Ф А2.2.1-32-367

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

кафедра технологій фармацевтичних препаратів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему **«ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ДІЄТИЧНОЇ ДОБАВКИ АНДРОГЕННОЇ ДІЇ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс18(4,5з)мед-02а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Юлія ОГНИВА
Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів, к.фарм.н., доцент
Олександр МАНСЬКИЙ
Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
заводської технології ліків, к.фарм.н., доцент
Ірина КРИКЛИВА

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

В роботі розглянуто вплив тестостерону на стан чоловічого здоров’я. Показано, що на сьогодні відсутні дієтичні добавки для підсилення андрогенної активності; розроблено склад та технологію гранул; за ДФУ визначено показники гранул.

Робота складається зі змісту, вступу, трьох розділів, висновків. Загальний обсяг роботи – 58 сторінок, 6 таблиць, 5 рисунків, 32 найменування літератури.

Ключові слова: гранули, дієтична добавка, лікарська рослинна сировина, допоміжні речовини.

ANNOTATION

The work examines the influence of testosterone on men's health. It is shown that there are currently no dietary supplements to enhance androgenic activity; the composition and technology of granules were developed; according to the DFU, the parameters of the granules are determined.

The work consists of a table of contents, an introduction, three sections, and conclusions. The total volume of the work is 58 pages, 6 tables, 5 figures, 32 references.

Key words: granules, dietary supplement, medicinal plant raw materials, auxiliary substances.

ЗМІСТ

ВСТУП……..6

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ ……..8

1.1 Гормони. Загальні дані…….....…8

1.1.1 Тестостерон…….8

1.2 Вплив лікарських препаратів на рівень тестостерону і статеву активність.15

1.3 Дослідження ринку препаратів – андрогенів……16

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1……...…….18

РОЗДІЛ 2 МЕТОДОЛОГІЯ, МАТЕРІАЛИ

ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ……...……19

2.1. Обґрунтування доцільності складу гранул……..19

2.2 Характеристика об'єктів досліджень та допоміжних речовин……20

2.3 Методи оцінки фармако – технологічних характеристик

досліджуваних гранул……...22

2.3.1 Фракційний (гранулометричний) склад……22

2.3.2 Дисперсійність гранул……23

2.3.3 Сипкість……...……23

2.3.4 Кут природного укосу……24

2.3.5 Насипний об’єм та насипна густина……25

2.3.6 Визначення вологовмісту……...26

2.3.7 Визначення гігроскопічності……26

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2…….….….27

РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА……28

3.1 Технологія отримання гранул якірців сланких екстракту сухого

і порошку з насіння тикви звичайної……28

3.1.1 Визначення гранулометричного складу гранул……...28

3.1.2 Визначення сипкості гранул……29

3.1.3 Визначення куту природного укосу……30

3.1.4 Визначення гігроскопічності гранул……30

3.2 Опис технологічного процесу……34

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3……39

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ……...……40

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ……..…….…….……41

ДОДАТКИ……..45

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АГ – андрогенні гормони

ДГЕА-с - дегідроандростендіон-сульфат

ДФУ – Державна фармакопея України

КУО – колоніє утворююча одиниця

ЛРС – лікарська рослинна сировина

ВСТУП

Актуальність теми. Тестостерон – це головний чоловічий гормон, який впливає на зовнішній вигляд, репродуктивну функцію і самопочуття чоловіка. Але, вже починаючи з 30 років спостерігається зменшення продукування тестостерону. Дефіцит тестостерону тягне за собою зниження статевої активності, відсутність зростання м'язової маси, випадіння волосся на грудях, голові, руках та ногах, збільшення грудних залоз (гінекомастія), посилене потовиділення, порушення процесів обміну речовин. З боку серця низький рівень гормонів проявляється аритмією, тахікардією, гарячими припливами, кардіалгією [17, 26].

Гормональний дисбаланс може спричинити виникнення таких ускладнень, як цукровий діабет, хвороби серця та судин [22, 27, 28]. Згодом посилюються стрибки артеріального тиску, що може призвести до інсульту [10, 21]. Тому проблема лікування та зменшення прояви симптомів під час дефіциту тестостерону є актуальною для сучасної медицини.

Проведені маркетингові дослідження показали, що близько 90% лікарських препаратів закордонного виробництва [32].

Таким чином, розширення асортименту вітчизняних виробників є актуальним завданням для практичної фармації.

Мета дослідження. Створення дієтичної добавки зі стимулюючими андрогенними властивостями.

Завдання дослідження. Розробка складу та технології дієтичної добавки зі стимулюючими андрогенними властивостями.

Як **об’єкти дослідження** використовували: гранули, які містять:1) якірців сланких екстракт сухий і 2) порошок з насіння тикви звичайної.

Предмет дослідження: дієтична добавка зі стимулюючими андрогенними властивостями у формі гранул.

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 дієтичної добавки андрогенної дії, та визначення технологічних параметрів.

Елементи наукових досліджень *(за наявності)* – досліджено властивості суміші ЛРС - якірців сланких екстракт сухий і порошок з насіння тикви звичайної та допоміжних речовин, умови гранулювання, що дасть змогу розробляти нові дієтичні добавки.

Апробація результатів дослідження і публікації: Тези за темою роботи.

Участь в VII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії», м. Харків, 24-25 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 – 58 сторінок, 6 таблиць, 5 рисунків, 32 найменування літератури.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

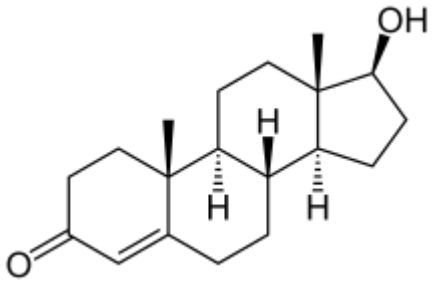
1.1 Гормони. Загальні дані.

Гормони - це речовини, які виробляються в організмі в спеціальних залозах у дуже невеликих кількостях, але мають значний вплив на роботу та взаємодію всіх органів. Без їхньої участі не обходиться жоден біологічний процес [8].

1.1.1 Тестостерон [6, 9, 19, 23]

Тестостерон - гормон, що виробляється в яєчках, в спеціальних клітинах Лейдіга. У яєчках також відбувається утворення сперми у клітинах іншого типу – клітинах Сертолі. Злагоджена робота цих двох видів клітин забезпечує нормальну сексуальну та репродуктивну функцію у чоловіка.

На рисунку 1.1 наведено будову молекули тестостерону.



Хімічна формула: $C_{19}H_{28}O_2$

Молярна маса: 288,42 г/моль

Температура кипіння: 432,9°C

Температура плавлення: 155°C

Рисунок 1.1 Молекула тестостерону.

На рисунку 1.2 наведено просторову будову (конформацію) молекули тестостерону.

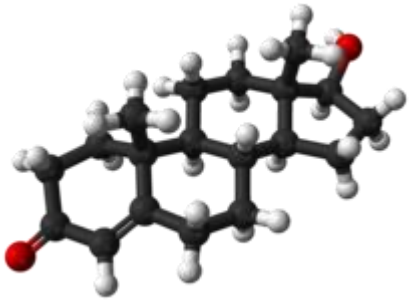


Рисунок 2.2. Просторова будова (конформація) молекули тестостерону.

Тестостерон відноситься до андрогенних гормонів.

Андрогенні та стероїдні гормони.

Андрогенні гормони (тестоїдні гормони) (АГ) - група стероїдних гормонів, що мають біологічну активність чоловічого статевого гормону. АГ регулюють розвиток чоловічих статевих органів, їх функцію, впливають на розвиток вторинних статевих ознак, регулюють зростання та необхідні для життєдіяльності організмів. Розрізняють первинні та вторинні АГ. До первинних відносять гормони, що утворюються в залозах внутрішньої секреції, а вторинні АГ є продуктами перетворення в організмі первинних гормонів. Оскільки вихід АГ з тваринної сировини дуже низький, велике значення набули синтетичні методи отримання АГ. Найактивнішим АГ є тестостерон, що застосовується в медицині при лікуванні статевої недостатності, серцево-судинних та ракових захворювань, вивчення обміну стероїдних речовин у організмі.

Всі АГ мають певну спорідненість з хімічної точки зору. Разом з тим, їх конкретні функції в живому організмі відрізняються.

