

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

**факультет фармацевтичний
кафедра технологій фармацевтичних препаратів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему **«РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ГІНЕКОЛОГІЧНОГО
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс18(4,5дз)-01а дз спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація

Маргарита ГРЕБЕНЮК

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів, к.фарм.н., доцент Олександр МАНСЬКИЙ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри біотехнології, к.фарм.н., доцент Ольга КАЛЮЖНА

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

В роботі проведено аналіз фармацевтичного ринку лікарських препаратів протизапальної дії на основі фіто сировини для лікування гінекологічних захворювань, зокрема сальпінгіту; розроблено склад та технологію таблеток протизапальної дії; за ДФУ визначено показники якості таблеток.

Робота складається зі змісту, вступу, трьох розділів, висновків. Загальний обсяг роботи – 62 сторінки, 13 таблиць, 1 рисунок, 34 найменування літератури.

Ключові слова: таблетки, гінекологія, волога грануляція, допоміжні речовини.

ANNOTATION

The paper analyzes the pharmaceutical market of anti-inflammatory drugs based on phyto-raw materials for the treatment of gynecological diseases, in particular salpingitis; the composition and technology of anti-inflammatory tablets were developed; according to the DFU, the indicators of the quality of tablets are determined.

The work consists of a table of contents, an introduction, three sections, and conclusions. The total volume of the work is 62 pages, 13 tables, 1 figure, 34 references.

Key words: pills, gynecology, wet granulation, excipients.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	8
1.1 Запальні захворювання жіночих статевих органів.....	8
1.2 Наслідки запальних захворювань.....	11
1.3 Аналіз фармацевтичного ринку України протимікробних препаратів для лікування гінекологічних захворювань.....	11
1.4 Вибір лікарської форми.....	12
1.4.1 Методи отримання таблеток.....	13
1.5 Сучасні допоміжні речовини у виробництві твердих лікарських форм.....	13
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1.....	19
РОЗДІЛ 2 МЕТОДОЛОГІЯ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	20
2.1 Обґрунтування методології.....	20
2.2 Характеристика методів дослідження.....	20
2.3 Характеристика діючої та допоміжної речовини як об'єктів дослідження.....	20
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2.....	24
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	25
3.1 Матричні таблетки.....	25
3.2 Розробка складу та технології матричних таблеток.....	28
3.2.1 Підготовка лікарської рослинної сировини.....	29
3.2.2 Отримання гранул.....	31
3.2.3 Технологічна блок-схема отримання матричних таблеток.....	36
3.3 Стандартизація отриманих таблеток протизапальної дії.....	39
3.3.1 Опис отриманих таблеток.....	39
3.3.2 Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу.....	39
3.3.3 Визначення стиранності таблеток.....	42

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.....	43
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	45
ДОДАТКИ.....	49

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ДР – допоміжні речовини

ЛЗ – лікарський засіб

ДФУ – Державна фармакопея України

МКЦ - мікрокристалічна целюлоза

ВСТУП

Вступ. Запальні захворювання в групі жінок дітородного віку займають лідуючі позиції серед патологічних станів в гінекології [1]. На сьогодні запальні захворювання в гінекології поділяють на дві групи: з ураженням верхніх та нижніх відділів статевих органів. Також, в залежності від характеру збудника, виділяють специфічні (передаються статевим шляхом) і неспецифічні (викликаються мікроорганізмами, які є складовою частиною піхви) запальні захворювання. До гострих відносяться запалення з вираженими симптомами; до підгострих – з тривалістю від 2 до 6 тижнів; до хронічних – з перебігом більш, ніж 2 місяці зі стадіями ремісії).

До запальних хронічних захворювань неспецифічної етіології відноситься, зокрема, сальпінгіт. Причиною виникнення є потрапляння патогенної мікрофлори до фаллопієвих (маткових) труб. Якщо не приділяти належної уваги до лікування, в найгіршому випадку це призводить безпліддя.

Разом з тим, прогноз захворювання є позитивним за умов своєчасного лікування.

При цьому перевагу слід віддавати лікарським засобам рослинного походження, які, порівняно АФІ синтетичного походження, виявляють низьку токсичність, мінімальну кількість побічної дії, відносну дешевизну.

Тому, ефективне лікування сальпінгіту, скорочення терміну хронічного перебігу з застосуванням фітопрепаратів є запорукою дітородного здоров'я жінки і являє безсумнівний інтерес для практичної медицини.

Метою роботи була розробка складу та технології лікарського засобу протизапальної дії для лікування неспецифічного хронічного сальпінгіту.

Матеріали і методи. При проведенні досліджень нами було використано фармакопейні методи дослідження, які характеризуються достовірністю та відтвореністю отриманих результатів.

Як оптимальна лікарська форма нами було обрано таблетки, що обґрунтовано цілою низкою переваг перед іншими лікарськими формами.

Як **об'єкти дослідження** використовували: гранули, таблетки які містять аронії чорноплідної плоди подрібнені.

Предмет дослідження: лікарський засіб з протизапальною дією у формі таблеток.

Методи дослідження. При проведенні досліджень нами було використано фармакопейні методи дослідження, які характеризуються достовірністю та відтвореністю отриманих результатів.

Практичне значення отриманих результатів (*за наявності*) – для розширення фармацевтичного ринку України провели дослідження, орієнтовані на виробництво лікарського засобу протизапальної дії для лікування неспецифічного хронічного сальпінгіту, та визначення технологічних параметрів.

Елементи наукових досліджень (*за наявності*) – досліджено властивості, умови гранулювання подрібнених плодів аронії чорноплідної, отримання матричних таблеток, що дасть змогу розробляти нові ЛП.

Апробація результатів дослідження і публікації: Тези за темою роботи.

Участь в V Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин», м. Харків, 23-25 листопада 2022 р.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел.

Загальний обсяг роботи – 62 сторінки, 11 таблиць, 1 рисунок, 34 найменування літератури.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

У структурі гінекологічних захворювань запальні процеси жіночих статевих органів займають перше місце, становлять 65% усієї гінекологічної патології [6, 13, 15, 16].

1.1 Запальні захворювання жіночих статевих органів [6, 11-14, 18, 19, 30]

Запальні захворювання — часта причина безпліддя та невиношування вагітності, вони займають значну питому вагу у структурі материнської та перинатальної смертності, тому питання їх профілактики та лікування досить актуальне.

Розрізняють запальні процеси неспецифічної та специфічної етіології.

До першої групи відносять запальні процеси, викликані стафілококами, кишковою паличкою, стрептококами, синьо гнійною паличкою, до 2-ї - обумовлені трихомонадами, гонококами, кандидами, вірусами, мікоплазмами, хламідіями [17].

За локалізації запальні процеси неспецифічної етіології можуть бути у нижніх відділах статевих органів та у верхніх відділах.

I. Запальні процеси в нижніх відділах статевих органів.

Вульвіт - запалення зовнішніх жіночих статевих органів. Первинний вульвіт виникає в результаті травми з подальшим інфікуванням (свербіж, розчісування, садна та ін.). Вторинний вульвіт у жінок виникає за наявності запального процесу у внутрішніх статевих органах.

Бартолініт - запалення великої залози напередодні піхви.

Кольпіт - запалення слизової оболонки піхви. Запальна реакція може бути як осередковою, так і дифузною, поширюючись на вагінальну частину шийки матки та вульву.

Ендоцервіцит – запалення слизової оболонки каналу шийки матки. Виникненню ендоцервіциту сприяють розриви шийки матки (під час пологів, абортів), захворювання інших відділів статевих органів.

II. Запальні процеси неспецифічної етіології верхніх відділів статевих органів.

Ендометрит – запалення слизової оболонки матки. Гострий ендометрит частіше виникає після абортів, пологів або діагностичного вишкрібання матки. Хронічний ендометрит, як правило, виникає внаслідок невилікуваного до кінця гострого післяпологового або після абортного ендометриту, часто його розвитку сприяють повторні внутрішньоматкові втручання у зв'язку з матковими кровотечами.

Сальпінгіт – це запальне ураження маткової труби, спричинене специфічною або неспецифічною інфекцією. Часто це захворювання залучає в патологічний процес та яєчники (такий стан називається сальпінгофоритом, або аднекситом).

Сальпінгіт є запалення маткової труби, яке може бути викликане статевими інфекціями або умовно-патогенною флорою, що мешкає в піхві. В останньому випадку відбувається збільшення чисельності цих бактерій, внаслідок чого вони набувають патогенних властивостей.

Сальпінгофорит – запалення придатків матки. Виразність запального процесу маткових труб і яєчників залежить від вірулентності збудника, від поширення процесу по очеревині і від реактивності організму. Як ускладнення запальних процесів можна розглядати утворення придатків матки - піосальпінкс, абсцес яєчника, тубооваріальні утворення.

Пельвіо перитоніт – це вторинний запальний процес, що розвивається як ускладнення запалення матки та придатків, піосальпінксу або півару. Залежно від характеру ексудату розрізняють серозно-фібринозний та гнійний пельвіоперитоніт. Для серозно-фіброзної форми характерний розвиток с

пайкового процесу, порівняно швидко відмежування запалення. При гнійному пельвіоперитоніті відбувається скупчення гною в позад маточному заглибленні.

Особливу форму пельвіоперіоніту представляє абсцес прямо кишкової -маткової кишені очеревини, який може виникнути при розриві піосальпінксу, півару, перфорації матки при поза лікарняному аборті, нагноєнні гематоми при порушеній трубній вагітності.

Параметрит – запалення навколо маткової клітковини. Сприятливими факторами виникнення параметриту (поза вагітністю) можуть бути розширення каналу шийки матки, діагностичне вишкрібання, операція на шийці матки, введення ВМС з травматизацією стінок матки, видалення інтралігаментарно розташованої пухлини. А також виникає після патологічних пологів.

