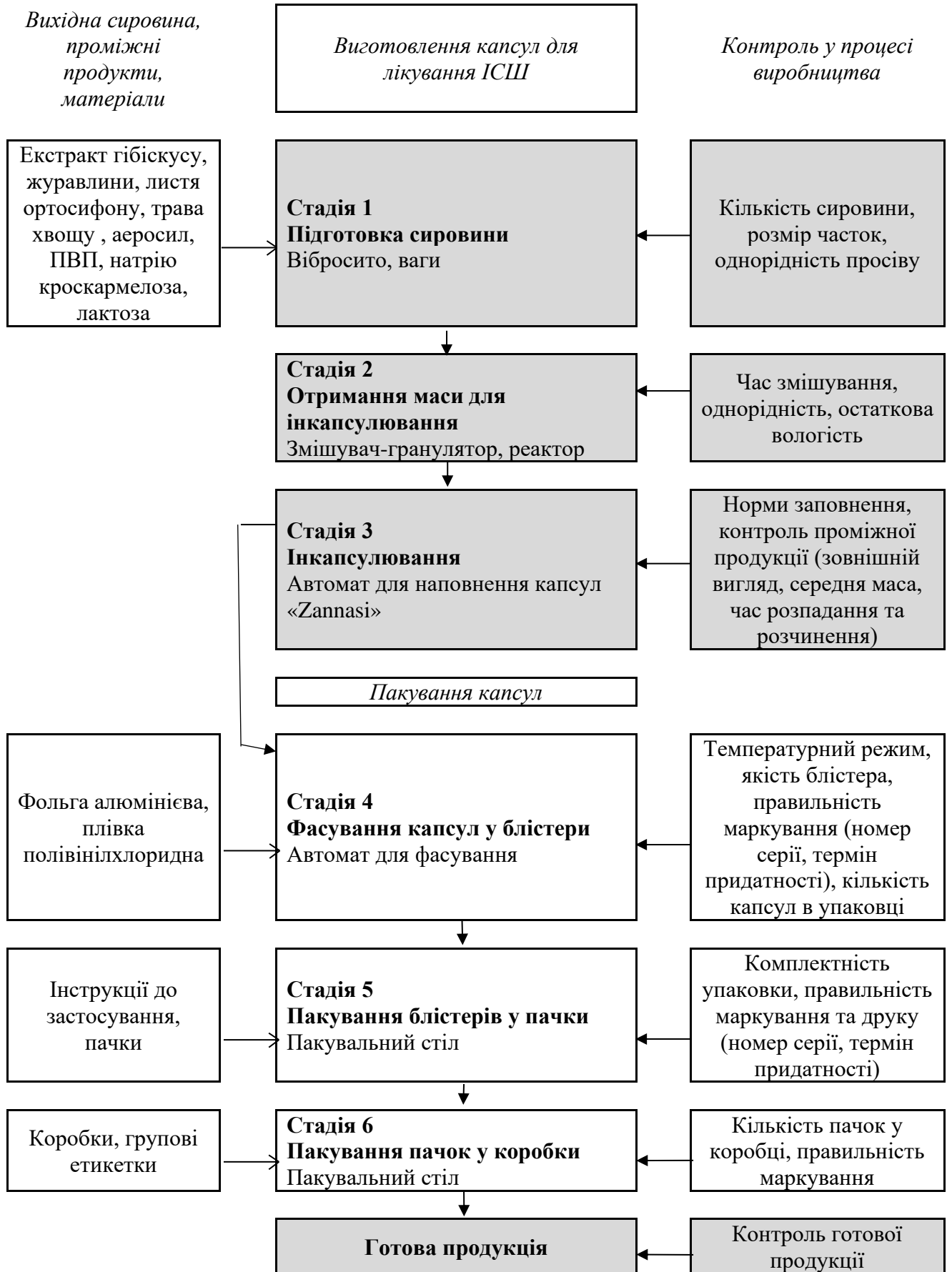
Процес виробництва капсул повинен проводитись з дотриманням санітарно - гігієнічних вимог, спрямованих на попередження мікробного забруднення сировини, напівпродуктів та готової продукції. З цією метою необхідно проводити санітарну підготовку виробництва, що включає підготовку виробництва приміщень, технологічного обладнання та персоналу до роботи, яка наводиться у Досьє виробничої дільниці капсульованих лікарських форм кожного фармацевтичного підприємства [43-45].