Холестерин присутній у значних кількостях (його нормальний вміст в організмі дорослої людини становить понад 0,2 кг) практично у всіх

тканинах як складова частина ліпідної мембрани. Він також користується поганою славою через свою роль у розвитку коронарних захворювань.

Естрон і тестостерон є, відповідно, жіночим та чоловічим статевими гормонами ссавців.

Кортизон належить до гормонів кори надниркових залоз і має, крім іншого, потужну протизапальну дію.

За своєю дією стероїдні гормони ссавців поділяються на статеві та кортикоїдні гормони (гормони кори надниркових залоз). Ці сполуки мають надзвичайно велике біохімічне значення. Навіть у дуже невеликих концентраціях вони сильно впливають на життєдіяльність організму. З чоловічих статевих гормонів - це тестостерон, з жіночих — естрадіол і прогестерон.

Тестостерон, естрадіол і подібні до них гормони відповідають за правильне функціонування статевих залоз, за розвиток вторинних статевих ознак і в цілому сприяють нормальному зростанню та доброму самопочуттю. Інший жіночий гормон, прогестерон, регулює перебіг вагітності і є попередником решти стероїдних гормонів. Естрадіол та близькі до нього за структурою гормони, наприклад естрон, відносять до так званих естрогенів. З погляду будівлі вони цікаві тим, що містять ароматичне кільце. З іншого боку, прогестерон відноситься до так званих гестагенів. Таким чином, естрогени та гестагени представляють дві групи жіночих статевих гормонів, що мають різне призначення. Тестостерон крім перелічених вище функцій надає також анаболічну дію, тобто сприяє утворенню білків і тим самим росту м'язів.

Процес утворення тестостерону (як і інших гормонів) перебуває під контролем центральної нервової системи, а саме гіпофіза. Вироблення тестостерону регулює так званий лютеїнізуючий гормон (ЛГ).

Стероїдний чоловічий гормон синтезується в організмі чоловіків у яєчках, а точніше, він виробляється клітинами сім'яників з холестерину.

Однак у невеликих кількостях андрогенний гормон виробляється і жіночим організмом – корою надниркових залоз та в яєчниках. У чоловіків мала частина тестостерону також виробляється наднирниками.

1.1.2 Вплив вмісту тестостерону на здоров'я

Тестостерон – один із найважливіших чоловічих гормонів. Але необхідно враховувати ще й те, що цей гормон є далеко не єдиним фактором, який забезпечує такий складний процес, як нормальне функціонування чоловічого організму.

Гормони, які відносяться до андрогенів – це тестостерон, дегідроандростендіон-сульфат та ДГТ – відповідають переважно за чоловічі характеристики, тоді як естрогени формують характерні жіночі риси [12, 24, 29].

Що стосується ДГЕА-с та прогестерону, вони необхідні організму переважно для того, щоб синтезувати інші потрібні йому гормони.

Донедавна вважалося, що естрадіол та прогестерон – це суто жіночі гормони. Але недавні дослідження показали, що тканини простати багаті на рецептори, чутливі в тому числі і до цих речовин [11].

Чоловічий організм у нормі частину тестостерону перетворює на естрадіол та ДГТ. Відповідно, якщо рівень тестостерону занадто високий, зазвичай піднімається і рівень цих двох гормонів. Це може призвести до такого небажаного явища, як збільшення простати або доброякісна гіперплазія передміхурової залози, захворювання, більш відоме як аденома простати. Крім того, підвищений рівень цих гормонів (жіночих) може призвести до того, що наявна ракова пухлина простати починає збільшуватися в розмірах [6].

Активність тестостерону визначає характерні риси представника чоловичої статі - фізичну, розумову та емоційну, а також безпосередньо формування фенотипу, у більшості випадків, за чоловічим типом. Це є

можливим завдяки злагодженої дії чоловічим статевим гормонам та відповідним рецепторам на клітинах органів-мішеній. Саме він визначає всі чоловічі ознаки та робить самого чоловіка чоловіком, відповідає за своєчасне статеве дозрівання та рівень лібідо. Також гормон надає біологічний вплив на більшість тканин та органів — бере участь у їхньому дозріванні [7,30].

Чоловічий гормон визначає рівень сексуальної активності сильної половини людства. Тому його брак позначиться на ерекції та лібідо. Небезпечний і надлишок гормонів - теж погіршує потяг, впливає на здоров'я статевих органів [30].

Рівень вироблення стероїдного андрогенного гормону у сильної половини людства значно підвищується під час статевого дозрівання та досягає свого максимуму у віці 25-45 років. Після чого його вироблення починає повільно йти на спад. Але все ж таки рівень тестостерону залишається у чоловіка високим аж до 60-65 років [30].

Тестостерон відповідає за якість та кількість сперми, а ще – поява волосся на обличчі та тілі у чоловіка, зростання обсягу скелетних м'язів, розподіл жирової тканини. Його рівень залежить від багатьох факторів – вік пацієнта та його спосіб життя, стан здоров'я, прийом лікарських засобів тощо.

Під дією тестостерону відбувається нормальний розвиток статевих органів чоловіка – статевого члена, яєчок, передміхурової залози (що, власне, і відрізняє його від жінки) а також поява так званих вторинних статевих ознак – зростання волосся на обличчі, тілі та характерне оволосіння лобкової області саме за чоловічим типом.

Будова тіла [6, 14, 17].

Тестостерон сприяє утворенню білка в тканинах організму, насамперед у м'язах, зростання та розвиток сили яких пропорційний

кількості тестостерону (згадайте про спортсменів, які приймають «анаболіки», щоб мати розвинену мускулатуру).

Крім того, цей гормон впливає на утворення та нормальне дозрівання кісткової тканини, завдяки тестостерону вчасно закриваються зони росту кісток. Стан шкіри також безпосередньо пов’язаний з тестостероном, оскільки під його дією функціонують сальні залози. Таким чином, зовнішній вигляд чоловіка повністю залежить від кількості тестостерону.

На рисунку 1.3 наведено типи чоловічої фігури в залежності від вмісту тестостерону.

а б в

Рисунок 1.3. Типи чоловічої фігури в залежності від вмісту тестостерону.

а - з нормальним вмістом

б – зі штучним значним дефіцитом до періоду пубертату

в – набутий дефіцит тестостерону (тривале зловживання фітоестрогенів)

Нижчий тембр голосу у чоловіка – теж результат роботи тестостерону – саме за його участі товщають голосові зв'язки в період статевого дозрівання.

Нормальна ерекція також забезпечується за активної участі тестостерону: доведено, що під його дією відбувається повноцінне

розслаблення кавернозних тіл, тестостерон сприяє нормальному кровонаповненню судин статевого члена [13, 16, 25].

Безперечно, сексуальна функція та фізичний розвиток визначають самопочуття та світовідчуття чоловіка. Проте, роль тестостерону цим обмежується. Насправді немає жодної системи органів, на яку в тій чи іншій мірі не впливав би тестостерон.

Серцево-судинна система:

• сприяє розширенню коронарних судин

• уповільнює процес атеросклерозу

• перешкоджає розвитку гіпертрофії серця при артеріальній гіпертонії

• зменшує симптоми ішемічної хвороби серця

Сечовидільна система:

• стан передміхурової залози

Кровотворення:

тестостерон впливає дозрівання еритроцитів (червоних кров'яних клітин) у кістковому мозку.

Центральна нервова система:

Тестостерон впливає на такі процеси:

• увага, пам'ять та швидкість мислення

• настрій (велика кількість тестостерону сприяє агресивній поведінці, помірно підвищений рівень – потяг до екстремальної поведінки і бажання до змагання і безсумнівного лідерства, низька – навпаки, викликає пригніченість)

• орієнтація у просторі

• виражена антидепресивна дія

Отримувати всі корисні речовини можна не лише з їжею. Для підтримки нормального рівня гормонів експерти рекомендують приймати біологічно активні добавки, комплекси полівітамінів із вітамінами групи B, D, цинком, їжа тваринного походження з достатнім вмістом жирних кислот та холестерину. Саме ці речовини позитивно впливають на концентрацію тестостерону.

Основні ознаки нестачі тестостерону

Вище описані ефекти тестостерону на організм, відповідно дефіцит може виявлятися різними симптомами, найбільш поширеними є:

• депресія

• зниження концентрації

• стомлюваність

• зниження м'язової маси та сили

• зниження сексуального потягу

• еректильна дисфункція – проблеми з розвитком та утриманням ерекції

• безпліддя, обумовлене зменшенням кількості сперматозоїдів

• остеопороз (причина крихкості кісток)

• припливи

• зменшення розмірів та м'яка консистенція яєчок

• анемія (низький рівень еритроцитів)

• зменшення розмірів передміхурової залози

Коливання артеріального тиску

Ранній розвиток ішемічної хвороби серця [13, 16, 25].