Причини запалення нижніх відділів жіночих статевих органів:

- • інфекції, що передаються статевим шляхом;
- • дефекти гігієни;
- • наявність ендокринних захворювань (цукровий діабет, метаболічний синдром, ожиріння);
- • застосування фармакологічних препаратів (антибактеріальна терапія);
- • травматичні ураження жіночих статевих органів;
- • алергічні реакції на засоби гігієни, компоненти миючих засобів для прання нижньої білизни.

Клінічні ознаки запалення:

- • свербіж, печіння в області зовнішніх статевих органів та піхви;
- • дизурія – хворобливе сечовипускання;
- • диспареунія – біль при статевому контакті;
- • рясні виділення зі статевих шляхів, відмінні за кольором та консистенцією, що мають різкий запах;

- біль у ділянці зовнішніх статевих органів, набряк, почервоніння слизової оболонки і навіть підвищення температури тіла (при бартолініті).

1.2 Наслідки запальних захворювань [1-5, 20-26]

Довго існуючі інфекційні захворювання найчастіше є причиною емоційної нестабільності жінки. У сексуальне життя вони також вносять дисгармонію. Зрештою, усі запальні захворювання статевих органів у жінки призводять до серйозних порушень репродуктивного здоров'я.

Запальні захворювання здатні передаватися внутрішньо утробно і під час пологів дитині.

Таким чином, тема роботи, присвячена розробці складу та технології лікарського засобу протизапальної дії на основі фіто сировини для лікування неспецифічного хронічного сальпінгіту є актуальною.

1.3 Аналіз фармацевтичного ринку України протимікробних препаратів для лікування гінекологічних захворювань [31]

Лікарські препарати, що застосовуються при лікуванні гінекологічних захворювань, представлені у таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Лікарські засоби, що застосовуються в гінекології (група G02C X10)

Препарат, лікарська форма	Виробник	Ціна, грн.
1	2	3
Аб'юфен, таблетки 400 мг, №60	Recordati Group, Ірландія	510,34
Біоселак, капсули вагінальні №10	Група компаній World Medicine, Україна	262,99
Оваріум Композитум, розчин для ін'єкцій, ампула 2,2 мл, №5	Heel, Німеччина	808,10

Продовження таблиці 1.1

1	2	3
Протефлазід, супозиторії №10	ВАТ «НПК «Екофарм», Україна	451,20
Тазалок, краплі оральні, флакон 50 мл	Dr. Gustav Klein GmbH & Co. KG, Німеччина	411,90
Мулімен, краплі оральні, флакон 50 мл	Heel, Німеччина	488,80

Аналізуючи дані, представлені в таблиці 1.1, очевидно, що з усієї сукупності препаратів тільки протефлазід у вигляді супозиторіїв підвищує місцеву неспецифічну резистентність до вірусної та бактеріальної інфекції.

Таким чином, тема роботи, присвячена розробці складу та технології лікарського засобу протизапальної дії на основі фіто сировини для лікування гінекологічних захворювань, зокрема сальпінгіту, є актуальною та обґрунтованою.

1.4 Вибір лікарської форми

Як оптимальну лікарську форму нами були обрані таблетки.

Згідно з ДФУ, таблетки – тверда дозована лікарська форма, яка найчастіше одержується пресуванням порошків або гранул, що містять одну або більше діючих речовин з додаванням або без допоміжних речовин [27-29].

Таблетки зазвичай являють собою прямі круглі циліндри з плоскою або двоопуклою верхньою і нижньою поверхнею, цілісними краями. Пігулки можуть мати й іншу форму, наприклад, овальну, багатокутну та ін. Можлива наявність фаски.

Наявність оболонки, швидкість та характер вивільнення діючої речовини, спосіб одержання, спосіб застосування таблеток та шлях введення визначають класифікаційний поділ таблеток на групи.

Розрізняють таблетки без оболонки (таблетки) та таблетки, вкриті оболонкою [7, 8].

1.4.1 Методи отримання таблеток [7-10]

Найбільш поширеним методом виробництва таблеток є метод пресування (пряме пресування або із застосуванням вологого або сухого гранулювання), рідше використовується формування та ліофілізація.

Ліофілізовані таблетки (належать до лікарської форми «ліофілізати») виробляють шляхом ліофілізації рідин або гелів, що містять діючі речовини. Таблетки, отримані способом ліофілізації, швидко розчиняються, будучи поміщеними в ротову порожнину, або їх розчиняють у воді перед застосуванням.

Залежно від технології виробництва, способу застосування таблеток, фізико-хімічних властивостей діючих речовин, їх дозування, швидкості та характеру вивільнення застосовують різні допоміжні речовини відповідно до їх призначення.

1.5 Сучасні допоміжні речовини у виробництві твердих лікарських форм [32]

Допоміжні речовини (ДР) – це речовини органічної або неорганічної природи, які вводять до складу таблеткової та інкапсульованої маси, для отримання необхідних реологічних та технологічних властивостей [7]. В даний час хімічною промисловістю випускається досить широкий асортимент ЛЗ для фармацевтичного виробництва, які в залежності від призначення діляться на чотири основні групи.

Наповнювачі застосовуються для забезпечення необхідної маси таблеток при малих дозах ЛЗ, забезпечують стабільність ЛЗ, визначають ступінь та швидкість всмоктування, органолептичні властивості таблеток [7]. Так мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) завдяки хімічній чистоті та низькому вмісту вологи забезпечує отримання таблеток, що характеризуються високою

хімічною стійкістю і стабільністю [10]. За кордоном МКЦ випускається під торговою маркою Avicel® PH. Розрізняють сорти МКЦ марки Avicel PH: 101, 102, 103, що відрізняються ступенем дисперсності та вмістом вологи.

Prosolv SMCC® є МКЦ, перетвореною діоксидом кремнію. Є багатофункціональним наповнювачем, сполучним, має гарну сипкість, пресування, прискорює час розпаду. Лактоза у вигляді безводної, моно- і дигідрату залишається широко використовуваним наповнювачем, забезпечуючи хороше пресування, змішуваність, низьку чутливість до лубрикантів, сприяє швидкій дезінтеграції таблеток і швидкому розчиненню ЛЗ у воді. У фармацевтичній промисловості застосовуються модифіковані форми лактози та комбіновані ВР на основі лактози.

Лудіпрес -білий легкосипучий гранулят з нейтральним запахом та смаком, що містить комбінацію ВР: лактоза моногідрат, Колідон 30 та Колідон CL (Лудіпрес LCE - лактоза моногідрат, Колідон 30). Целактоза 80 – пульверизована висушена суміш, що складається з 75 % лактози моногідрату та 25 % порошкоподібної целюлози, спеціально розроблена для прямого пресування. MicroseLak100 - пульверизована висушена суміш, що складається з 75% просіяної лактози моногідрату та 25% МКЦ. Застосовується у виробництві малих по масі таблеток, препаратів, що містять мінерали, довгастих таблеток, препаратів з високим вмістом та низькою плинністю.

StarLac - пульверизована висушена суміш, що складається з 85% лактози та 15% кукурудзяного крохмалю, призначена для прямого пресування. Має хороше плинність, пресування і відмінні дезінтеграційні властивості, що дозволяє домогтися хорошої однорідності дозування при низькому вмісті ЛЗ і отримувати рівну поверхню таблеток для легкого і економічного покриття оболонкою.

2. Зв'язувальні (склеюючі) речовини застосовуються для заповнення між часткового простору. Збільшуючи площу поверхонь, що контактують, сприяють досягненню необхідної сили зчеплення при невеликих тисках

пресування. Речовини цієї групи визначають такі технологічні властивості матеріалу та ЛФ, як сипкість, точність дозування, міцність, розпадність, зовнішній вигляд.

Полівінілпіролідон (ПВП) широко використовується в таблетковому виробництві, випускається під різними торговими марками: плаздони (водорозчинні), поліплаздони (водонерозчинні) та колідони (як водорозчинні, так і водонерозчинні). Повідони/полівідони/плаздони використовуються як у сухому вигляді, так і у вигляді розчинів. Залежно від величини, що характеризує в'язкість розчину (від константи "К") розрізняють Plasdone K-25, K 29/30, K-90 (збільшення константи "К" від 24 до 95 відповідно), Plasdone S-630. Фірмою BASF (Німеччина) випускаються Колідони п'яти типів з різною молекулярною масою та різним гранулометричним складом: Колідон 12 PF ("PF" - "pyrogenfree" - "апірогенний"); 17 PF; 25; 30; 90 F ("F" - від англ. "fine" - "дрібний"). Перші два типи колідону не використовуються у таблетковому виробництві. У той же час Колідон 25 з молекулярною масою 28000-34000 - ідеальне сполучне при використанні його в кількості 2-5% маси таблетки. При цьому він володіє також розпушуючими, ковзними властивостями та сприяє покращенню біодоступності лікарських речовин. Широко використовуються водні розчини метилцелюлози (МЦ), за ступенем заміщення, що поділяються на низькозаміщені, розчинні у водних розчинах сильних лугів, та високозаміщені, розчинні як у воді, так і в органічних розчинниках. Водні розчини МЦ мають велику зв'язуючу, диспергуючу та адгезійну здатність. Часто використовується фармацевтичною промисловістю крохмаль. Різні його види використовуються як наповнювач, розпушувач, сполучна речовина. Останнім часом все ширше використовують різні види модифікованих крохмалів. Вітчизняною фармацевтичною практикою дозволено до використання чотири види нативних крохмалю: пшеничний, кукурудзяний, рисовий та картопляний.