Речовини, що надходять на стадію підготовки сировини, повинні супроводжуватись документами вхідного контролю, які підтверджують відповідність їх якості нормативно-технічній документації (мати аналітичний паспорт згідно до вимог МКЯ), а також повинні бути перевірені на мікробіологічну чистоту. На етикетці сировинних матеріалів повинно бути вказано завод-виробник, номер серії або партії, дата виготовлення, термін придатності, умови зберігання [42-45].

Серія препарату формується в залежності від місткості змішувача. На терезах відважують компоненти лікарської форми та просіюють їх на віброситі [42-45].

Змішування компонентів лікарської форми проводять у змішувачі протягом (10 ± 2) хв. Додають 10% водний розчин ПВП і перемішують до однорідної маси протягом (10 ± 2) хв. Потім гранулюють крізь сітку з розміром отворів (2000 ± 70) мкм. Вологий гранулят висушують до залишкового вмісту вологи у межах $(2,0 \pm 0,5)$ % та обпудрюють гранулят аеросилом у змішувачі протягом $(3-5)$ хв.

Наповнення капсул проводять на машині для заповнення капсул «2АКА8І-75» до одержання капсул із вмістом . Наповнені та знепилені капсули збирають у збірники і направляють на стадію фасування, пакування та маркування готової продукції.



Фасування капсул проводять у контурну чарункову упаковку (блістери) за ГОСТ 64-074-91 із плівки полівінілхлоридної марки ЕП-73 за ДЕСТ 25250-88 або імпорного виробництва і фольги алюмінієвої печатної лакованої за ДЕСТ 745-79 або ТУ 48-21-270-94, або імпорного виробництва на блістерній машині [42-45].

3.8. Дослідження показників якості капсул

Дослідження показників якості капсул проводили за ДФУ, вид. І. за такими показниками: зовнішній вигляд, середня маса і однорідність маси, розпадання, розчинення, однорідність дозованих одиниць.

Показники якості розробленого препарату відповідає вимогам ДФУ до лікарської форми капсули (табл.3.6)

Таблиця 3.6

Показники якості одержаних капсул

Досліджувані параметри	Результат
Зовнішній вигляд	Відповідає
Середня маса, г	0,501±0,01
Однорідність маси (0,46-0,54 г)	Відповідає
Час розпадання, с	260±10

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Вибір форми випуску у капсулах зумовлений рядом їх переваг перед іншими формами випуску: точністю дозування лікарської речовини, можливістю маскуванню органолептичних недоліків, зручністю застосування, повною механізацією процесу виготовлення, економічністю та портативністю, що забезпечують зручність відпуску, зберігання та транспортування.

2. В ході роботи було проведено технологічні дослідження компонентів та їх сумішей, які продемонстрували незадовільні результати показника плинності, що обумовило додання до суміші наповнювача (лактози моногідрату), змащуючого компоненту (аеросил) та одержання маси для інкапсулювання з використанням методу вологої грануляції.

3. Серед наведених зв'язуючих речовин за результатами технологічних досліджень гранул було обрано 10%-вий водний розчин ПВП.

4. Для забезпечення швидкого розпадання у ШКТ було обрано розпушувач натрію кроскармелозу у кількості 8% від загальної маси суміші.

5. Вивчено вплив допоміжних речовин на показники технологічних характеристик капсульних мас та показники якості готових капсул, визначена їх оптимальна кількість та визначено основні технологічні параметри виробництва.

6. На підставі сучасних фармакопейних вимог і отриманих технологічних і фізико-хімічних характеристик опрацьовано показники твердих желатинових капсул за розділами «Опис», «Середня маса», «Однорідність маси», «Розпадання».

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Аналіз ринку рослинних препаратів в Україні для лікування ІСШ в показав актуальність розробки нового комплексного препарату для розширення номенклатури.

2. Згідно з інформацією літературних джерел в якості АФІ для препарату обрано сухі екстракти журавлини, гібіскусу, ЛРС ортосифону та хвощу польового, що забезпечують вплив на всі ланки причин та розвитку інфекцій сечової системи.

3. Запропоновано випускати препарат у твердих желатинових капсулах через ряд переваг цієї лікарської форми для субстанцій рослинного походження.