1.2 Вплив лікарських препаратів на рівень тестостерону і статеву активність

Лікарські препарати, що приймаються для лікування різних захворювань, можуть негативно впливати на вміст тестостерону в крові.

Тому самостійний прийом медикаментів неприпустимий, тільки лікар може призначити лікування з урахуванням можливих несприятливих ефектів на сексуальну функцію [18, 20, 31].

До таких ліків належать:

1. які використовують при підвищеному артеріальному тиску:
2. сечогінні:
3. що впливають на серце:
4. що впливають центральну нервову систему:
5. що впливають на шлунково-кишковий тракт:

1.3 Дослідження ринку препаратів – андрогенів [32]

В таблиці 1.1 наведено препарати андрогенних гормонів, наявних на фармацевтичному ринку України (група G03B Андрогени).

Таблиця 1.1

Номенклатура препаратів андрогенних гормонів

Препарат, лікарська форма	Виробник	Ціна, грн.
1	2	3
Омнадрен 250, розчин олійний для ін’єкцій, №5	Bausch Health, Німеччина	800,90
Андрожель, гель для зовнішнього застосування, 0,01 г/1 г, в пакованні 5 г	Besins Healthcare, Чехія	1361,75
Небідо, розчин для ін’єкцій, 250 мг/мл	Байєр, Німеччина	4604,80
Провірон, таблетки 25 мг, №20	Байєр, Німеччина	372,50
Тестостерону пропіонат, розчин для ін’єкцій в етілолеаті 5% в ампулі 1 мл, №5	АТ «Фармак», Україна	359,50

Андрожель, гель 16,2 мг/г, флакон з дозуючим пристроєм	Bausch Health, Німеччина	1536,83

Як видно з даних таблиці 1.1, з наявних на фармацевтичному ринку лікарських препаратів з групи андрогенів присутній лише один вітчизняний виробник.

Дієтичні добавки відсутні.

Таким чином, розробка дієтичної добавки вітчизняного виробництва для підсилення андрогенної активності є обґрунтованою, а тема роботи – актуальною.

Висновки до 1 розділу

1. Проведено аналіз ринку групи препаратів андрогенних гормонів. Показано, дієтичні добавки для підсилення андрогенної активності на фармацевтичному ринку України відсутні.
2. Встановлено, що на сьогодні на фармацевтичному ринку України присутній лише 1 вітчизняний виробник. Лікарські препарати закордонного виробництва мають достатньо високу ціну, що негативно впливає на покупну здатність пацієнта.
3. Доведено необхідність розширення асортименту препаратів природного походження комбінованої дії вітчизняного виробництва.

РОЗДІЛ 2. ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДОЛОГІЇ ЕКСПЕРИМЕНТУ МЕТОДОЛОГІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

У цьому розділі представлено методологію, об'єкти та методи досліджень, які у своїй сукупності найбільш повно віддзеркалюють суть і характер проведеної роботи з вирішення поставлених задач згідно мети.

2.1. Обґрунтування доцільності складу гранул

З наведеного вище очевидно, що зниження рівню тестостерону призводить до розладу роботи чоловічого організму, значно погіршується якість життя, втрачається працездатність. Тому задача підтримки сексуального здоров'я чоловіка є безсумнівно актуальною проблемою сучасної медицини.

Запорукою ефективного лікування в цьому випадку є необхідність використовування препаратів андрогенних гормонів, враховуючи співвідношення ефективності дії з безпечним впливом на організм. Разом з тим, використання дієтичної добавки для підсилення андрогенної активності допоможе уповільнити зниження кількості тестостерону. Таким вимогам відповідає дієтична добавка, до складу якої входять якірців сланких екстракт сухий і порошок з насіння тикви звичайної. Поєднання даної лікарської рослинної сировини дає змогу впливати на всі ланки патологічного процесу, скоротити час лікування, підвищити якість життя хворого [22].

Орієнтовна кількість діючих речовин, ґрунтуючись на даних літературних джерел, теоретично має створювати максимальний терапевтичний ефект при наступних співвідношеннях: якірців сланких екстракт сухий – 3 г, порошок з насіння тикви звичайної - 2 г.

В якості зволожувача використовували воду очищену.

2.2 Характеристика об'єктів досліджень та допоміжних речовин

В якості об’єктів дослідження використовували: гранули, які містять в якості основної речовини: 1) якірців сланких екстракт сухий та 2) порошок з насіння тикви звичайної.

Нижче наведена характеристика кожної з ЛРС [18,22].

Якірці сланкі (Tribulus terrestris)

Біологічна класифікація

Домен: Ядерні (Eukaryota)
Царство: Зелені рослини (Viridiplantae)
Клас: Покритонасінні (Magnoliophyta)
Підклас: Розиди (Rosids)
Порядок: Парнолистикоцвіті (Zygophyllales)
Родина: Мальвові (Malvaceae)
Якірці (Althaea)

Однорічна рослина.

Коріння тонке; стебла гіллясті, розпростерті по землі.

Листя парноперисте, супротивне.

Дрібні жовті квітки розташовані поодиноко в пазухах листя.

Сировинна база якірців, що стелиться, забезпечена дикорослими рослинами. Батьківщина – Північна Африка. Рослина є космополітом, зростає на всіх континентах – у Південній Європі, Південній Азії, Північній Африці (Марокко, Алжир, Єгипет, Лівія, Судан), північній Австралії, віддає перевагу сухим піщаним грунтам.

Трава якірців сланких має гіпохолестеринемічну, стимулюючу функцію статевих залоз, знеболюючою, загальнотонізуючою, протизапальною, гепатопротекторною, антигіпертензивною, імуномодулюючою, антиоксидантною та сечогінною дією, а також стимулює секрецію шлункового соку, посилює перистальтику кишечника.

Траву якірців сланких заготовляють під час цвітіння і плодоношення: висмикують з корінням, потім сушать під навісами [12,13,14]..

Тиква звичайна (Cucurbita pepo L.)

Біологічна класифікація

Домен: Еукаріоти (Eukaryota)
Царство: Зелені рослини (Viridiplantae)
Відділ: Вищі рослини (Streptophyta)
Надклас: Покритонасінні (Magnoliophyta)
Порядок: Тиквоцвіткові (Cucurbitales)
Рід: Тиква (Cucurbita)

Плод тикви:

Тиква багата на вітаміни. Цей овоч - один із рекордсменів за вмістом вітаміну А та його попередника каротину. Також у тикві багато вітаміну С, присутні майже всі вітаміни групи В. Все це робить її продуктом, корисним для шкіри, очей та серцево-судинної системи. Деякі дослідження свідчать про те, що тиква може бути корисною при діабеті.

У насінні міститься жирна олія (до 40 %), до складу якої входять гліцериди ліноленової (до 45 %), олеїнової (до 25 %), пальмітинової та стеаринової (близько 30 %) кислот; ефірна олія, фітостерини - кукурбітол, смолисті речовини, органічні кислоти; вітаміни С, В1 (до 0,2 мг%); каротиноїди та каротин разом - 20 мг%, амінокислоти.

У м'якоті плодів містяться цукри (від 3 до 11 %), крохмаль (15—20 %), вітаміни С (8 мг%), В1, В2, В5, Е, каротин — 5 мг на 100 г сирої маси (це більше, ніж у моркві), нікотинова кислота, мікроелементи (мідь, кобальт, цинк та ін), солі калію, кальцію, магнію, заліза, пектин, клітковина, білки, ферменти.

Листя містить вітамін С (до 620 мг%).

У квітках містяться флавоноїди, каротиноїди.

2.3 Методи оцінки фармако – технологічних характеристик досліджуваних гранул

Вивчення фармако – технологічних характеристик проводили за наведеними нижче методиками.

2.3.1 Фракційний (гранулометричний) склад

Згідно з методики ДФУ [2-4].

Фракційний (гранулометричний) склад або розподіл частинок за величиною, впливає на сипкість, стабільність маси, точність дозування, а також на якісні показники гранул – зовнішній вигляд, здатність до розпадання, механічна міцність та інше.