Starch 1500 (фірми Colorcon, США) – частково прежелатинізований кукурудзяний крохмаль. Використовується як наповнювач, сполучна речовина і дезінтегрант. Розмір його частинок більший у порівнянні з немодифікованим крохмалем, тому він має хорошу сипкість і може використовуватися при прямому пресуванні. Для використання із чутливими до вологи препаратами спеціально розроблено крохмаль Starch 1500 LM. StarCap 1500 – суміш кукурудзяного та пре желатинного крохмалю, призначена для забезпечення швидкого розпадання у всьому діапазоні рН ШКТ людини [2]. Для нього характерний низький ступінь утворення желатину, він не утворює високов'язких гелів, що знижують швидкість розчинення або збільшують час розпаду. За рахунок зниженої ферментативної активності StarCap 1500 покращується мікробіологічна стабільність та знижується виділення глюкози у травному тракті.

Широке поширення на фармацевтичному ринку як сполучний агент отримала гіпромелозу (гідроксипропілметилцелюлоза, НРМС). Гіпромелоза інертна, не взаємодіє з активними речовинами, випускається під торговими назвами METOLOSE, PHARMACOAT та ін. Використання гіпромелози дозволяє отримувати гранули однакового розміру (в середньому 50 – 70 мкм) та насипною масою. Такі суміші не розшаровуються і добре пресуються. PHARMACOAT 603, має найменшу в'язкість і ідеально підходить для вологого гранулювання [59]. За ступенем впливу на розпадання зв'язувальні компоненти можна розмістити в наступний ряд: етилцелюлоза → полівінілпіролідон → кар бокси метилцелюлоза → метилцелюлоза → желатин [58].

3. Розпушувальні речовини (дезінтегранти) застосовуються для поліпшення розпаду твердих ЛФ у середовищі ШКТ та вивільнення ЛЗ з досягненням необхідного терапевтичного ефекту. Найбільше застосування знайшли такі «супер дезінтегранти» як кросповідон (поліпласдон), кроскармеллоза натрію та натрію крохмаль гліколят [69].

Кросповідон є неіонним дезінтегрантом, а кроскармелоза натрію і натрію крохмаль гліколят - іонні і можуть взаємодіяти з активними речовинами катіонної природи, уповільнюючи їх розчинення [5]. Натрієва сіль гліколяту крохмалю - Примоджел, Експлатаб, поперечно зшитий ПВП (Поліплаздон) не розчиняються у воді, монозаміщена натрієва сіль карбоксиметилцелюлози – Німцел, Примелоза частково розчиняються. Супер дезінтегранти можна використовувати як самостійно, так і в комбінаціях один з одним або звичайними розпушувачами. Поліплаздон - це поперечно-шитий полімер, що застосовується в кількості 0,5-5 % при отриманні таблеток прямим пресуванням і з використанням вологого або сухого гранулювання. Застосовується при виготовленні таблеток з до нерозчинними ЛЗ (рифампіцин, рокситроміцин). Залежно від середнього розміру частинок розрізняють поліплаздон XL (100 мкм) та поліплаздон XL-10 (30 мкм).

Поліплаздон XL використовується при виробництві великих таблеток з вмістом ЛР у кількості 500 мг та більше;

таблеток, що містять вітаміни, анальгетики.

Поліплаздон XL 10 зручний при виготовленні маленьких таблеток, а також капсул, забезпечує хорошу пресування, високу міцність на стирання, приємні смакові відчуття в ротовій порожнині після повного руйнування таблетки.

Колідон CL (від англ. «cross linked» - «зшитий полімер»), у кількості 2-5 % від маси таблетки має гарні властивості, що розпушують. Введення його в таблеткову масу, необхідно в сухому вигляді, так як дана речовина не розчинна в жодному з дозволених до медичного застосування розчинників.

Поліплаздон XL має деякі переваги перед Колідон CL. Так вітаміносодержащие таблетки, отримані прямим пресуванням з вмістом коллідону CL в кількості 5% від маси таблетки, мають у порівнянні з таблетками, що містять в аналогічній кількості поліплаздон 21 XL, меншу міцність після двох місяців прискореного старіння при температурі 37 ° C, а після закінчення шести місяців таблетки ламаються та кришаться.

4 Антифрикційні речовини. Для зменшення тертя між частинками, а також тертя частинок поверхні прес-інструменту застосовуються антифрикційні речовини (змащувальні). До таких речовини належать: крохмаль, тальк, каолін, бентоніти, аеросил.

Талька, каоліну, бентонітів в гранулят додають не більше 3%, так як вони подразнюють слизові оболонки і, будучи високодисперсними речовинами, можуть адсорбувати деякі ЛЗ (алкалоїди, глюкозиди та ін.).

Найбільшою ефективністю ковзання мають частинки, що мають сферичну форму, наприклад, аеросил. Змащувальні речовини: жири, жирні кислоти та їх солі (стеаринова кислота, кальцію та магнію стеарат), вуглеводні (вазелінове масло) та деякі ВМС (твін-80, поліетиленгліколь 4000), кількість їх не повинна перевищувати 1%. Тальк одночасно має ковзну і змащувальну дію.

Висновки до розділу 1

1. На підставі проаналізованих літературних джерел обґрунтовано актуальність теми роботи.
2. Проведеними маркетинговими дослідженнями встановлено, що український фармацевтичний ринок в недостатньому обсязі забезпечений лікарськими препаратами на основі лікарської рослинної сировини для лікування гінекологічних захворювань.
3. Обрано оптимальну лікарську форму – таблетки і наведено сучасні допоміжні речовини, що використовують під час одержання таблеток.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

2.1 Обґрунтування методології

Враховуючи особливості використаної лікарської рослинної сировини - плоди аронії чорноплодної подрібнені, зокрема недостатню сипкість, є обґрунтованим для приготування таблеткової маси вживання методу вологої грануляції.

Як зволожувач була використана вода очищена.

2.2 Характеристика методів дослідження

Всі випробування гранул і таблеток проводились згідно відповідних статей ДФУ [27-29].

2.3 Характеристика діючої та допоміжної речовини як об'єктів дослідження

В якості об'єктів дослідження використовували: гранули та таблетки, які містять: 1) аронії чорноплодної плоди подрібнені (виробник ТОВ Spektrumix, Україна); 2) вода очищена.

Нижче наведено характеристику кожного з компонентів.

1) Аронія чорноплідна

Характеристика ЛРС.

Аронія чорноплідна (Aronia melanocarpa)



Аронія чорноплідна, горобина чорноплідна, *Aronia melanocarpa* (Michaux) Elliot (грец. aronia — назва плоду, схожого на мушмулу, + лат. melanocarpus — чорноплідний), *Sorbus melanocarpa* Meynhold — рослина родини Розових (Rosaceae Juss.); рос. назва: арония (рябина) черноплодная.

Густогіллястий кущ, рідше дерево, до 4 м завв. з розвиненою кореневою системою; однорічні пагони червоно-бурі. Листки прості, чергові, черешкові, еліптичні чи оберненояйцеподібні, загострені, пилчасті, 4–8 см завд. і 3–6 см завш., зверху блискучі, темно-зелені, знизу — світліші, восени — темно-червоні. Квіткові бруньки змішані, утворюють пагони і суцвіття. Квітки правильні двостатеві 5-пелюсткові білі або рожеві з нижньою 5-гніздовою зав'яззю, зібрані по 10–35 у щіткоподібні суцвіття. Плоди — яблукоподібні, кулясті чорні з сизою поволокою 10–15 мм у діаметрі на верхівці із залишком 5-зубчастої чашечки; вони соковиті кислувато-солодкі з в'язучим присмаком. У фіолетово-червоній м'якоті плоду міститься від 4 до 8 дрібних темно-коричневих насінин. Цвіте у травні–червні. Плоди досягають у серпні–вересні, не осипаються до приморозків. Походить з Північної Америки. В Україні широко культивують як плодову, лікарську та декоративну рослину.

Офіційною сировиною аронії чорноплідної є свіжі плоди — *Fructus Aroniae melanocarpace recentis*. Зберігають у прохолодному, захищеному від світла місці при температурі не вище 5 °С до 2 міс. Використовують свіжими або сушать у природних умовах чи в сушарках при температурі 40–50 °С.

Основними діючими речовинами аронії чорноплідної є фенольні сполуки, терпеноїди і вуглеводи. У плодах виявлено 5–6% фенольних сполук; фенолкарбонові кислоти та їх похідні: хлорогенова, неохлорогенова, кавова; катехіни; антоціанідини: ціанідин, мальвідин, пеонідин, пеларгонідин та їх глікозиди; флаванон гесперидин; флавоноли: рутин, кверцетин; дубильні речовини; вуглеводи та споріднені сполуки: цукри — до 10%: глюкоза, рамноза, фруктоза, сахароза, галактоза; пектинові речовини — до

2,5%; спирт сорбіт; органічні кислоти — 0,8%: яблучна, лимонна, бурштинова, хінна, *n*-сорбінова; тритерпенова кислота — урсолова; вітаміни: аскорбінова кислота — до 167 мг%, каротиноїди — 4,4–5,6 мг%, фолієва кислота (вітамін В_С), нікотинова кислота (вітамін РР) — 0,2–0,7 мг%, філохінон (вітамін К₁), рибофлавін (вітамін В₂), токофероли (вітамін Е); азотвмісні сполуки: амінокислоти — 220 мг%; амигдалін; жирні кислоти: олеїнова, лінолева, пальмітинова та інші; макро- і мікроелементи: К, Са, Fe, Mg, Р, F, Mn, Cu, Zn, Мо, Se, В, J. Листя і квітки А.ч. містять вуглеводи; флавоноли: рутин, гіперозид; фенолкарбонові кислоти та їх похідні: хлорогенову, неохлорогенову.