4. Для об'єктивної оцінки якісних характеристик та технологічних властивостей вихідної сировини, допоміжних речовин, гранул, а також вивчення оптимальних параметрів їх виробництва використані сучасні методи дослідження, що дало можливість підібрати оптимальний склад допоміжних речовин.

5. Дослідження показників якості капсул проводили згідно вимогам ДФУ за такими показниками: зовнішній вигляд, середня маса, однорідність маси, розпадання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бичек Т. П. Сучасні погляди на етіологічні особливості інфекцій сечового міхура // Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії: збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науковопрактичної конференції. м. Львів, 22–23 жовтня 2021 р. – Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2021. – С. 6-11.
2. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology (2015) [електронний ресурс]. – Режим доступу: URL https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf // - Назва з екрана.
3. Іванов Д. Д. Інфекції сечових шляхів у практиці сімейного лікаря/ Іванов Д. Д., Кушніренко, С. В. // Семейная медицина. - 2015. - № 2. - С. 46-50.
4. Habibi A. Antibiotic resistance properties of uropathogenic Escherichia coli isolated from pregnant women with history of recurrent urinary tract infections/ Habibi A., Khameneie M. // Trop J Pharm Res. – 2016. - № 15(8). – P.1745–1750.
5. Glover M. Recurrent urinary tract infections in healthy and nonpregnant women/ Glover M., Moreira C., Sperandio V., Zimmer P // Urol Sci. - 2014. - № 25. – P. 1–8.
6. Инфекции мочевыводящих путей: как повысить эффективность лечения? Український медичний часопис [електронний ресурс]. – Режим доступу: - <https://www.umj.com.ua/article/117977/infektsii-mochevyvodyashhih-putej-kak-povysit-effektivnost-lecheniya> // - Назва з екрана.
7. Oelke M. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction/ Oelke M., Bachmann A., Descazeaud A. et al. // European Urology. - 2013. - № 64(1). – P. 118-140.
8. Wu Y. Recurrent urinary tract infections due to bacterial persistence or reinfection in women-does this factor impact upper tract imaging findings/ Wu Y.R., Rego L.L., Christie A.L. et al. // J Urol.- 2016. – № 196. – P.422–428.

9. Guidelines on urological infections. European Association of Urology Guidelines / Grabe M., Bjerklund-Johansen T., Botto H. et al. // Arnhem, The Netherlands. European Association of Urology. – 2013. – 106 pp.
10. Пасечніков С.П. Цистит: етіопатогенез, класифікація, клінічна картина, діагностика, лікування // Український медичний часопис. – 2016. - №4. – С.34–36.
11. Гнатюк М. С. Характеристика вікових морфологічних змін сечового міхура при гострих циститах / Гнатюк М. С., Нестерук, С. О. // Шпитальна хірургія. – 2013. - № 4. – С. 26-28.
12. Korth J. Increased resistance of gram-negative urinary pathogens after kidney transplantation/ Korth J, Kukalla J, Rath P. // BMC Nephrol. – 2017. №18(1). P. 164-172.
13. Jhang J.F. Recent advances in recurrent urinary tract infection from pathogenesis and biomarkers to prevention/ Jhang J.F., Kuo H.C. // Ci Ji Yi Xue Za Zhi. - 2017. - № 29(3). – P. 131–137.
14. Zacchè M. Therapies in early development for the treatment of urinary tract inflammation/ Zacchè M, Giarenis I. // Expert Opin Investig Drugs. – 2016. - №25(5). -P.531–40.
15. Nagamatsu K. Dysregulation of Escherichia coli α -hemolysin expression alters the course of acute and persistent urinary tract infection/ Nagamatsu K, Hannan T, Guest R. At al. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2015. - №112(8). – P.871–880.
16. Lüthje P., Brauner A. Novel strategies in the prevention and treatment of urinary tract infections // Pathogens. – 2016. - №5(1). – P. 1244-1258.
17. McLellan L. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook / Lüthje P., Brauner A. // Trends Mol Med. - 2016. - №22(11). – P. 946–957.
18. Gribaudo G. Uropathogenic escherichia coli (upec) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies / Gribaudo G, Maffei M. // Front Microbiol. – 2017. - №8. – P. 1566 – 1581.

19. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden // *Infect Dis Clin North Am.* -2014. - №.28. – P. 1–13.
20. Santajit S. Mechanisms of antimicrobial resistance in escape pathogens/ Santajit S., Indrawattana N // *BioMed Res Intern.* – 2016. №2. P.1–8.
21. Genovese C. Effects of a new combination of plant extracts plus d-mannose for the management of uncomplicated recurrent urinary tract infections/ Genovese C., Davinelli S., Mangano K. et al. // *J. Chemother.* -2017. -№ 27. -P. 11–18.
22. Rowe T.A., Juthani-Mehta M. Urinary tract infection in older adults // *Aging health.* – 2013/ - № 9(5). – P. 1234-1442.
23. Bartoletti R, Cai T. Treatment of urinary tract infections and antibiotic stewardship // *European Urology Supplements.* – 2016. - №15(4). – P.81–87.
24. İdil N, Candan ED, Yousefi Rad A. High trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infection // *Minerva Biotec.* – 2016. – №28(3). P. 159–163.
25. Буднік, Т. В. Питання раціонального використання антибіотиків у лікуванні інфекції сечових шляхів та стратегія управління антибіотикорезистентністю // *Семейная медицина.* – 2019. -№1. - С 19-24.
26. Pickard R, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen T. Guidelines on urological infections // *European Association of Urology: 2016* [електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-2016-1.pdf>.
27. Синетар Е. О. Антибіотикостійкість та адгезивні властивості збудників катетер-асоційованих інфекцій сечовивідних шляхів/ Синетар Е. О., Брич О. І., Лоскутова М. М., Ткачик І. П. // *Мікробіологічний журнал.* - 2014. - № 3. - С. 36-41

28. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. Uropathogenic escherichia coli (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic. *Antimicrobial Strategies // Front Microbiol.* - 2017. - №8. - P.1566-1574

29. Guidelines on urological infections [Internet]. European Association of Urology; 2015 [cited 2017 Nov 23]. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. 86 p. Доступно на: https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf. 4.

30. Flores-Mireles A.L. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options / Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M. et al. // *Nat Rev Microbiol* - 2015. - 13(5). - P.269–284.

31. Montorsi F. effectiveness of a combination of cranberries, lactobacillus rhamnosus, and vitamin c for the management of recurrent urinary tract infections in women: results of a pilot study/ Montorsi F., Gandaglia G., Salonia A. et al. // *Eur. Urol.* – 2016. - №70(6). - P. 912–915.

32. Гурженко Ю. Н. Исследование эффективности использования препарата Диурол в комплексном лечении больных хроническим циститом/ Гурженко Ю. Н., Бойко А. И., Шамраев С. Н. и др. // *Семейная медицина* - 2015. - №1. – С. 70-74

33. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. Guidelines on Urological Infections [Internet]. European Association of Urology; 2013 [cited 2017 Nov 23]. 106 p. Доступно на: http://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf.

34. Freire C. Cranberries for preventing urinary tract infections // *Sao Paulo Med J.* – 2013. - №131(5). – P. 363-372.

35. Подплетня О.А. Фітотерапевтичні лікарські засоби з нефропротекторною активністю/ Подплетня О.А., Хомяк Н.В., Соколова К.В. та ін. // *Теоретична медицина.* – 2017. - №22. – С. 10-19.

36. Burgundy Actiparc de Pont de Vaux Les Chapelles SudREYSSOUZE [електронний ресурс]. – Режим доступу: – http://www.naturex.com.ru/data/classes/docu_fichier/docu_fichier_46_28.pdf
37. Валартін Фарма [електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.valartin.com/uploadfiles/ckfinder/files/diuro1.pdf>
38. Лекарственные растения мировой флоры: энциклопед. Справочник/Н.В.Попова, В.И.Литвиненко, А.С.Куцанян – Харьков: Дісаплюс, 2016.- 540 с.
39. Компендиум OnLine [електронний ресурс]. – Режим доступу: URL <https://compendium.com.ua/> - Назва з екрану.
40. Tabletki.ua [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://tabletki.ua>.
41. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; ред. рада: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев ; ред.–упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3-тє вид., допов. Київ : МОРІОН, 2016. 1952 с.
42. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Державне підприємство «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». - 2015. – Т. 3. – 732 с.
43. Практикум з промислової технології лікарських засобів для студентів спеціальності «Фармація» / За ред. Рубан О.А. – Х. : НФаУ, 2015. – 374 с.
44. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : у 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.
45. Тихонов, О. І. Технологія ліків підручник для студентів фармацевтичних факультетів ВНЗ України III-IV рівнів акредитації : переклад з російської / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних; за ред. О. І. Тихонова. – Вінниця : Вид-во НОВА КНИГА, 2016. – 536 с.