Фармакопейним методом визначення є ситовий аналіз. Техніка цього аналізу полягає в тому, що 100 г гранул, що досліджуються, просіюють через стандартний набір сит (діаметр отворів 0,3 0,2; 0,15; 0,125; 0,105мм)

Наважку матеріалу поміщають на саме велике (верхнє) сито і весь комплект струшують (вручну або на віброситі) на протязі 5 хвилин (контролюється за секундоміром). Потім сита знімають одне за одним, залишок на кожному ситі зважують [5,6].

2.3.2 Дисперсійність гранул

Згідно методики ДФУ [2-4].

Оцінювали за сукупністю двох характеристик: розміром та гранулометричним складом.

Визначення форми, розмір та характеристика поверхні гранул.

Форма, розмір і характер поверхні частинок гранул в лабораторних умовах визначають за допомогою мікроскопа, оснащеного мікрометричною сіткою чи окуляр-мікрометром, при збільшенні в 400-600 разів.

На поверхні предметного стекла поміщають гранули, потім поворотом на 180 градусів його струшують при легкому постукуванні по склу, після чого замірюють гранулі по довжині та ширині (частини анізодіаметричної норми) чи по діаметру (частини ізодіаметричної форми) за максимальним та мінімальним розмірам. Для отримання статистично достовірних результатів проводять не менше 5 вимірів. Далі розраховуємо середній показник [5].

2.3.3 Сипкість

Згідно методики ДФУ [2-4].

Випробування дозволяє визначити здатність порошків або гранул сипатись у вертикальному напрямку під впливом сили тяжіння. Плинність виражається в секундах і в десятих частках секунди, віднесених до 100 г

гранул. Результати залежать від умов зберігання випробуваного матеріалу [6,18].

Методика

Наважку гранул з точністю 0,5% поміщали в лійку діаметром 12 мм прибору з вібропристроєм типу ВП - 12 А, який забезпечував амплітуду коливань від 0,04 до 0,1 мм при частоті 50 Гц, закриту знизу заслінкою.

Вмикали вібропристрій і через 20 с відкривали заслінку.

Визначали час, необхідний для повного витіканння зразку з лійки[4].

2.3.4 Кут природного укосу

Оцінку сипкості також проводять шляхом замірювання кута природного укосу. Це опосередкована величина, що характеризує сипкість гранул. Його визначають за допомогою приладу ВП – 12 А та кутоміру. З цією метою брали наважку $m_н$ = 100,0 г з точністю 0,01 г і засипали у лійку приладу. Вмикали прилад і через 20 с відкривали заслінку, даючи можливість висипатись гранулам.

Після цього підводили кутомір і за його шкалою визначали кут, що утворився між конусом та площиною поверхні.

За результатами 3-х повторювань дослідів розрахуємо середнє значення кута природного укосу.

Для грануляту, що характеризується дуже доброю сипкістю, кут природного укосу повинен відповідати значенням 20-30°, а для зразків з незадовільною сипкістю – 50 – 70° (таблиця 2.1).

Таблиця 2.1

Залежність плинності від кута природного укосу

Плинність	**Кут природного укосу**
Дуже добра	18-30
Добра	31-35

Продовження таблиці 2.1

Задовільна	36-40
Допустима	41-45
Незадовільна	46 – 55
Погана	56-65
Дуже погана	>66

2.3.5 Насипний об’єм та насипна густина

Згідно методики ДФУ [2-4].

Випробування дозволяє визначити за даних умов насипний об’єм та насипну густину матеріалу порошків або гранул, здатність до усадки, а також об’єм і густину після усадки [1,5].

Прилад складається із струшуючого вузлу, що забезпечує 250 $\pm$ 15 підскоків циліндра за хвилину з висоти (3 $\pm$ 0,2) мм; та підставки для градуйовального циліндра місткістю 250 мл (ціна поділки - 2мл) з утримачем.

Для визначення здатності грануляту до усадки у сухий циліндр поміщали без ущільнення 30 мл випробуваного матеріалу.

Далі закріпляли циліндр на підставці і фіксували насипний об’єм до усадки V_0. Проводили 10, 100, 250, 1250 підскоків циліндра і фіксували об’єм V_{10}, V_{100}, V_{250}, V_{1250}, з точністю до найближньої позначки.

Визначили :

1) Об’єми;

a) насипний об’єм - об’єм до усадки V_0мл;

b) об’єм після усадки V_{1250}мл;

2) Здатність до усадки;

Різниця об’ємів V_{10}, V_{100}, V_{250}, V_{1250}

3) Густина;

Насипна густина - густина до усадки м/V_0,г/мл.

Густина після усадки м/ V_{1250}, г/мл.

2.3.6 Визначення вологовмісту

Визначення вологовмісту проводили згідно стандартної методики ДФУ як втрату в масі, виражену у відсотках.

При виконанні роботи по визначенню вологовмісту використовували аналізатор вологості Sartorius MA 150.

2.3.7 Визначення гігроскопічності

Визначення гігроскопічності грануляту проводили згідно стандартної методики.

Методика. Зазначену в окремій статті кількість випробовуваної речовини перемішують. Якщо випробовуваний зразок перебуває у вигляді великих частинок, розмір частинок перед зважуванням зменшують близько до 2 мм шляхом додаткового подрібнення. Випробовуваний зразок поміщають у зважений бюкс, з відкритою кришкою і, після зважування бюксу із вмістом, легким поперечним струшуванням розподіляють випробовуваний зразок рівномірно шаром товщиною, якщо немає інших зазначень в окремій статті. Далі порівнюють масу, яка була зафіксована до поміщення в бюкс і після [6].

Висновки до розділу 2

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

РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

В якості лікарської форми для лікарського препарату зі стимулюючими андрогенними властивостями нами були обрані гранули, що мають низку переваг перед іншими лікарськими формами [1,5].

3.1 Технологія отримання гранул якірців сланких екстракту сухого і порошку з насіння тикви звичайної

Для покращення технологічних та фізико-хімічних показників якорців сланких екстракту сухого, зокрема зниження гігроскопічності як допоміжна речовина додано лактозу у співвідношенні 1:1.

Гранули получали наступним чином:

Змішували якірців сланких екстракт сухий з лактозою у співвідношенні 1:1;

В змішувачі типу «п’яна бочка» проводили змішування основних компонентів;

проводили вологу грануляцію, з цією метою до сухого екстракту додавали лактозу, як зволожувача використовували очищену воду. Потім висушували до залишкового вмісту вологи трохи більше 2%.

Основні технологічні характеристики гранул якірців сланких екстракту сухого з порошком з насіння тикви звичайної наведено нижче.

3.1.1 Визначення гранулометричного складу гранул

Для отримання результатів ми використали стандартний набір сит, що дало змогу визначити гранулометричний склад. Вихідна маса грануляту, що була використана для дослідження - 30 г

Результати експерименту наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Дані гранулометричного складу

Показник	Розмір частин, μм				
	100μм	90 μм	80 μм	71 μм	0,063мм
Маса,г	23, 415	2,43	1,14	0,630	2,385
%	78,15	8,1	3,8	2,10	7,85

Як видно з даних таблиці 3.1, 78,15% грануляту має розмір 100 мкм, що відповідає вимогам ДФУ і який можна використовувати для подальшої роботи.

3.1.2 Визначення сипкості гранул

Сипкість грануляту характеризували за здатністю текти у вертикальному напрямку, що виражається в секундах віднесених до 100 г. Початкова маса грануляту складала 50,00г.

Результати випробування наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Сипкість грануляту

Маса зразку, г	Вимір 1	Вимір 2	Вимір 3
50	3,24 с.	2,85 с.	3,15 с.
100	6,48 с.	5,70 с.	6,30 с.

Середнє значення сипкості знаходимо як середнє арифметичне:

$T_{сер}$ = (6,48 + 5,70 + 6,30) : 3 = 6,16 с.

Дані таблиці 3.2 свідчать про достатній рівень сипкості отриманих гранул згідно вимог ДФУ.

3.1.3 Визначення куту природного укосу

Кут природного укосу може виступати як опосередкований показник сипкості порошку або грануляту.

Результати вимірювання наведено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Кут природного укосу

Вимір 1	Вимір 2	Вимір 3
35 °	31 °	37 °

Середнє значення куту природного укосу знаходимо як середнє арифметичне:

Кут $_{сер}$ = (35 + 31 + 37) : 3 = 34,33°.

Як видно з даних таблиці 3.3, середнє значення куту природного укосу становить 34,33 °, що опосередковано свідчить про достатній рівень сипкості отриманих гранул згідно вимог ДФУ.