Плоди аронії чорноплодної мають гіпотензивні, спазмолітичні, протизапальні, антимікробні, капіляррозміцнювальні, сечогінні та жовчогінні властивості, виявляють помітний активізуючий вплив на систему гемостазу. Застосовують по 50–100 г 3 рази на день протягом 10–30 діб для профілактики Р-вітамінної недостатності, лікування при артеріальній гіпертензії I і II стадії, різноманітних патологічних порушень у системі зсідання крові, зокрема геморагічного діатезу, капіляротоксикозу і кровотечі різного походження. Ефективна аронія чорноплідна при атеросклерозі, цукровому діабеті, анацидному гастриті, гломерулонефриті, гепатиті, променевому ураженні, алергічному стані, порушеннях, зумовлених застосуванням антикоагулянтів. Плоди протипоказані при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, гіперацидному гастриті та схильності до гіперкоагуляції крові. Сік із плодів за хімічним складом і застосуванням схожий зі свіжими плодами. З вичавок, які залишаються після одержання соку, отримують ЛП і натуральні харчові барвники. Ліпофільні речовини плодів аронії чорноплодної входять до складу препарату Аромелін репаративної дії та мазі з аронієвою олією, яка виявляє ранозагоювальну і адсорбівну дію. Плоди аронії чорноплодної їстівні у свіжому і переробленому вигляді. Використовують у харчовій промисловості, лікеро-горілчаному виробництві. Медоносна і кормова рослина [33].

Вода очищена (Aqua purificata)

Вода очищена має такі характеристики: $T_{\text{кип}}$ 100 °С; критичний тиск — 22,1 МПа (218,3 атм); $T_{\text{крит}}$ 374,2 °С; діелектрична константа $D^{25}=78,54$; дипольний момент — 1,76 (у бензині при 25 °С) та 1,86 (у діоксані при 25 °С); константа іонізації — $1,008 \cdot 10^{-14}$ (25 °С); $T_{\text{пл}}$ 0 °С; показник заломлення — 1,3330; питома вага — 0,9971 (25 °С); поверхневий натяг — 71,97 мН/м (25 °С); динамічна в'язкість — 0,89 МПа·с. Змішується з усіма полярними розчинниками. У складі ЛП може реагувати з АФІ або наповнювачами, здатними до гідролізу, а також з лужними і лужноземельними металами та їх оксидами (напр. кальцію та магнію оксид), ангідридами солей з утворенням гідратів різного складу, кальцію карбідом.

Для потреб фармацевтичної промисловості **використовують** В.о. та воду для ін'єкцій, які отримують безпосередньо на підприємстві з води питної методами дистиляції, іонного обміну та зворотного осмосу. В.о. є нетоксичною та не подразливою речовиною.

В.о. зберігається протягом 3 діб у щільно закритих контейнерах, в умовах, що унеможливають розвиток мікроорганізмів. Вода для ін'єкцій зберігається протягом доби у щільно закритих контейнерах в умовах, що унеможливають розвиток мікроорганізмів та її забруднення, або протягом зазначеного в нормативній документації терміну в контейнерах зі скла I або II класу, об'єм яких не перевищує 1000 мл [34].

Висновки до розділу 2

1. Обґрунтовано методологію дослідження.
2. Охарактеризовано об'єкти досліджень.
3. Наведено методи оцінки фармако-технологічних властивостей гранул і таблеток.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Матричні таблетки

Для модифікації вивільнення лікарських речовин вже кілька десятиліть застосовуються тверді матричні лікарські форми. У останнім часом інтерес до них не тільки не знизився, а й значно зріс, так згідно з літературними даними [13, 2] більше половини випущених промисловістю ЛФ з модифікованим вивільненням доводиться саме на матричні. Це пов'язано з тим, що, використовуючи традиційну і освоєну фармацевтичними підприємствами технологію, за допомогою сучасних допоміжних речовин вдається створювати лікарські форми із заданими характеристиками вивільнення фармацевтичної субстанції.

Інтерес до цих лікарських форм викликаний їх безперечними перевагами:

- тривалою підтримкою концентрації діючої речовини в крові на терапевтичному рівні без суттєвих коливань;
- скороченням загальної кількості ЛЗ, необхідної для досягнення терапевтичного ефекту шляхом повнішого його використання;
- зменшенням частоти виникнення та інтенсивності побічних ефектів, пов'язаних із перепадами концентрації лікарської речовини в крові;
- зниженням частоти виникнення стійкої мікрофлори, алергічних реакцій тощо;
- збільшенням біодоступності;
- зменшенням добової дози лікарської речовини, що вводиться;
- скороченням кількості прийомів протягом доби;
- зручністю прийому пацієнтами, і як наслідок покращення якості життя [4, 33, 46, 82, 95].

Особливістю матричних ЛФ є те, що пролонгування дії ЛЗ забезпечується за рахунок уповільненого вивільнення активної речовини інкорпорованого у матриці. У матричних ЛФ допоміжні речовини утворюють

безперервну сітчасту структуру з рівномірним розподілом у ній ЛВ. Полімерний каркас відіграє роль регулятора швидкості та місця вивільнення ЛВ, що у його структурі.

Розрізняють два типи матричних систем: гідрофобні та гідрофільні. Гідрофобні матриці називають також інертними через те, що при потраплянні в організм, вони не змінюються і не розчиняються під дією біологічних рідин. Такі системи отримують, використовуючи полімерні або ліпофільні матрицеутворюючі інгредієнти [13,2,46].

Основний механізм вивільнення з гідрофобних полімерних матриць - дифузійний. Частинки ЛВ, розташовані в матриці полімеру, розчиняються після надходження до неї біологічних рідин і виходять або дифундуючи через саму матрицю, або через мережу пір, сформовану в процесі отримання лікарської форми. Рушійною силою є градієнт концентрації фармацевтичної субстанції всередині матриці та у навколишній рідині. У той же час у результаті дії шлункового/кишкового соку відбувається поверхнева ерозія матриці погано змочуючим розчинником, забезпечуючи крім дифузійного механізму вивільнення, ще й вимивання розчину ЛВ, утвореного за рахунок penetрації розчинника.

Для отримання інертних гідрофобних матриць в даний час використовуються етилцелюлоза, амінометакрилові кополімери, продукти на основі полівінілацетату (таблиця 3.1). Гідрофільні матриці [13, 2, 3, 82,33] називають також "активовані розчинником" через те, що під дією водного середовища, полімер, як би активується та змінюється: набухає з утворенням гідрогелю або ерозує.

При контакті гідрофільної матричної системи з біологічною рідиною спочатку відбувається змочування матриці, потім її верхній шар набухає і утворює в'язкий шар гідрогелю, сформований гідрофільним матрицеутворюючим полімером, він уповільнює проникнення води і діє як бар'єр для вивільнення. Усередині залишається тверде ядро, що представляє собою не змінену матрицю, що виконує функції депо для ЛЗ. Вивільнення

здійснюється шляхом дифузії через в'язкий гідрогелевий шар. Приклад такого полімеру є успішно застосовується для створення матричних таблеток гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) [13, 34].

Найбільш широке прикладне значення для створення гідрофільних матричних лікарських форм в даний час мають синтетичні похідні целюлози, до яких належать: ГМПЦ, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, натрію крохмалю гліколят (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

Матріцеутворювачі

Матріцеутворювачі	Хімічна будова	Приклад
Гідрофобні	Етилцелюлоза	ETHOCEL™ COLORCON
	Амінометакрилові сополімери	EUDRAGIT® марок RL, RS, RL PO; RS PO, RL 100; RS 100 и др. EVONIK Kolliccoat® марок EMM 30 D, SR 30 D, BASF
	На базі полівінілацетату	Kollidon® SR, Kolliccoat® SR 30D, Kollidon®VA 64, BASF
Гідрофільні	Гідроксипропілметилцелюлоза (гіпромелоза)	METHOCEL™, COLORCON, Metolose ® SR, Shin-Etsu

		Chemical Co., Ltd Benecel™, ASHLAND
	Гідроксиетилцелюлоза	Natrosol™HEC, ASHLAND
	Гідроксипропилцелюлоза	Klucel, ASHLAND
	Натрій карбоксиметилцелюлоза (Na КМЦ)	RetardCel®, BIOGRUND
	Натрію крохмалю гліколят	VIVASTAR® P 1000; 2000 – 5000, JRS PHARMA GmbH

3.2 Розробка складу та технології матричних таблеток

Особливістю матричних таблеток є те, що пролонговану дію лікарських речовин забезпечується за рахунок уповільненого вивільнення активної речовини, інкорпорованої в матриці.

У матричних таблетках допоміжні речовини утворюють безперервну сітчасту структуру з рівномірним розподілом у ній лікарською речовиною. Полімерний каркас відіграє роль регулятора швидкості та місця вивільнення діючих речовин, що перебувають у його структурі. Таблетки, у яких матриця повільно розчиняється у шлунково-кишковому тракті, отримали назву гідрофільних матриць.

Для розробки пролонгованих таблеток вивчали можливість застосування гідрофільних матриць: натрію крохмалю гліколяту Vivastar P 3500, гідроксиметилпропілцелюлози Metolose 90SH – 100SR.

Найбільш економічним способом отримання матричних таблеток, як і у випадку звичайних таблеток, є пряме пресування. Однак, оскільки більшість АФІ мають незадовільні технологічні властивості, проводять попередню

вологу грануляцію. Отримані гранули змішують з утворюючим матрицю полімером, кількість якого в складі може варіювати від 10% і більше, потім пресують.

Можна гранулювати суміш лікарської речовини з рештою інгредієнтів, включаючи і той, що утворює матрицю, проте вода може затримуватися гідрофільними полімерами, їх частки при зволоженні можуть змінити обсяг, що вплине на однорідність дозування.