46. Чубка М.Б. Вивчення асортименту допоміжних речовин, які використовуються у капсулах, зареєстрованих в Україні // Фармацевтичний часопис. – 2014. - №3. – С. 113-117.

47. Капсули: переваги, недоліки та вектор майбутнього розвитку. [Електроний ресурс]. – Режим доступу:<https://www.apteka.ua/article/646796>

48. Фармацевтична технологія : навчальний посібник для семінарських занять провізорів передатестаційного циклу підвищення кваліфікації за спеціальністю «Загальна фармація». Ч. 2 / О. О. Малюгіна, Г. П. Смойловська, О. В. Мазулін. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. – 88 с.

49. Аналіз асортименту капсул на фармацевтичному ринку України. [Електроний ресурс]. – Режим доступу <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/26957/1/212-213.pdf>

50. Stegemann, S. Application of qbd principles for the evaluation of empty hard capsules as an input parameter in formulation development and manufacturing/ Stegemann, S., Connolly, P., Matthews, W.et. al.// PharmSciTech. – 2014. - №15 (3). – P. 542–549.

51. Walker, G. M., Bell, S. Co-Melt fluidizer bed granulation of pharmaceutical powders: Improvements in Drug Bioavailability // Chemical Engineering Science. - (2007). - № 62 (1-2). – P. 451–462.

ДОДАТКИ

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ
КАФЕДРА ЗАВОДСЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**



**МАТЕРІАЛИ
VII Міжнародної науково-практичної
інтернет-конференції**

**«ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОЇ НАПРАВЛЕНОСТІ ДІЇ»**

**«TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL
ASPECTS OF DRUGS DEVELOPING WITH
DIFFERENT ORIENTATION OF ACTION»**

**24-25 листопада 2022 р.
м. Харків**

(розмір частинок, розчинність, вологовміст, насипна густина, плинність та ін.).

Результати. Проведені дослідження довели неможливість використання прямого пресування для отримання таблеток та спрогнозовано уведення зв'язувальної речовини. Обґрунтовано вибір допоміжних речовин для використання методу вологого гранулювання.

В якості допоміжних речовин, які впливають на основні фармако-технологічні показники порошкових мас і таблеток із сухим екстрактом досліджені: неусілін UFL 2, неусілін US 2, МКЦ 102, МКЦ 200, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований, манітол 60, лудіпрес, емкопрес, магнію стеарат.

Висновки. Результати проведених досліджень дозволили обґрунтувати склад та технологію таблеток з екстрактом чорниці сушми.

Література:

1. Гурєва С. М., Лукашів О. І., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. Повідомлення 1. Дослідження асортименту лікарських форм та допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток (без оболонки). *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 4. С.178-183.

2. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток з рослинними екстрактами та ефірною олією. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 3. С. 27-34.

ВИБІР ЗМАЩУЮЧОГО КОМПОНЕНТУ У СКЛАДІ КАПСУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ

Понюмаренко Т.О., Імаченко Ю.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

ropomarenko_zil@ukr.net

Вступ. Проблема високої частоти рецидивів циститу справляє виражений негативний вплив на якість життя хворих і призводить до істотних витрат на лікування. У світових стандартах лікування інфекцій урологічного напрямку запропоновано введення до схеми лікування препаратів рослинного походження, що доповнюють основну терапію, підсилюючи дію антибіотиків, знижуючи ризик рецидивів та можуть бути використані з профілактичною метою без загрози негативного впливу на організм. За кордоном є популярними препарати на основі журавлини та гібіскусу для зменшення частоти інфекції

висяєних сечових шляхів за рахунок великої кількості органічних кислот та проантоцианідинів, що закислюють сечу та проявляють антиадгезивний ефекти.

Мета дослідження. Розробка складу та технології капсул на основі рослинних екстрактів для лікування та профілактики запальних урологічних захворювань та вибір оптимального лубриканту для забезпечення процесу наповнення капсул.