3.1.4 Визначення гігроскопічності гранул

Були проведені дослідження гігроскопічності одержаних гранул сухого екстракту з використанням розчинів: калію карбонату (вологість 43,9%), натрію хлориду (вологість 75,5%) та води (вологість 100%). Результати представлені рисунку 3.1.

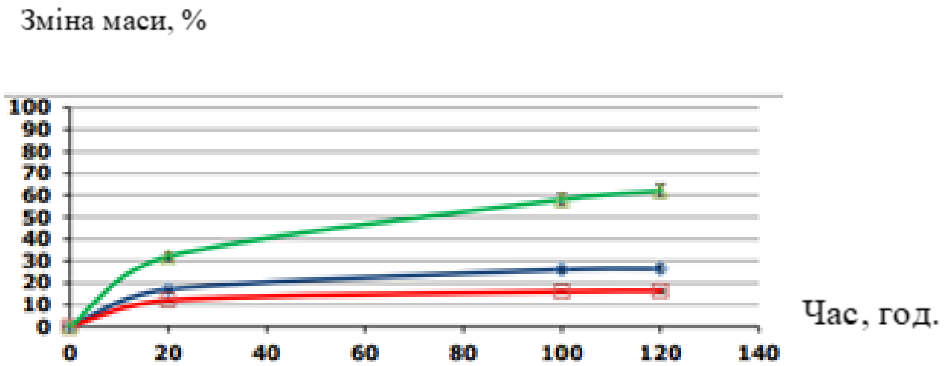


Рисунок 3.1. Залежність зміни маси гранул з лактозою (1:1) від часу в умовах заданої вологості.

Синій колір – вологість 75,5%.

Червоний колір – вологість 43,9%.

Синій колір – вологість 100%

Аналізуючи отримані дані, подані в таблицях 3.1, 3.2, 3.3 і рисунку 3.1, можна дійти висновку, що отримані гранули відповідають фізико-хімічним і технологічним вимогам для подальшого фасування в пакети.

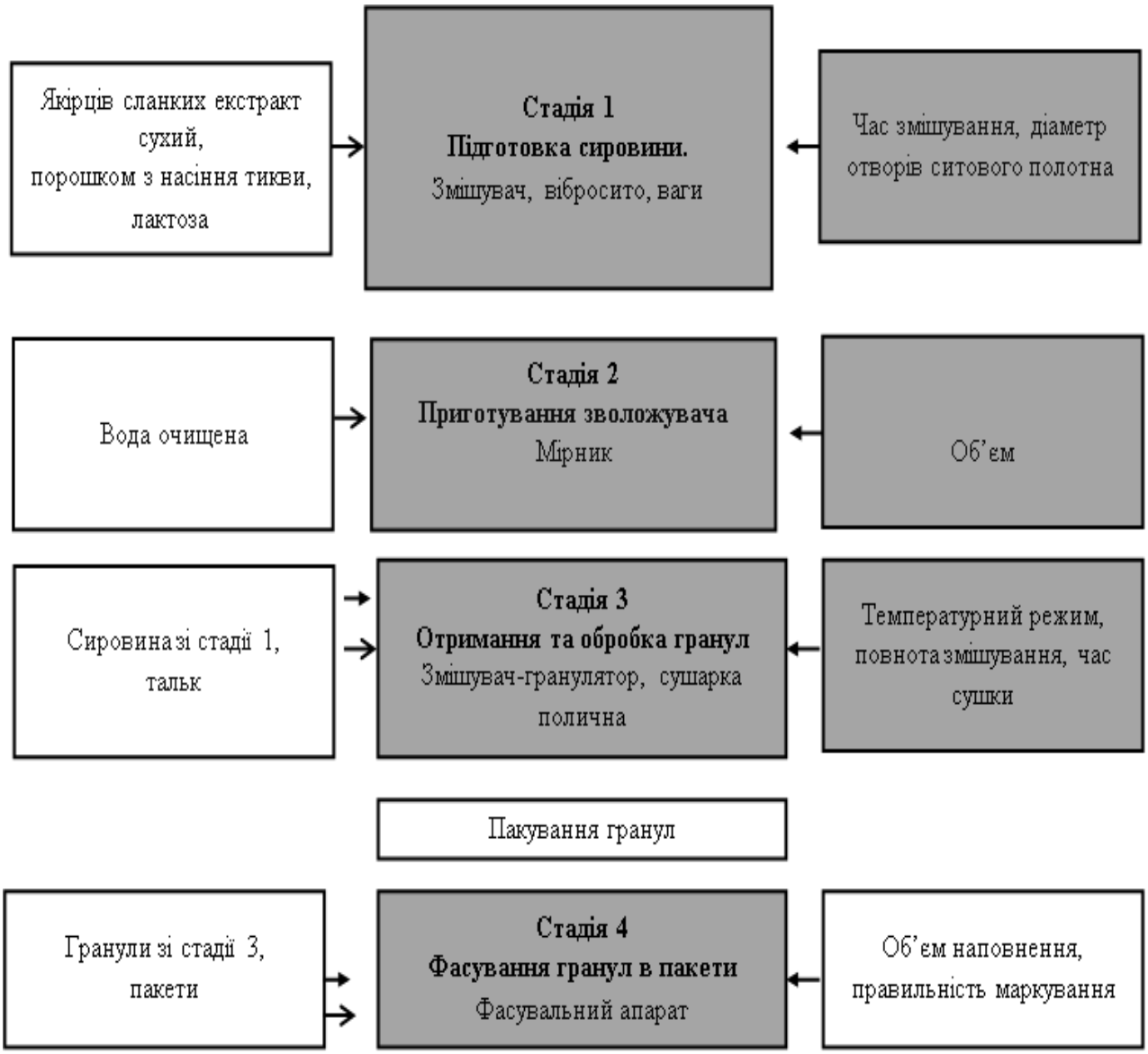
Таким чином, на підставі отриманих даних оптимальним складом гранул є наступний, поданий у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Склад гранул

Компонент	Вміст, %
Гранули якірців сланких екстракту сухого з порошком з насіння тикви звичайної	50
Лактоза	50

Технологічна схема отримання гранул якірців сланких екстракту сухого з порошком з насіння тикви звичайної наведено на рисунку 3.2.


Якірців сланких екстракт сухий, порошком з насіння тикви, лактоза
Стадія 1
Підготовка сировини.
Змішувач, вібросито, ваги
Час змішування, діаметр отворів ситового полотна
Вода очищена
Стадія 2
Приготування зволожувача
Мірник
Об'єм
Сировина зі стадії 1, тальк
Стадія 3
Отримання та обробка гранул
Змішувач-гранулятор, сушарка полична
Температурний режим, повнота змішування, час сушки
Пакування гранул
Гранули зі стадії 3, пакети
Стадія 4
Фасування гранул в пакети
Фасувальний апарат
Об'єм наповнення, правильність маркування

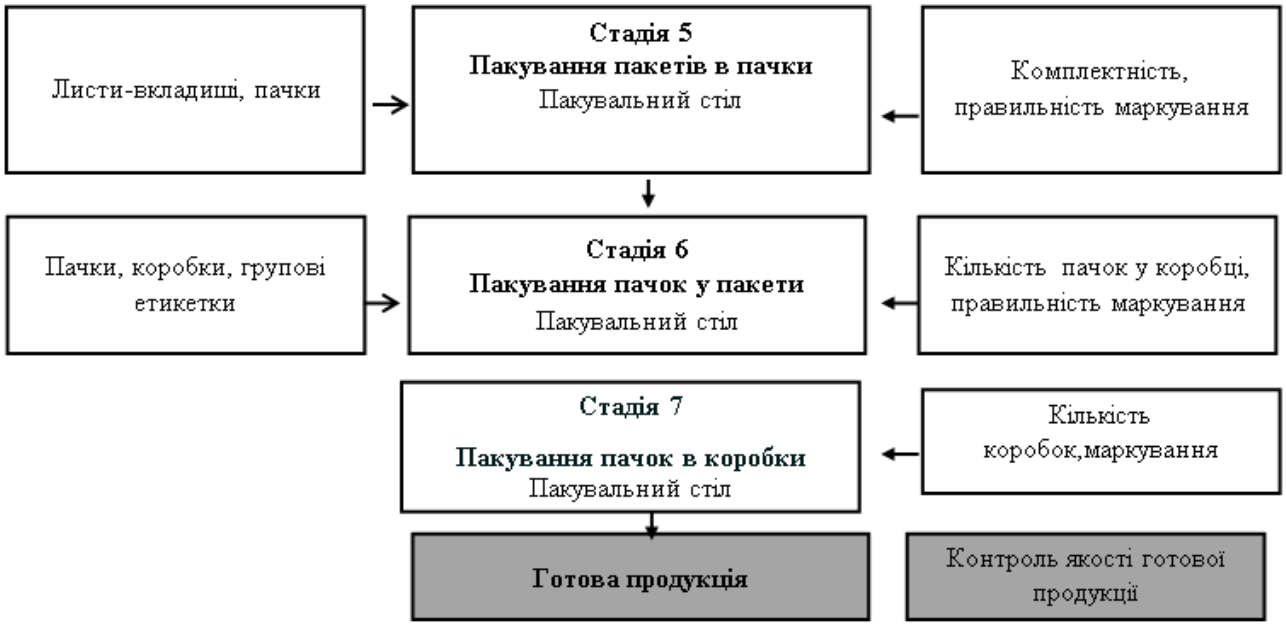


Рисунок 3.2. Технологічна схема отримання гранул якірців сланких екстракту сухого з порошком з насіння тикви