У той же час для ряду гідрофільних полімерів вода є гарним пластифікатором та позитивно впливає на міцність таблеток. Деякі виробники допоміжних речовин рекомендують проводити зволоження не водою та водними розчинами, а етиловим спиртом високої концентрації – 80-95%. Однак, застосування етилового спирту спричиняє необхідність його регенерації, що здорожує та ускладнює технологію.

Гранулювання дозволяє поліпшити сипкість і запобігти розшарування матеріалів, що підлягають таблетуванню, відповідно забезпечити рівномірне надходження їх в матрицю таблеткової машини, велику точність дозування і рівномірний розподіл активного компонента.

Ефективність процесу гранулювання залежить від механізму гранул утворення, який, своєю чергою, визначається способом гранулювання та його апаратним оформленням. Одними з найпростіших та найпоширеніших методів вологого гранулювання є гранулювання продавлюванням та агломерацією.

Тому в роботі вивчали можливість використання даних методів, оскільки субстанція плодів аронії чорноплодної подрібненої має погані реологічні властивості.

3.2.1 Підготовка лікарської рослинної сировини

Плоди аронії чорноплодної висушували на поличковій сушарці до кінцевого вологовмісту не більше, ніж 10%.

Для цього відважували дві точних наважки 3 г і проводили висушування в бюксі в сушильній шафі за температури 40 градусів за Цельсієм, поки маса не залишилась постійною. Зважували на вагах з точністю до другого знаку. Результати випробування наведено в таблиці 3.1.

Розрахунок вологості проводили за формулою:

$$W = \frac{(m - m_2) \cdot 100}{m},$$

де m – маса до висушування, г;

m_2 – маса після висушування, г.

Таблиця 3.2

Втрата в масі при висушуванні плодів аронії чорноплодної

№ з/п	m , г.	m_2 , г.	W , %
1	3	2,856	4,80
2	3	2,857	4,76

m – маса до висушування

m_2 – маса після висушування

Розбіжність між результатами двох паралельних визначень знаходиться в допустимих межах.

Наступним кроком проводили додаткове подрібнення плодів з використанням лабораторного подрібнювача. За вимогами ДФУ, ступінь подрібнення плодів має бути 0,5 мм. При цьому проводили варіацію таких параметрів, як час, що витрачається на подрібнення. Після подрібнення проводили ситовий аналіз подрібненої сировини. Результати наведено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Ступень подрібнення плодів аронії чорноплодної в залежності від часу

№ з/п	Час подрібнення, с.	Ступень подрібнення, мм.
1	20	0,73
2	40	0,65
3	60	0,51
4	80	0,48
5	100	0,41

Результати подрібнення (геометричний розмір частинок) оцінювали за допомогою мікроскопу з мікрометричною шкалою.

Виходячи з аналізу даних, наведених в таблиці 3.3, оптимальний час подрібнення для досягнення оптимального ступеню подрібнення 0,5 мм знаходиться в діапазоні 60 – 80 с.

3.2.2 Отримання гранул

Кількість матрицеутворювача активно впливає на параметри вивільнення лікарської речовини.

На першому етапі отримували гранули з 30% вмістом матрицеутворювачів, так як це співвідношення рекомендують виробники полімерів. До складу також вводили сольобілізатор Soluplus у кількості 150 мг на одну таблетку, доза речовини, що діє, становила 200 мг. Для отримання гранул потрібно введення більше 10% зволожувача, у зв'язку з цим метод волого активізованого гранулювання для цих складів не застосовний, тому отримували гранули методом продавлювання, використовуючи лабораторний гранулятор.

Гранули після сушіння опудрювали магнію стеаратом в кількості 1% від маси таблетки. Вибір агенту, що гранулює, проводили виходячи з вивчення фракційного складу отриманих гранул.

Вивчали можливість використання очищеної води, етилового спирту 95% і 1% розчину для утворення матриці. Спочатку вивчали склади з використанням як подовжувача - Vivastar®P 3500.

Таблиця 3.4

Характеристика гранул матричних таблеток, отриманих за допомогою різних зволожувачів.

Гранулюючий агент	Фракційний склад	
Розчин натрію крохмалю гліколяту 1%	Більший, ніж 2 мм	10,3%
	1,25 мм -2 мм	29,7%
	315 мкм -1,25 мм	55,9%
	Менший, ніж 315 мкм	4,1%
Етиловий спирт 95%	Більший, ніж 2 мм	3,3%
	1,25 мм -2 мм	15,7%
	315 мкм -1,25 мм	75,4%
	Менший, ніж 315 мкм	10,6%
Вода очищена	Більший, ніж 2 мм	0%
	1,25 мм -2 мм	11,9%
	315 мкм -1,25 мм	84,2%
	Менший, ніж 315 мкм	3,9%

Як видно з даних таблиці 3.4, фракційні склади гранул, отриманих зволоженням очищеною водою і етиловим спиртом близькі, у них фракція розміром більше 2 мм не перевищує 3,3%, пилова фракція максимально становить 10,6%.

У той час як гранули, отримані зволоженням розчином для утворення матриці, має більший розмір частинок і значущу фракцію розміром більше 2

мм (10,3%), тому вважали подальше використання даного агенту для гранул не доцільним.

Оскільки таблеткова суміш добре гранулювалася очищеною водою і 95% розчином етилового спирту, істотних відмінностей в якості отриманих гранул не було встановлено, подальші дослідження проводили з використанням води очищеної в якості агенту для утворення гранул.

Частка матричних таблеток і компоненту для подовження дії, що вводиться до складу, багато в чому визначає біофармацевтичні характеристики лікарської форми. Вивчали вплив кількості речовини для утворення матриці на вивільнення з таблеток.

З цією метою отримували склади, зазначені в таблиці 3.5, маса таблеток однакова.

Таблиця 3.5

Склад гранули матричних таблеток з різним співвідношенням.

Vivastar®P 3500

Складові речовини	Склад 1, мг	Склад 2, мг	Склад 3, мг
Плоди аронії чорноплодної подрібнені	200	200	200
Vivastar®P 3500	150	100	50
Soluplus®	1505	200	250
Магнію стеарат	5	5	5

Технологічні характеристики гранул складу 1-3 представлені у таблицях 3.6 – 3.8.

Порівняльна характеристика технологічних властивостей наведена в таблиці 3.9

Результати дослідження фракційного (гранулометричного) складу наведено в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Фракційний (гранулометричний) склад отриманих гранул

Показник	Результати вимірювання		
	Більший, ніж 2 мм	5,2%	2,3%
1,25 мм -2 мм	11,9%	8,3%	10,8%
315 мкм -1,25 мм	76,0%	82,5%	85,3%
Менший, ніж 315 мкм	6,9%	6,9%	2,9%

Дані таблиці свідчать, що оптимальним за гранулометричним складом є гранулят 3.

Результати дослідження насипної густини наведено в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Насипна густина отриманих гранул

Показник	Результати вимірювання		
	Насипна густина до ущільнення, г/см ³	0,39±3,1%	0,26±2,3%
Насипна густина після ущільнення, г/см ³	0,46±2,7%	0,31±2,2%	0,34±2,0%

Як видно з даних таблиці 3.7, отриманий гранулят здатний до усадки.

Результати дослідження сипкості наведено в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Результати вимірювання сипкості




Показник	Результати вимірювання		
Сипкість, г/с	4,2±0,8	4,3±0,6	4,6±0,5

Як видно з даних таблиці, отриманий гранули необхідно додатково опудрювати.