Матеріали та методи. У якості діючих складових компонентів препарату було використано екстракт гібіскусу, журиятини, м'ясоц польового. Для забезпечення необхідних технологічних параметрів до суміші додали лактози моногідрат та провели вологе гранулювання з використанням 20% водного розчину полівінілпіролідону. В якості лубрикантів використали магнію стеарат та аеросил. Визначали плинність, насипний об'єм гранулятів до та після усадки, вміст вологи у композиціях. Фармако-технологічні показники визначали за методиками ДФУ.

Отримані результати. Для покращення показника плинності і усунення проблем при наповненні капсул на основі рослинної сировини до складу капсульної маси додавали в якості лубрикантів магнію стеарат та аеросил марки сілоїд AL1FP в різних концентраціях. Найкращі показники плинності продемонстрував зразок суміші з додаванням аеросилу. Помічена закономірність щодо позращення плинності капсульної маси при збільшенні його вмісту, але при додаванні аеросилу у кількості більше ніж 1 % показники істотно не змінювалися. Висока пористість сілоїду дозволяє адсорбувати вологу, що актуально для одержання капсульної маси з гігроскопічними рослинними екстрактами і є додатковою перевагою при виборі змашуючого компоненту.

Висновки. До складу капсул було введено наповнювач лактози моногідрат, зв'язуючий компонент полівінілпіролідон та лубрикант аеросил (у кількості 1%), що забезпечує оптимальні технологічні параметри необхідні для наповнення капсул.

ВИБІР ОПТИМАЛЬНОГО ШЛЯХУ ПОДІЛУ ТАБЛЕТОК АТЕНОЛОЛУ ПРИ OFF-LABEL ЗАСТОСУВАННІ

Скрипка Д.О., Бевз О.В., Пересіда Л.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

dmaskrypka@ukr.net

Вступ. Потенціал терапії off-label дозволяє сформулювати нове розуміння фармакодинаміки препарату, і як його можна використовувати в фармакотерапії інших захворювань. Нові фармакологічні властивості або побічні ефекти схвалених препаратів

Аналіз ризиків при забезпеченні якіснем закладів охорони здоров'я у період пандемії COVID-19 <i>Берла О.П., Салій О.О., Пазарська Т.В.</i>	279
Аналіз тенденцій сучасного розвитку ринку дієтичних добавок в Україні <i>Німченко А.С., Мещанко В.І., Вишник О.В., Ляшанко В.В.</i>	284
Аналіз фармакопейних вимог до приготування настоїв та відварів <i>Митви́чук А.А., Живора Н.В.</i>	286
Аналіз фармакотехнологічних чинників, які необхідно дослідити у розробці багатокomпонентного лікарського збору <i>Пакошило О. В., Вишнявська Л. І.</i>	287
Базові вимоги до протипікових лікарських засобів для напівірного застосування <i>Ващенко О.О., Міськова О.О.</i>	288
Біосинтез наночастинок срібла з використанням дріжджового супернатанту <i>Потанько В.В., Харченко Є.В., Скроцька О.І.</i>	289
Біосинтез наночастинок титану за допомогою мікроорганізмів <i>Рагова М.Р., Коваленко В.І., Журнаджан А.А., Волошина І.М.</i>	290
Важливість вибраних дисциплін для вдосконалення практичних навичок <i>Мітви́чук М.Р., Горошко О.М., Захарчук О.І., Сихацька І.М., Ежмед М.А., Костишин Л.В.</i>	295
Вибір допоміжних речовин при розробці капсул з екстрактами глоду, кропиви собачої та меліси <i>Ковалевська І.В., Татарчук О. І.</i>	299
Вибір допоміжних речовин при розробці фітоспропу для лікування верхніх дихальних шляхів <i>Дубель Н.І., Пож А.Р.</i>	300
Вибір допоміжних речовин у складі таблеток з сухим екстрактом чорниці <i>Журавльова Ю. І., Сліпченко Г.Д.</i>	304
Вибір змащуючого компоненту у складі капсул для лікування інфекцій сечових шляхів <i>Пономаренко Т.О., Іжачанко Ю.В.</i>	305
Вибір оптимального шляху поділу таблеток атевололу при off-label застосуванні <i>Скрипка Д.О., Бевз О.В., Перехода Л.О.</i>	306
Вивчення властивостей первинної поліетиленової упаковки при виробництві ін'єкційних лікарських засобів <i>Швеченко В.О., Штичак О.С., Ролік – Антія С.М., Фатісова О.Г.</i>	308

УДК: 615.014.2:615.2

Редакційна колегія: проф. Котвицька А. А., проф. Владимірова І. М., проф. Рубан О. А., проф. Ярник Т. Г., проф. Сагайдак-Нікітюк Р. В., доц. Ковалевська І. В., доц. Ковальов В. В., ас. Пономаренко Т. О.

Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали VII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (м. Харків, 24-25 листопада 2022 р.). – Х. : Вид-во НФаУ, 2022. – 501 с. (Серія «Наука»).

Збірник містить матеріали VII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії».

Розглянуті теоретичні аспекти та перспективи розробки лікарських препаратів, висвітлені напрямки наукової роботи спеціалістів фармацевтичної галузі, що стосуються питань сучасної технології створення лікарських препаратів, контролю їх якості, організаційно-економічних аспектів діяльності фармацевтичних підприємств, маркетингових досліджень сучасного фармацевтичного ринку, фармакологічних досліджень біологічно активних речовин.

Для широкого кола науковиків, науково-педагогічних і практичних працівників, що займаються питаннями розробки та впровадження сучасних лікарських препаратів.

Матеріали подаються мовою оригіналу.

За достовірність матеріалів відповідальність несуть автори.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра заводської технології ліків
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

Олена РУБАН
«29» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Юлії ІЖАЧЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи «Розробка капсул для лікування інфекцій сечовивідних шляхів», керівник кваліфікаційної роботи Тетяна ПОНОМАРЕНКО, к.фарм.н., затверджений наказом НФаУ від «1» листопада 2022 року № 238.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: як активні фармацевтичні інгредієнти - сухі екстракти журавлини, гібіскусу, лікарська рослинна сировина хвощу та ортосифону, допоміжні речовини: лактози моногідрат, МКЦ, аеросил, натрію кроскармелоза, колідон 25, крохмаль картопляний, Метолоза 4000, ПВП, вода очищена
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти і методи досліджень, експериментальна частина, висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 9 таблиць, 5 рисунків.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Тетяна ПОНОМАРЕНКО, асистент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	вересень 2022 р.	вересень 2022 р.
2	Тетяна ПОНОМАРЕНКО, асистент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	жовтень 2022 р.	жовтень 2022 р.
3	Тетяна ПОНОМАРЕНКО, асистент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	листопад 2022 р.	листопад 2022 р.

7. Дата видачі завдання: «29» вересня 2022 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Сучасний стан виробництва препаратів в капсулах та принципи лікування інфекцій сечовивідних шляхів. Оформлення розділу 1.	вересень-жовтень 2022 р.	виконано
2.	Характеристика об'єктів та методів дослідження. Оформлення розділу 2.	жовтень-листопад 2022 р.	виконано
3.	Аналіз ринку препаратів для лікування інфекцій сечовивідних шляхів. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі капсул. Розробка складу та технології промислового виробництва твердих капсул для лікування інфекцій сечовивідних шляхів. Оформлення розділу 3.	листопад-грудень 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Юлія ЇЖАЧЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 238
по Національному фармацевтичному університету

від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Їжаченко Юлія Вікторівна	Розробка капсул для лікування інфекцій сечовивідних шляхів	Development of capsules for the treatment of urinary tract infections	ас. Пономаренко Т. О.	доц. Безрукавий Є. А.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедрою про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату
Фоменко

Н. В.

—

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведення експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 109710 від «14» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Іжаченко Юлії Вікторівни, _____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка капсул для лікування інфекцій сечовивідних шляхів / Development of capsules for the treatment of urinary tract infections», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

Голова комісії,
професор



Інна ВЛАДИМИРОВА

14%

15%

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Юлії ІЖАЧЕНКО

на тему: «Розробка капсул для лікування інфекцій сечовивідних шляхів»