3.2 Опис технологічного процесу

Санітарна підготовка виробництва

Підготовка приміщень

Підготовка виробничих приміщень – це цілий комплекс заходів, що складається з вологого прибирання, дезінфекції повітря, конструкцій приміщень, що захищають, і який спрямований на досягнення відповідного класу чистоти. Збиральний інвентар необхідно зберігати та обробляти таким чином, щоб він не був джерелом контамінації. Зберігається він у Приміщенні для зберігання прибирального інвентарю. Миючі та дезінфікуючі засоби, що використовуються, повинні бути офіційно дозволені до використання, а також мати свідоцтво про державну реєстрацію, сертифікат відповідності та методичні вказівки до застосування. При цьому необхідно чергувати дезінфікуючі засоби кожні 5-6 днів для запобігання появі стійких форм мікроорганізмів.

Матеріали, що використовуються для очищення приміщень, повинні бути не пилять, легко миються, негорючі, антистатичні та стійкі до впливу дезінфікуючих засобів. Стіни, підлоги і стелі виробничих приміщень повинні бути покриті матеріалами, що легко обробляються миючими засобами з додаванням дезінфікуючих засобів.

Щозмінне прибирання – проводиться після кожної зміни вологим способом.

Генеральне прибирання – проводиться у кількох випадках:

після закінчення виробництва серії препарату, або при переході на інший препарат;

після проведення ремонтних робіт;

за розпорядженням мікробіологічної лабораторії;

не рідше 1 разу на 5 днів при виробництві декількох серій продукту одного найменування;

після простою обладнання.

Регулярно, 1 раз на тиждень, проводиться контроль мікробної контамінації приміщень у процесі роботи згідно зі стандартною операційною процедурою “Контроль мікробної контамінації рук, технологічного одягу персоналу, обладнання та поверхонь приміщень виробництва нестерильних лікарських засобів”.

Підготовка персоналу

До роботи допускаються особи не молодші 18 років, які пройшли медичний огляд, перевірку знань та практичних навичок безпечного та правильного ведення робіт, а також вивчили інструкції з виробництва препаратів. Виробничий персонал проходить медичні огляди не рідше ніж 1 раз на рік.

Підготовка обладнання

Санітарна підготовка обладнання здійснюється згідно зі стандартною операційною процедурою, розробленою індивідуально для кожної одиниці технологічного обладнання. Підготовка технологічного обладнання до виробничого процесу полягає в його ретельному миття холодною і гарячою питною водою з подальшим ополіскуванням очищеною водою. Контроль над мікробною обсіменіння проводиться вибірково не рідше 1 разу на тиждень під час виробничого процесу і не рідше 1 разу на 2 тижні безпосередньо після санітарного очищення та дезінфекції.

Щомісяця мікробіологічному контролю чистоти повинна бути піддана кожна одиниця обладнання та кожен вид інвентарю виробничої ділянки.

Допоміжні роботи

Підготовка повітря виробничих приміщень Забезпечення необхідних технологічних параметрів чистоти, температури та вологості повітря у виробничих та допоміжних приміщеннях досягається внаслідок роботи системи кондиціювання повітря з комплексом технологічної вентиляції.

Чистота повітря у виробничих приміщеннях контролюється за показником “Мікробіологічна чистота”.

Отримання очищеного стисненого повітря

Для потреб виробництва лікарських засобів передбачено компресорну станцію отримання стисненого повітря. Перед використанням стиснутого повітря в технологічному процесі для забезпечення відсутності механічних частинок і мікроорганізмів використовується послідовне очищення в попередніх фільтрах, фільтрах з розмірами отворів в 0,45 (мкм), а також повітряних фільтрах, що стерилізують, з розміром пор в 0,22 (мкм).

Підготовка технологічного одягу та матеріалів

Виробничий персонал повинен використовувати свіжий комплект технологічного одягу. Для прання технологічного одягу використовуються рідкі миючі засоби, які готові до застосування.

Одержання води очищеної

У виробництві використовується вода питна. До якості води очищеної пред'являються високі вимоги щодо іонного складу – нормується вміст сухого залишку, хлоридів, сульфатів, аміаку, нітритів та нітратів, діоксиду вуглецю, кальцію, речовин, що відновлюють, важких металів; по мікробіологічній чистоті – не більше 100 (КУО/мл).

Для її отримання на фармацевтичних підприємствах кращою є двоступінчаста система водопідготовки на основі зворотного осмосу з обов'язковою попередньою підготовкою води.

Приготування дезінфікуючих розчинів

Дезинфікуючі та миючі розчини готують відповідно до встановлених стандартних робочих методик. Миючі та дезінфікуючі розчини для приміщень класу чистоти D готують із використанням очищеної води, для класу чистоти

К– з використанням води питної. Для роботи застосовується виключно свіжоприготовлені розчини засобів дезінфікування. Усі миючі та дезінфікуючі засоби, що використовуються у чистих приміщеннях, повинні контролюватись на мікробіологічну чистоту. Їхні розчини необхідно містити в попередньо очищеній тарі та зберігати строго протягом встановлених термінів.

Підготовка сировини

Подрібнення лікарської рослинної сировини

Подрібнення лікарської рослинної сировини здійснюють на машині універсальної різальної, до більшості частинок основної маси в 1,0 -1,5 (мм). На ємність із подрібненою лікарською рослинною сировиною прикріплюють ідентифікаційну етикетку “Підготовлена сировина” із зазначенням найменування сировини, внутрішнього номера партії, стану, кількості, дати та підпису працівника. Операцію подрібнення проводять у технологічному одязі, рукавичках та респіраторі.

Зважування лікарської рослинної сировини

Зважування подрібненої лікарської рослинної сировини здійснюють на терезах відповідно до стандартної операційної процедури.

Одержання грануляту.

Сухе змішування та зволоження компонентів. Гранулювання.

Приготування суміші для гранулювання з наступною грануляцією здійснюють в лабораторному грануляторі. Зважені компоненти завантажуються із технологічних ємностей. Паралельно відбувається зволожування зволожувачем. Під час роботи здійснюється контроль процесу. Після завершення процесу грануляції, вологий гранулят вивантажується у збірник для подальшої передачі його на операцію сушіння.

Сушка грануляту.

Сушка грануляту проводять за допомогою поличкової сушарки. Здійснюють завантаження вологого грануляту. На панелі керування задають всі параметри, необхідних ведення даного технологічного процесу. Процес сушіння ведуть до отримання сухого грануляту із вмістом залишкової вологи трохи більше 2,00 %.

Пробу грануляту відповідно до стандартної операційної процедури "Порядок відбору проб та проведення постадійного контролю напівпродуктів технологічних серій (завантажень) при виробництві лікарських препаратів" відбирають через герметичний пробовідбірник і передають в аналітичну лабораторію відділу контролю якості для визначення втрати в масі при висушуванні. При отриманні позитивного результату аналізу висушений гранулят передають на наступну операцію.

Опудрювання грануляту.

Відкалібрований гранулят, передають для опудрювання в змішувач. Після процесу перемішування завантажують зважений раніше кальцію стеарат як опудрюючий компонент. На панелі керування змішувача встановлюють час опудрювання. Після закінчення процесу відбирають пробу відповідно до стандартної операційної процедури “Порядок відбору проб та проведення постадійного контролю напівпродуктів технологічних серій (завантажень) при виробництві лікарських препаратів та передають її на аналіз в аналітичну лабораторію відділу контролю якості для визначення залишкової вологості та кількісного визначення діючих речовин, що містяться .