Таблиця 3.9

**Технологічні характеристики гранул на основі Vivastar®3500
складів 1 – 3**

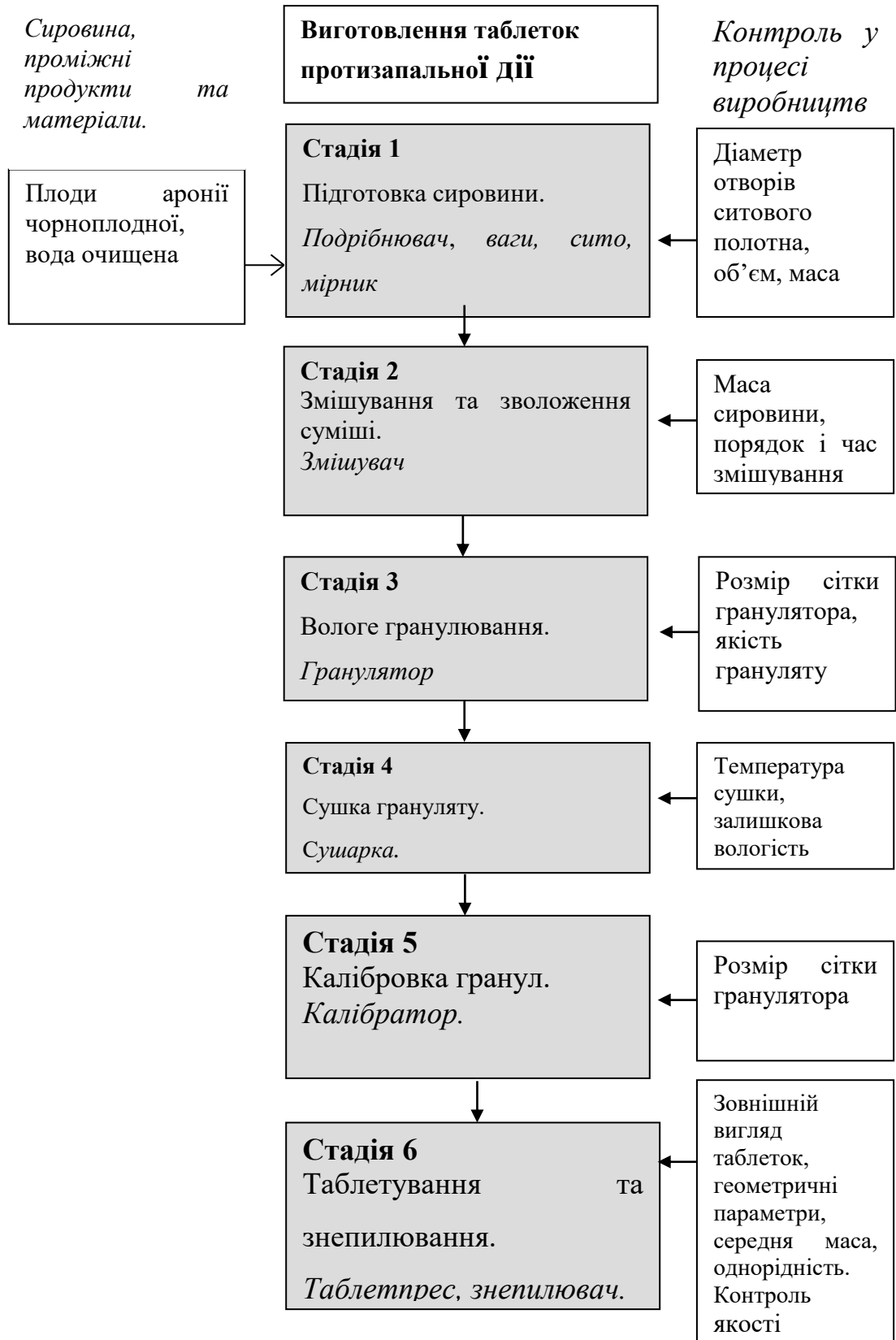
Показник		Результати вимірювання		
Фракційний склад	Більший, ніж 2 мм	5,2%	2,3%	1,0%
	1,25 мм -2 мм	11,9%	8,3%	10,8%
	315 мкм -1,25 мм	76,0%	82,5%	85,3%
	Менший, ніж 315 мкм	6,9%	6,9%	2,9%
Сипкість, г/с		4,2±0,8	4,3±0,6	4,6±0,5
Кут природного укосу, °		32±3,8%	32±3,5%	35±3,7%
Насипна густина до ущільнення, г/см ³		0,39±3,1%	0,26±2,3%	0,28±2,3%
Насипна густина після ущільнення, г/см ³		0,46±2,7%	0,31±2,2%	0,34±2,0%
Коефіцієнт стиснення		2,25	3,0	2,8
Пресованість, г/мм		0,075	0,06	0,058

Індекс Кара	15,22	16,13	17,65
Продовження таблиці 3.9			
Зовнішній вигляд			

Як очевидно з даних таблиці 3.9, оптимальними технологічними властивостями володіє склад 3.

3.2.3 Технологічна блок-схема отримання матричних таблеток

На рисунку 3.1 наведено технологічну блок-схему отримання матричних таблеток.



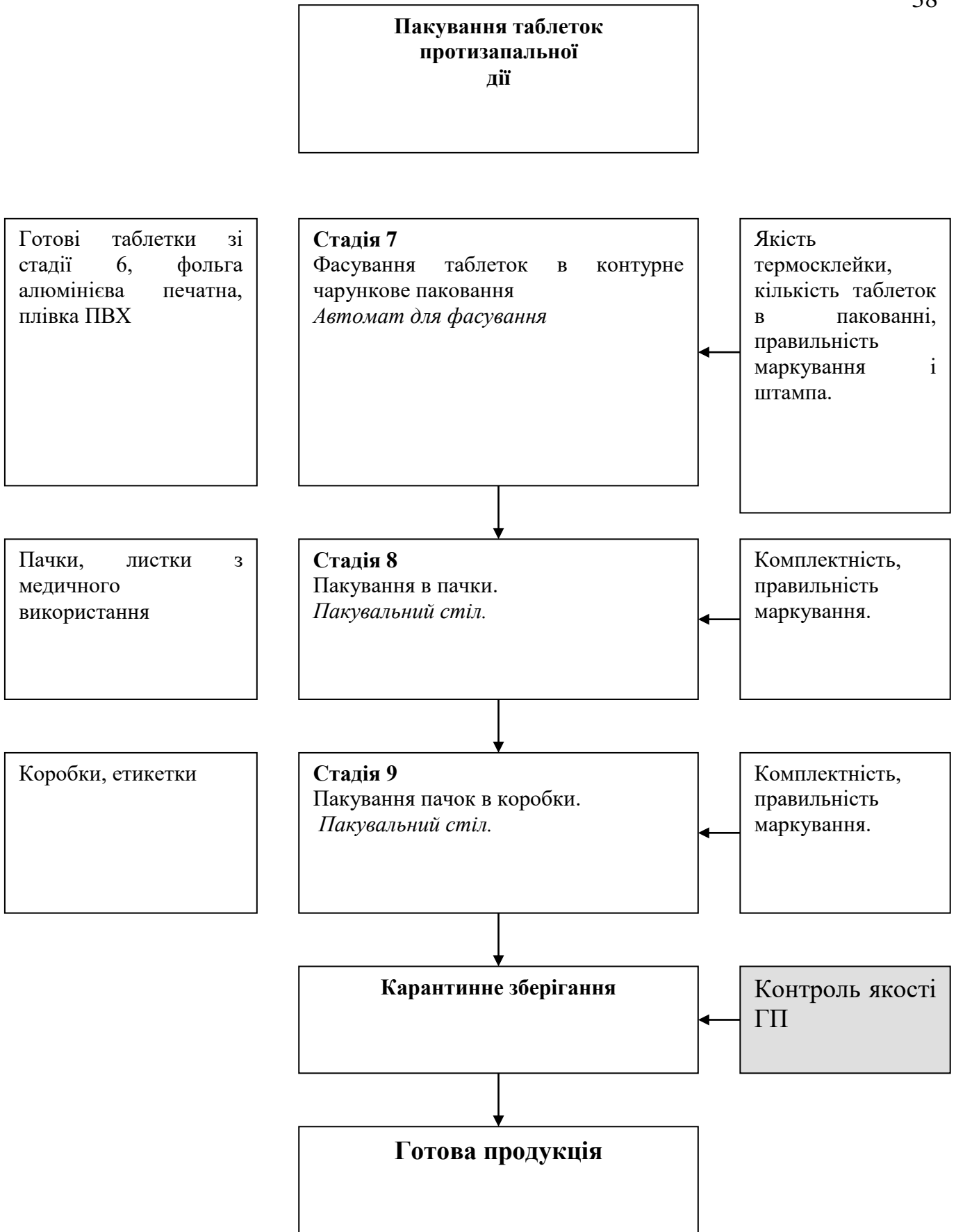


Рисунок 3. 1. Технологічна блок-схема одержання таблеток протимікробної дії.

3.3 Стандартизація отриманих таблеток протизапальної дії

3.3.1 Опис отриманих таблеток

Таблетки сірого кольору з рівним краєм і рисою, діаметр таблетки- $8,0 \pm 0,2$ мм, висота таблетки $4,0 \pm 0,3$ мм.

3.3.2 Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу

Відібрали 20 таблеток з трьох серій за статистично обґрунтованою схемою, зважили кожен окремо і розраховували середню масу.

Результати наведено в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

Результати визначення однорідності маси таблеток.

№ з/п	Маса таблетки, мг		
	Серія №1	Серія №2	Серія №3
1	235	227	232
2	233	234	235
3	232	237	227
4	238	232	232
5	235	235	236
6	232	235	235
7	231	231	231
8	234	232	228
9	233	235	234
10	230	229	237
11	236	230	237
12	235	230	235
13	230	235	235
14	239	237	238
15	234	237	235

Продовження таблиці 3.10

16	227	233	235
17	232	236	234
18	235	231	236
19	233	236	232
20	237	235	235

Виходячи з даних таблиці 3.10, було розраховано середню масу таблеток для кожної серії:

Серія 1: 233,55 мг.

Серія 2: 233,35 мг.

Серія 3: 233,95 мг.

Розрахунок відхилення маси таблетки від середньої маси таблетки:

Абсолютне відхилення: $\Delta_{\text{абс}} = |m - m_{\text{сер}}|$

Відносне відхилення: $\Delta_{\text{відн}} = \frac{\Delta_{\text{абс}}}{m_{\text{сер}}} * 100\%$

В таблиці 3.11 наведено результати розрахунків абсолютного і відносного відхилення.

Таблиця 3.11

Результати визначення відхилення маси таблетки від середньої маси

№ з/п	Відхилення від середньої маси таблетки, мг					
	Серія №1		Серія №2		Серія №3	
	Абсолютне, мг	Відносне, %	Абсолютне, мг	Відносне, %	Абсолютне, мг	Відносне, %
1	1,45	0,62	6,55	2,80	1,95	0,83
2	0,55	0,24	0,45	0,19	1,05	0,45
3	1,55	0,66	3,45	1,48	6,95	2,97
4	4,45	1,91	1,55	0,66	1,95	0,83
5	1,45	0,62	1,45	0,62	2,05	0,88
6	1,55	0,66	1,45	0,62	1,05	0,45
7	2,55	1,09	2,55	1,09	2,95	1,26
8	0,45	0,19	1,55	0,66	5,95	2,54
9	0,55	0,66	1,45	0,19	0,05	0,02
10	3,55	1,52	4,55	1,95	3,05	1,30
11	2,45	1,05	3,55	1,52	3,05	1,30
12	1,45	0,19	3,55	1,52	1,05	0,45
13	3,55	1,52	1,45	0,19	1,05	0,45
14	5,45	2,33	3,45	1,48	4,05	1,73
15	0,45	0,19	3,45	1,48	1,05	0,45

Продовження таблиці 3.11

16	6,55	2,80	0,55	0,24	1,05	0,45
17	1,55	0,66	2,45	1,05	0,05	0,02
18	1,45	0,62	2,55	1,09	2,05	0,88
19	0,55	0,34	2,45	1,05	1,95	0,83
20	3,45	1,48	1,45	0,62	1,05	0,45

Для середньої маси таблетки 230 мг допустиме відхилення, зазначене в ДФУ, складає 7,5%. Маса жодної таблетки не перевищує вказане значення, отже, таблетки відповідають вимогам ДФУ.