Актуальність теми. Незважаючи на досягнуті в останні роки успіхи в діагностиці та лікуванні, інфекції сечовивідних шляхів продовжують залишатися однією з найбільш важливих галузей сучасної урології та медицини в цілому, так як посідають друге місце серед інфекційних процесів, поступаючись лише респіраторним. Тому важливим є комплексне лікування не тільки для зменшення симптоматики, а і для підвищення ефективності основної терапії і профілактики рецидивів. Метою нашої роботи стало наукове обґрунтування складу та розробка раціональної технології твердих капсул для лікування та профілактики запальних урологічних захворювань.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо проведення раціональної фармакотерапії ІСШ, доведена актуальність розробки вітчизняного лікарського засобу у формі твердих капсул. Експериментально обґрунтований склад капсул з сухими екстрактами журавлини, гібіскусу, лікарською рослинною сировиною хвощу та ортосифону. Розроблена технологія одержання капсул протизапальної, діуретичної, антиадг імуномодельюючої дії і складена технологічна схема виробництва.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота виконана на достатньо високому науковому рівні. Результати експериментів статистично оброблені та представлені у роботі у вигляді таблиць та рисунків. Висновки узагальнено, що є логічним завершенням теоретичних та експериментальних досліджень.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.
Кваліфікаційна робота Юлії ЇЖАЧЕНКО відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник _____ Тетяна ПОНОМАРЕНКО

«7» грудня 2022р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності
226 Фармація, промислова фармація

Юлії ІЖАЧЕНКО

на тему: «Розробка капсул для лікування інфекцій сечовивідних шляхів».

Актуальність теми. Автором роботи доведено важливість використання для лікування запальних процесів у нирках та сечовому міхурі рослинних препаратів для підвищення ефективності антибактеріальної терапії та профілактики рецидивів захворювання. Представлена кваліфікаційна робота присвячена важливій проблемі – розробці складу та технології виробництва капсул для лікування інфекцій сечовивідних шляхів

Теоретичний рівень роботи. Базуючись на літературних даних, автором обґрунтована доцільність створення та застосування у терапії ІСШ твердих капсул на основі рослинних компонентів (гібіскус, журавлина, ортосифон, хвощ) для забезпечення швидкого зняття симптомів та потенціонування дії антибактеріальних препаратів, що дозволить поповнити асортимент вітчизняних препаратів для лікування даної патології.

Пропозиції автора з теми дослідження. У якості АФІ автором запропоновано сухі екстракти гібіскусу, журавлини та ЛРС ортосифону та хвощу, які чинять комплексну дію. Здобувачем вищої освіти запропоновано використовувати у складі капсул сучасні допоміжні речовини, що дозволяє одержувати тверді желатинові капсули, які відповідають всім вимогам ДФУ.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на експериментальних даних і логічно витікають з отриманих результатів.

Недоліки роботи. У тексті зустрічаються граматичні помилки та невдалі вирази.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Юлії ЇЖАЧЕНКО за результатами досліджень і виконаному об'ємі може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент _____ доц. Євген БЕЗРУКАВИЙ

«15» грудня 2022 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №4

«21» грудня 2022 року

м. Харків

засідання кафедри

заводської технології ліків

ПРИСУТНІ: проф. Рубан О.А., проф. Бобрицька Л.О., проф. Гриценко В.І., доц. Хохлова Л.М., доц. Сліпченко Г.Д., доц. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О., ас. Пономаренко Т.О., лаборанти та аспіранти.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Обговорення кваліфікаційних робіт щодо їх представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

СЛУХАЛИ: здобувачку вищої освіти 5 курсу групи Фм18(4,5з)016 Юлію **ЇЖАЧЕНКО** про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Розробка капсул для лікування інфекцій сечовивідних шляхів». (Керівник: к.фарм.н., Тетяна **ПОНОМАРЕНКО**).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., доц. Ковалевська І.В., доц. Хохлова Л.М.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм18(4,5з)016 Юлії **ЇЖАЧЕНКО** на тему: «Розробка капсул для лікування інфекцій сечовивідних шляхів».

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Юлія ЇЖАЧЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка капсул для лікування інфекцій сечовивідних шляхів»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Юлія ЇЖАЧЕНКО в процесі роботи встановила загальні напрямки лікування ІСШ, обґрунтувала доцільність створення та застосування рослинного препарату у формі желатинових капсул для лікування запальних процесів сечовивідної системи. Автором був обґрунтований оптимальний склад капсул та розроблена раціональна технологія їх отримання. Здобувач вищої освіти Юлія ЇЖАЧЕНКО допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

«7» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Юлія ЇЖАЧЕНКО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

Олена РУБАН

«21» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« 8 » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/