Висновки до 3 розділу

1 Розроблено та обґрунтовано склад та технологію виробництва нової дієтичної добавки у формі гранул, до складу якої входять якірців сланких екстракт сухий і порошок з насіння тикви звичайної.

2 Проведено дослідження процесу грануляції порошку на основі вивчення фізико-хімічних, технологічних властивостей, обґрунтовано оптимальний склад дієтичної добавки андрогенної дії.

3 Вивчено технологічні властивості отриманого грануляту.

4 На підставі фізико – хімічних та технологічних досліджень розроблено та обґрунтовано раціональну технологію виготовлення дієтичної добавки андрогенної дії, що відповідають вимогам ДФУ.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1 Вивчено літературні джерела щодо питань гормонального дисбалансу чоловіків і показана актуальність даної проблеми.

2. Обґрунтовано склад дієтичної добавки зі стимулюючими андрогенними властивостями.

3.Обрано оптимальну лікарську форму у вигляді гранул.

4. Розроблено технологію отримання гранул шляхом вологої грануляції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В., Чуєшов В.І., Ляпунова О.О., Січкар А.А., та ін. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підруч. Харків: Нац. фармац. ун-т МОЗ України; 2016. 631 с.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. Марченко С.И. Технология лекаственных форм и галеновых препаратов. Одесса: Изд-во «Феникс». 2002. С.107-111.

6. Бойко М.І., Борисенко Ю.А. і співавт. Сексологія і андрологія. – К.: Абрис – 1997. – С. 306-377.

7. Жваво М.І. Сучасні уявлення про механізми ерекції // Урологія – 2000. – №1 – С. 99-104.

8. Горпинченко И.И., Импшенецкая Л.П. Гормонотерапия половых расстройств у мужчин и другие методы медикаментозного лечения. – К.: Космополис, 2001. – 48 с.

9. Mosli H.A. Practical Aspects of Testosterone Deficiency Syndrome in Clinical Urology. African J. Urol. 2012. Vol. 18. P. 103–107.

10. Kelly D., Jones T. Testosterone: a metabolic hormone in health and diseas. J. Endocrin. Society for Endocrinology in Great Britain. 2013. Vol. 217, № 3. P. 25-45.

11. Saad F., Yassin A.A., Haider A., Gooren L. Effects of testosterone on the lower urinary tract go beyond the prostate: new insights, new treatment options. Arab. J. Urology. 2011. Vol. 9. P.147–152.

12. Morales A., Bella A.J., Chun Setal. A practical guide to diagnosis, management and treatment of testosterone deficiency for Canadian physicians. Can. Urol. Assoc. J. 2010. Vol. 4, №4. P. 269–275.

13. Greenspan M.B. Erectile dysfunction and testosterone deficiency syndrome: the «portal to men's healt». Canad. J. Urology. 2012. Suppl. 1. P. 18–27.

14. Greenspan M.B., Barkin J. Erectile dysfunction and hypogonadism (low testosterone). Urology. 2011; Vol. 18. Suppl. 1. P. 2–7.

15. Tsujimura A. The relationship between testosterone deficiency and men’s health. World J. Mens Health. 2013. Vol.31, № 2. P. 126–135.

16 Ибишев Х.С., Гусова З.Р., Черный А.А., Дзантиева Е.О., Коган М.И. Взаимосвязь дефицита тестостерона и эректильной дисфункции. *Поликлиника.* №2014. №5. С. 81–84.

17. Surampudi P.N., Wang C., Swerdloff R. Hypogonadism in the aging male diagnosis, potential Benefits, and risks of testosterone replacement therapy. Int. J. Endocrinol. 2012. ID 625434. 20 p.

18. Dhir R.R., Lin H.C., Canfield S.E., Wang R. Combination therapy for erectile dysfunction: an update review. Asian. J. Androl. 2011. Vol.13. P. 382–390.

19. Wu F.C., Tajar A., Beynon J.M. et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. P. 123–135.

20. Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory and practice / Y. Qiu et al. Amsterdam: Academic Press, 2019. 978 p.

21. Spets Holm A.C., Fredrikson M.G., Hammar M.L. Symptoms of testosterone deficiency in early middle aged men. Aging Male. 2012. Vol. 15. Suppl. 2. P. 78–84.

22. Hackett G., Cole N., Bhartia M. et al. Blast Study Group. The response to testosterone undecanoate in men with type 2 diabetes is dependent on achieving threshold serum levels (the BLAST study). Int. J. Clin. Pract. 2014. Vol. 68. Suppl. 2. P. 203–215.

23. Finkelstrein J.S., Lee H., Burnett-Bowie S.A. et al. Gonodal steroids and body composition, strength, and sexual tunction in men. N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. P. 1011–1022.

24. Shi M.D., Chao J.K., Ma M.C. et al. Factors Associated with Sex Hormones and Erectile Dysfunction in Male Taiwanese Participants with Obesity. J. Sex Med. 2014. Vol.11. Suppl. 1. P. 230–239.

25. Jain P., Radermarker A.W., Mcvary K.T. Testosterone supplementation for erectile dysfunction: results of meta-analysis. J. Urology. 2006. Vol. 164. P. 371–375.

26. Isidori A.M., Buvat J., Corona G. et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. Eur. Urol. 2014. Vol. 65. Suppl. 1. P. 99–112.

27. Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone: a vascular hormone in health and disease. J. Endocrinol. 2013. Vol.217. P. 47–71.

28. Ogbera O.A., Sonny C., Olufemi F., Wale A. Hypogonadism and subnormal total testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus. J. Coll. Physicians. Surg. Pak. 2011. Vol. 21. Suppl. 9. P. 517–521.

29. Brand J.S., van der Tweel I., Grobbee D.E. et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int. J. Epidemiol. 2011. Vol. 40. P. 189–207.

30. Giltay E.J., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J. et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. J. Sex Med. 2010. Vol. 7. P. 2572–2582.

31. Hackett G., Cole N., Bhartia M. et al. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. J. Sex Med. 2013. Vol. 10. P. 1612–1627.

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

ДОДАТКИ

Додаток А

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

Продовження додатку А

Перспективи удосконалення складу екстемпоральних мазей шляхом використання сучасних мазевих основ 430
Гавриленко В. Р., Зуйкіна Є. В.

Перспективи фармакогностичного вивчення сортів роду живокіст 431
Гонтова Т.М., Коптєва А.І.

Підбір допоміжних речовин для фітокомпозиції у формі гранул 433
Дубель Н.І., Митник Т.С.

Порівняльний аналіз асортименту лікарських засобів групи R01A, представлених на фармацевтичному ринку України 436
Федьків А.В., Петрушина М.В., Ноздріна А.А.

Пошук сполук, активних по відношенню до вірусу Sars-CoV-2 серед похідних 1-дифлуорометил-2-метил-1н-бензімідазолу 438
Циганков С.А, Крівошей В.В., Москаленко О.В.

Проблематика забезпечення належних комунікацій при проведенні багатоцентрових клінічних досліджень 440
Найчук А.А., Давішня Н.В.

Проблеми та перспективи створення назальних лікарських препаратів 441
Пімінов О.Ф., Домар Н.А., Якущенко В.А., Губченко Т.Д.

Результати визначення кількісного вмісту органічних кислот у мірабілісу ялапа квітках 446
Горяча Л. М.

Розробка збору для лікування нервозів та нервових станів 447
Шекальова А. І., Сагайдак-Нікітюк Р. В.

Розробка складу нового засобу на основі мелатоніну 448
Кустова С. П., Бойко М. О., Матвєєва Т. В.

Розробка склад сиропу із вмістом складного густого екстракту бронхолітичної дії *Пенежко М.А., Кухтенко О.С.* 451

Розробка складу та технології дієтичної добавки для корекції гормонального дісбалансу при клімактерічних порушеннях 453
Пашаєва Л.А., Манський О.А.

Розробка складу та технології дієтичної добавки зі стимулюючими андрогенними властивостями 454
Огнива Ю.Ю., Манський О.А.

Розробка та виробництво лікарських препаратів на основі аміодарону гідрохлориду *Адамян Д.А., Безрукавий Є.А.* 455

Розробка та виробництво лікарських препаратів на основі рибоксину для застосування у кардіології 457
Орзул Є.В., Плугіна Т.В., Безрукавий Є.А.