3.3.3 Визначення стиранності таблеток

Дослід проводили з використанням 10 таблеток з середньою масою таблетки 0,23 г. Результати наведено в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

Результати визначення стиранності таблеток

Серія	Початкова маса,г	Кінцева маса,г	Втрата у масі, %
1	2,34	2,33	0,43
2	2,31	2,30	0,43
3	2,34	2,32	0,85

В жодній таблетці не виявлено тріщин або сколів, втрата у масі після випробування, згідно даних таблиці 3.6, не перевищує 1 %.

Таким чином, додаткове випробування не потрібно.

Отже, таблетки витримали випробування на стиранність.

Висновки до розділу 3.

- 1 Розроблено та обґрунтовано склад та технологію виробництва таблеток протизапальної дії, до складу яких входять порошок подрібнених плодів аронії чорноплідної і вода питна як зволожувач.
- 2 Обґрунтовано склад і раціональну технологію отримання таблеток з попередньою грануляцією.
- 3 Проведено випробування отриманих таблеток.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз фармацевтичного ринку України лікарських препаратів протизапальної дії для застосування в гінекологічній практиці.

2. Обґрунтовано склад таблеток протизапальної дії.

3. Обґрунтовано раціональну технологію таблеток: з попередньою грануляцією.

4. Проведено комплексні фармако-технологічні та фізико-хімічні дослідження розроблених таблеток.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bohbot, J.M. Chlamydia trachomatis: The enemy of the Fallopian tube / J.M. Bohbot // *Gynecol Obstet Fertil.* – 2011, Nov. - №39(11). – P.636-639.
2. Bouet P., Hachem H., Monceau E., et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril.* 2016, Vol. 1, no 105. pp. 106-10.
3. Cavalcante M. B., Costa F. D., Barini R. et al. Granulocyte colony-stimulating factor and reproductive medicine: A review // *Iran J. Reprod. Med.* 2015. T. 13. № 4. P. 195–202;
4. Celermajer D.S , Sorensen K.E., Gooch V.M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet.* 1997. Vol. 340 . № 8828. P. 1111–1115
5. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR* 2010;64 (3):1-140
6. Chappell C. A. Pathogenesis, diagnosis, and management of severe pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess [Text] / C. A. Chappell, H. C. Wiesenfeld // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 55 (4). – P. 893-903.;
7. Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В., Чуєшов В.І., Ляпунова О.О., Січкач А.А., та ін. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підруч. Харків: Нац. фармац. ун-т МОЗ України; 2016. 631 с.
8. Марченко С.И. Технология лекарственных форм и галеновых препаратов. Одесса: Изд-во «Феникс». 2002. С.107-111.
9. Краснюк И.Н. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм. М.: Издательский центр "Академия". 2004. 517 с.
10. Бобылев Р.В., Грядунова Г.П., Иванова Л.А. и др., под. редакцией Ивановой. Л.А. Технология лекарственных форм: Учебник в 2-х томах. Том 2. - М.: Медицина.1991. -544с.

11. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 2015, Vol. 2, no 30. pp. 323-330.
12. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Pinto V., Marinaccio M., Indraccolo U., De Ziegler D., Resta L. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reproductive Sciences.* 2014; 21 (5):640-47
13. Cines D.B. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders // *Blood.* - 2008. - Vol. 91 (10). -P. 3527-3561
14. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis /K. Kitaya, Y. Tada, T. Hayashi et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 2014. - Vol. 4, № 72. - P. 386-391
15. Crittle, K.N. Diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease: a quality assessment study / K.N. Crittle, J.F. Peipert // *Obstet Gynecol.* – 2014. – № 123(1). – P. 26.
16. Dayan, L. Pelvic inflammatory disease / L. Dayan // *Aust. Fam. Physician.* – 2006. – vol. 35, № 11. – p. 858-862.;
17. De Francesco M.A., Caracciolo S., Bonfanti C. et al. Incidence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* isolated in Brescia, Italy, over 7 years // *J. Infect. Chemother.* 2013. Vol. 19. № 4. P. 621–627
18. Druckmann, R. Progesterone and the immunology of pregnancy / R. Druckmann, M. A. Druckmann // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*-2005.- Vol.97,N5.-P.389-396
19. Гінекологія: підручник (ВНЗ IV р. а.) / Н.П. Бондаренко, О.А. Бурка, І.Б. Венцківська та ін.; за ред. Б.М. Венцківського, Г.К. Степанковської, В.П. Лакатоша. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина». 2012. – 352 с.

20. Ehrenthal D.B., Goldstein N.D., Wu P., Rogers S., Townsend R.R., Edwards D.G. Arterial stiffness and wave reflection one year after a pregnancy complicated by hypertension. *J Clin Hypertens*. 2014. 16(1): 695-9. <https://doi.org/10.1111/jch.12398>

21. Evans-Hoeker E. A., Young S. L. Endometrial receptivity and intrauterine adhesive disease // *Semin. Reprod. Med*. 2014. N. 32. № 5. P. 391–401.

22. Expression pattern of endothelin system components and localization of smooth muscle cells in the human pre-ovulatory follicle / D. H. Choi, E. K. Kim, K.-H. Kim et al. // *Hum. Reprod.* – 2011. – V. 26, № 5. – P. 1171-1180.

23. Genital Chlamydia trachomatis: an update [Text] / M. Malhotra, S. Sood, A. Mukherjee [et al.] // *Indian. J. Med. Res.* – 2013. – Vol. 138 (3). – P. 303-316.;

24. Gleicher N., Kim A., Michaeli T. et al. A pilot cohort study of granulocyte colonystimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies // *Human Reprod*. 2013. № 28. P. 172–177 290

25. Gleicher N., Vidali A., Barad D. H. Successful treatment of unresponsive thin endometrium // *Fertil. Steril*. 2011. T. 95. № 2123. P. 13–17.;

26. Kitaya, K. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 2011. - Vol. 5, № 66. - С. 410-415.

27. Державна Фармакопея України : в 3 т. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 1. 1128 с.

28. Державна Фармакопея України : в 3 т. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.

29. Державна Фармакопея України : в 3 т. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості засобів», 2014. Т. 3. 732 с.

30. Kitaya, K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages / K. Kitaya // Fertil. Steril. - 2011. - Т. 3, № 95. - Р. 1156-1158.

31. Компендиум. Лекарственные препараты [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua>.

32. Перцев І. М., Дмитрієвський Д. І., Рибачук Д. В., та ін. За ред. Перцева І. М. Допоміжні речовини в технології ліків; вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. Харків: Золоті сторінки, 2010. 600 с.

33. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2875/aroniya-chornoplidna>

34. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1785/voda-ochishhena>

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ



МАТЕРІАЛИ V МІЖНАРОДНОЇ
НАУКОВО – ПРАКТИЧНОЇ INTERNET-КОНФЕРЕНЦІЇ

**ТЕОРЕТИЧНІ ТА ПРАКТИЧНІ
АСПЕКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН**



23-25 листопада 2022 року
на базі кафедри фармакогнозії
Національного фармацевтичного університету
(м. Харків, Україна)

Дослідження з вибору активних фармацевтичних інгредієнтів при розробці пєсарію протигрибкової дії Грчова Ю. М., Криклива І. О.	60
Розробка складу таблеток протизапальної дії Гребєнюк М. П., Мавський О. А.	61
Екстракти золотушника звичайного трави – перспективні субстанції для створення лікарських засобів з гепатопротекторною активністю Грицик Ю. А., Кошовий О. М., Ковальова А. М., Ільїна Т. В.	62
Виячення якісного складу органічних кислот косметі двічіперистої Дейнека А. С., Журавель І. О.	63
Антигістамінні властивості череди трироздільної Демешко О. В., Урсул О. М.	64
Дослідження температурно-часового режиму екстрагування біологічно активних сполук з трави медуни Демчук Ю. В., Ніколайчук Н. О.	65
Якісне та кількісне визначення амінокислот нікандри фізалісовидної Дудкін К. О., Новосел О. М.	66
Перспективні властивості препаратів на основі <i>Plantago major</i> L., <i>Plantago asiatica</i> L., <i>Plantago lanceolata</i> L. Єренко О. К., Хортецька Т. В.	68
Фітохімічне та фармакологічне дослідження екстракту паризла звичайного Журавель Д. Г., Кошовий О. М., Ковальова А. М., Грицик А. Р.	69
Аналіз складу збору для профілактики захворювань урологічної системи Каланча Д. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В.	70
Визначення антимікробної активності м'яких лікарських форм на основі хвильнику звичайного трави екстракту густого Кисличенко В. С., Бурда Н. С., Бурак М. В.	71
Виячення рослинних пігментів молочню облямованого трави Коваль О. А., Новосел О. М.	72
Виячення мінерального складу зимлюбки зонтичної трави Коврегін О. В., Владимірова І. М.	73
Дослідження вмісту мінеральних елементів сировини <i>Asplenium scolopendrium</i> L. (<i>Aspleniaceae</i>) флори Українських Карпат Крч Х. Л., Сімканіч О. І., Качур І. І., Сватюк Н. І.	74
Дослідження технологічних параметрів сировини золотушника канадського Крюкова А. І., Іванова В. С., Ковалева Т. М., Коноваленко І. С.	76
Опрацювання складу фітокомпозиції для лікування пролежнів та інших ран Лавра Х. І., Шаповалова Н. В., Лисюк Р. М.	77
Інтродукція <i>Macleaya cordata</i> (Willd.) R.Br. в умовах ботанічного розсадника кафедри біології Уманського національного університету садівництва та використання Мамеєв Т. В.	79

фармацевтичних інгредієнтів нами були обрані ефірні олії (ЕО) – лемограса та герані, які володіють протигрибковою, протизапальною, знеболювальною дією.

Висновки. На підставі проведених досліджень встановлено актуальність розробки песаріїв з ефірними оліями для лікування вагінальних кандидозів.

Список літератури

1. Айзатулов Р. Ф., Айзатулова Э. М. Эпидемиология, патогенез и лечение кандидоза мочеполовых органов у женщины. Здоровье женщины. 2019. № 6. С. 52–55.
2. Кисина В. И. Вагинальные инфекции: клиническое значение и лечение. Здоровье женщины. 2018. № 4. С. 19–22.

Розробка складу таблеток протизапальної дії

Гребенюк М. П., Манський О. А.

Національний фармацевтичний університет,

Кафедра технологій фармацевтичних препаратів (м. Харків, Україна)

manscy@ukr.net

Вступ. Запальні захворювання в групі жінок дітородного віку займають лідируючі позиції серед патологічних станів в гінекології [1]. На сьогодні запальні захворювання в гінекології поділяють на дві групи: з ураженням верхніх та нижніх відділів статевих органів. Також, в залежності від характеру збудника, виділяють специфічні (передаються статевим шляхом) і неспецифічні (викликаються мікроорганізмами, які є складовою частиною піхви) запальні захворювання. До гострих відносяться запалення з вираженими симптомами; до підгострих – з тривалістю від 2 до 6 тижнів; до хронічних – з перебігом більш, ніж 2 місяці зі стадіями ремісії).

До запальних хронічних захворювань неспецифічної етіології відноситься, зокрема, сальпінгіт. Причиною виникнення є потрапляння патогенної мікрофлори до фаллопієвих (маткових) труб. Якщо не приділяти належної уваги до лікування, в найгіршому випадку це призводить до безпліддя. Разом з тим, прогноз захворювання є позитивним за умов своєчасного лікування.

При цьому перевагу слід віддавати лікарським засобам рослинного походження, які, порівняно з АФІ синтетичного походження, виявляють низьку токсичність, мінімальну кількість побічної дії, відносно дешевизну.

Тому, ефективне лікування сальпінгіту, скорочення терміну хронічного перебігу з застосуванням фітопрепаратів є запорукою дітородного здоров'я жінки і являє безсумнівний інтерес для практичної медицини.

Метою роботи була розробка складу та технології лікарського засобу протизапальної дії для лікування неспецифічного хронічного сальпінгіту.

Матеріали і методи. При проведенні досліджень нами було використано фармакопейні методи дослідження, які характеризуються достовірністю та відтвореністю отриманих результатів.

Як оптимальна лікарська форма нами було обрано таблетки, що обґрунтовано цілою низкою переваг перед іншими лікарськими формами.

Результати дослідження. Гранули отримували на лабораторному грануляторі. Таблетки отримували шляхом вологої грануляції. В якості основної діючої речовини ми використовували плоди аронії чорноплодної подрібнені. Як зв'язувальну речовину використовували воду очищену.

Продовження додатку А

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ



Сертифікат

цим засвідчується, що

Гребенюк М. П.

брав(ла) участь у роботі

V Міжнародної науково – практичної Internet-конференції

ТЕОРЕТИЧНІ ТА ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН

23-25 листопада 2022 року, м. Харків, Україна

Ректор НФаУ



Ala Kotvitska

Алла КОТВИЦЬКА

Проректор з НПП

Inna Vladimirova

Інна ВЛАДИМИРОВА

Завідувач кафедри фармакогнозії

Olya Mala

Ольга МАЛА



Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра технологій фармацевтичних препаратів
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних
препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«22» вересня 2022 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ
ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

Маргарити ГРЕБЕНЮК

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка складу і технології гінекологічного лікарського засобу»
керівник кваліфікаційної роботи: Олександр МАНСЬКИЙ, к. фарм. н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року №238
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: плоди аронії чорноплідної подрібнені, допоміжні речовини. склад, технологія та методи контролю якості таблеток. Визначення основних фізико-хімічних показників діючих та допоміжних речовин, дослідження фармако-технологічних властивостей препарату.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, дослідження літератури, методи і об'єкти дослідження, експериментальна частина та висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 11, рисунків – 1.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
1	Олександр МАНСЬКИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	Вересень 2022 р.	Вересень 2022 р.
2	Олександр МАНСЬКИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	Жовтень 2022 р.	Жовтень 2022 р.
3	Олександр МАНСЬКИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	Листопад 2022 р.	Листопад 2022 р.

7. Дата видачі завдання _____ «22» вересня 2022 року _____

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літератури	Вересень 2022 р.	виконано
2	Планування експерименту	Жовтень 2022 р.	виконано
3	Проведення експерименту	Листопад 2022 р.	виконано
4	Оформлення результатів	Грудень 2022 р.	виконано
5	Подання до ЕК	Січень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти _____ Маргарита ГРЕБЕНЮК

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Олександр МАНСЬКИЙ

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.	Гребенюк Маргарита Петрівна	Розробка складу і технології гінекологічного лікарського засобу	Development of composition and technology of gynecological medicine	доц. Манський О. А.	доц. Калюжна О. С.

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

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти
№ 110758 від «26» грудня 2022 р.**

Проаналізувавши випускні кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Гребенюк Маргарити Петрівни, _____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу і технології гінекологічного лікарського засобу / Development of composition and technology of gynecological medicine», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

Голова комісії,
професор



Інна ВЛАДИМИРОВА

7%

15%

ВІДГУК

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

на тему: «Розробка складу і технології гінекологічного лікарського засобу»

Актуальність теми. На сьогодні актуальною проблемою клінічної медицини, зокрема гінекології, є недоліковані хвороби, які з часом приймають хронічний характер. Так, недолікований сальпінгіт є причиною розвитку безпліддя у жінок. Разом з тим, перевагу під час лікування слід віддавати лікарським засобам рослинного походження.

Таким чином, створення лікарського препарату для лікування неспецифічного хронічного сальпінгіту є актуальною проблемою для сучасної клінічної медицини.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Дослідили фізико-хімічні властивості і технологічні характеристики таблеток, до складу яких входять аронії чорноплідної плоди подрібнені, було досліджено якість готового продукту згідно ДФУ.

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, які є логічним завершенням проведених теоретичних та експериментальних досліджень.

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

Науковий керівник _____ Олександр МАНСЬКИЙ

«06» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

на тему: «Розробка складу і технології гінекологічного лікарського засобу»

Актуальність теми. Запальні захворювання органів малого тазу у жінок є причиною виникнення безпліддя. Особливо небезпечними є недоліковані захворювання, що перейшли до хронічного перебігу. Тому тема кваліфікаційної роботи, спрямована на розробку лікарського засобу для лікування сальпінгіту, скорочення терміну хронічного перебігу захворювання, є актуальною.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному та практичному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження при розробці складу гранул та експериментально обґрунтована.

Пропозиції автора по темі дослідження. Здобувачем вищої освіти запропоновано склад таблеток із аронії чорноплідної плоді подрібнених. Таблеткову масу отримували шляхом вологої грануляції. Як зволожувач використовували воду очищену.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. У роботі наведено детальні експериментальні дослідження із обґрунтування розробки складу таблеток. Дану роботу можна розглядати як перспективну з питань розробки лікарських препаратів. Результати експериментальної роботи можуть бути впроваджені у серійне промислове виробництво.

Недоліки роботи. У роботі зустрічаються поодинокі невдалі вислови.

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

Рецензент _____

доц. Ольга КАЛЮЖНА

«14» грудня 2023 р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Витяг з протоколу
засідання кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ
№ 6 від 21 грудня 2022 року

Голова: завідувач кафедри, доктор фарм. наук, проф. Кухтенко О. С.

Секретар: к. фарм. н., доц. Січкара А. А.

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Кухтенко О. С., доц. Безрукавий Є. А., доц. Кутова О. В., доц. Ляпунова О. О., доц. Манський О. А., доц. Ніколайчук Н. О., доц. Сайко І. В., доц. Січкара А. А., доц. Солдатов Д. П., доц. Трутаєв С. І., ас. Сердюк Є.В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2023 року випуску

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: «Розробка складу і технології гінекологічного лікарського засобу»

здобувача вищої освіти випускного курсу Фс18(4,5дз)-01а дз групи НФаУ 2023 року випуску Маргарити ГРЕБЕНЮК
(ім'я, прізвище)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., доц. Олександр МАНСЬКИЙ
Рецензент к.фарм.н., доц. Ольга КАЛЮЖНА

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу Фс18(4,5дз)-01а групи Маргарити ГРЕБЕНЮК
(ім'я, прізвище)

на тему: «Розробка складу і технології гінекологічного лікарського засобу»

Голова

завідувач кафедри,
доктор фарм. наук, проф.

(підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доцент

(підпис)

Антоніна СІЧКАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Маргарита ГРЕБЕНЮК до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу і технології гінекологічного лікарського засобу»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Маргарита ГРЕБЕНЮК в процесі роботи провела літературний пошук щодо ринку препаратів для застосування в гінекології та розробки складу лікарського засобу для лікування неспецифічного хронічного сальпінгіту. Обрані методи одержання грануляту. Здобувач вищої освіти Маргарита ГРЕБЕНЮК допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Олександр МАНСЬКИЙ

«06» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«21» грудня 2021 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«08» лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Лена ДАВТЯН /