Продовження додатку А

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ДІЄТИЧНОЇ ДОБАВКИ ЗІ СТИМУЛЮЮЧИМИ АНДРОГЕННИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Огнива Ю.Ю., Манський О.А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

manscy@ukr.net

Вступ. Тестостерон – це головний чоловічий гормон, який впливає на зовнішній вигляд, репродуктивну функцію і самопочуття чоловіка. Але, вже починаючи з 30 років спостерігається зменшення продукування тестостерону. Дефіцит тестостерону тягне за

собою зниження статевої активності, відсутність зростання м'язової маси, випадіння волосся на грудях, голові, руках та ногах, збільшення грудних залоз (гінекомастія), посилене потовиділення, порушення процесів обміну речовин. З боку серця низький рівень гормонів проявляється аритмією, тахікардією, гарячими припливами, кардіалгією.

Гормональний дисбаланс може спричинити виникнення таких ускладнень, як цукровий діабет, хвороби серця та судин. Згодом посилюються стрибки артеріального тиску, що може призвести до інсульту. Тому проблема лікування та зменшення прояви симптомів під час дефіциту тестостерону є актуальною для сучасної медицини.

Проведені маркетингові дослідження показали, що близько 80% лікарських препаратів та дієтичних добавок є закордонного виробництва [1]. Таким чином, розширення асортименту вітчизняних виробників є актуальним завданням для практичної фармації.

Мета дослідження. Розробка складу та технології дієтичної добавки зі стимулюючими андрогенними властивостями.

Матеріали та об'єкти дослідження. При проведенні досліджень нами було використано фармакопейні методи дослідження.

Як оптимальна лікарська форма нами було обрано гранули.

В якості основної діючої речовини ми обрали якірців сланких екстракт сухий і порошок з насіння тикви звичайної.

Основні результати. Вихідна суміш мала недостатню плинність. Тому, було доцільним проведення попереднього вологого гранулювання. Для зменшення гігроскопічності додавали лактозу. Як зв'язувальну речовину використовували воду очищену. Сушіння отриманих гранул проводили на поличковій сушарці до кінцевої вологості 2%.

Висновки. Розроблено склад та технологію дієтичної добавки зі стимулюючими андрогенними властивостями.

Список літератури

Продовження додатку А

Міністерство охорони здоров'я України
Ministry of Health of Ukraine
Національний фармацевтичний університет
National University of Pharmacy
Кафедра заводської технології ліків
Industrial Technology of Drugs department
Кафедра технології ліків
Technology of Drugs department

СЕРТИФІКАТ
CERTIFICATE

№ 172

Цим засвідчується, що
This is to certify that

Огнива Ю.Ю.

брав(ла) участь у роботі VII Міжнародної науково-практичної Інтернет-конференції
participated in the VII International scientific and practical Internet conference

ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОЇ НАПРАВЛЕНОСТІ ДІЇ
TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF THE CREATION OF DRUGS OF DIFFERENT DIRECTIONS OF ACTION

24-25 листопада 2022 року, м. Харків
November 24-25, 2022, Kharkiv

Ректор НФаУ, проф. Алла КОТВІЦЬКА
Rector of NUPh, prof. Alla KOTVITSKA

Ф А 2.2.1-32-366

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

Юлії ОГНИВОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Обґрунтування складу дієтичної добавки андрогенної дії»

керівник кваліфікаційної роботи: Олекандр МАНСЬКИЙ, к. фарм. н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «14» жовтня 2022 року №227

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: якірців сланких екстракт сухий і порошок з насіння тикви звичайної., допоміжні речовини. склад, технологія та методи контролю якості гранул. 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 – 6, рисунків – 5.

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 _____ Юлія ОГНИВА

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Олександр МАНСЬКИЙ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 227

по Національному фармацевтичному університету

від 14 жовтня 2022 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти **5 курсу**, спеціальність – **226 Фармація**, **промислова фармація**, освітня програма – **Фармація** (для осіб, що мають ОКР«молодший спеціаліст» за напрямом «**Медицина**»), ступінь вищої освіти – **магістр**, термін навчання – **4 р. 6 міс., заочна** форма.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Огнива Юлія Юріївна	Обґрунтування складу дієтичної добавки андрогенної дії.	Justification of the composition of the dietary supplement with androgenic action	к.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів Манський О.А.	к.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків Криклива І.О.

Ректор **Алла КОТВІЦЬКА**

Вірно:

Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту **Наталія ЖИВОРА**

Ф А2.8-03-110

ВИСНОВОК

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

№ 110759 від «26» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Огнивої Юлії Юріївни, 5 курсу,

_____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Обґрунтування складу дієтичної добавки андрогенної дії / Justification of the composition of the dietary supplement with androgenic action», 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**

2%

6%

Ф А 2.2.1-32-353

ВІДГУК

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

Юлії ОГНИВОЇ

на тему: «Обґрунтування складу дієтичної добавки андрогенної дії»

Актуальність теми. Дефіцит тестостерону призводить до падіння статевої активності, відсутності зростання м'язової маси, випадіння волосся на грудях, голові, руках та ногах. З боку серця низький рівень гормонів проявляється аритмією, тахікардією, гарячими припливами, кардіалгією тощо.

Тому проблема лікування та зменшення прояви симптомів під час дефіциту тестостерону є актуальною.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Дослідили фізико-хімічні властивості і технологічні характеристики гранул, до складу яких входять якірців сланких екстракт сухий і порошок з насіння тикви звичайної, обґрунтовано вибір зволожувача та 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 Юлії ОГНИВОЇ 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.

Ф А 2.2.1-32-356

РЕЦЕНЗІЯ

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

Юлії ОГНИВОЇ

на тему: «Обґрунтування складу дієтичної добавки андрогенної дії»

Актуальність теми. Тестостерон – це головний чоловічий гормон, який впливає на зовнішній вигляд, репродуктивну функцію і самопочуття чоловіка. З віком продукування тестостерону знижується, що тягне за собою значне погіршення стану здоров'я, появі хронічних захворювань та знижує загальну якість життя.

Разом з тим, на сьогодні на фармацевтичному ринку України відсутні дієтичні добавки андрогенної дії. Тому тема кваліфікаційної роботи є актуальною.

Теоретичний рівень роботи. З метою розширення асортименту вітчизняних виробників провели дослідження, орієнтовані на виробництво препарату андрогенної дії та визначення технологічних параметрів.

Пропозиції автора по темі дослідження. Автором запропоновано склад гранул із вмістом якірців сланких екстракту сухого і порошку з насіння тикви звичайної та вивчено властивості грануляту.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на експериментальних даних і є логічними та послідовними.

Недоліки роботи. У роботі зустрічаються поодинокі невдалі вислови.

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

Рецензент _____ доц. Ірина КРИКЛИВА

«14» грудня 2023 р.

Ф А2.2.1-91-287

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. Січкар 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. Січкар 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: «Обґрунтування складу дієтичної добавки андрогенної дії»_____
здобувача вищої освіти випускного курсу Фс18(4,5з)мед-02а групи НФаУ 2023 року випуску _____Юлії ОГНИВОЇ_____
(ім'я, прізвище)
Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., доц. Олександр МАНСЬКИЙ_____
Рецензент_____к.фарм.н., доц. Ірина КРИКЛИВА_____

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти _5_ курсу Фс18(4,5з)мед-02а групи_____Юлії ОГНИВОЇ__
(ім'я, прізвище)
на тему:_____«Обґрунтування складу дієтичної добавки андрогенної дії»_____

Голова
завідувач кафедри,
доктор фарм. наук, проф. _____ Олександр КУХТЕНКО
(підпис)

Секретар
к. фарм. н., доцент _____ Антоніна СІЧКАР
(підпис)

Ф А2.2.1-32-042

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Юлія ОГНИВА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я
спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація
освітньою програмою Фармація
на тему: «Обґрунтування складу дієтичної добавки андрогенної дії»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Юлія ОГНИВА в процесі роботи провела літературний пошук щодо ринку препаратів андрогенної дії та розробки складу дієтичної добавки зі стимулюючими андрогенними властивостями. Обрані методи одержання грануляту. Здобувач вищої освіти Юлія ОГНИВА 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 Юлія ОГНИВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних препаратів

_____ Олександр КУХТЕНКО

«21» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«07» лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Володимир ЯКОВЕНКО /