

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра заводской технологии лекарств**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

по теме: «РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГРАНУЛ СОРБЦИОННОГО ДЕЙСТВИЯ»

Выполнил: соискатель высшего образования группы
Фм18(4,10д)і-04

специальности: 226 Фармация, промышленная фарма-
ция образовательной программы Фармация

Редуан ШЕРКАУИ

Руководитель: заведующая кафедры заводской
технологии лекарств, д.фарм.н., профессор

Елена РУБАН

Рецензент: заведующий кафедры технологий фарма-
цевтических препаратов, д.фарм.н., профессор

Александр КУХТЕНКО

АННОТАЦИЯ

Квалификационная работа содержит 44 страницы, 7 таблиц, 3 рисунка, список литературы из 32 наименований.

С целью создания гранул с сорбционной активностью в качестве активных фармацевтических ингредиентов были выбраны уголь активированный древесный, уголь кокосовый, эламин. На основании проведенных физико-химических и технологических исследований подобран рациональный состав лекарственной формы и предложено технологию получения гранул в первичной упаковке соше.

Ключевые слова: энтеросорбент, уголь кокосовый, эламин, гранулы.

ANNOTATION

The qualifying work contains 44 pages, 7 tables, 3 drawings, a bibliography of 32 titles.

In order to create granules with sorption activity, activated charcoal, coconut charcoal, and elamine were chosen as active pharmaceutical ingredients. On the basis of the physicochemical and technological studies carried out, a rational composition of the dosage form was selected and a technology was proposed for obtaining granules in the primary packaging of the juice.

Key words: enterosorbent, coconut charcoal, elamine, granules.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
Раздел 1. АКТУАЛЬНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ КАРБОНОВЫХ СОРБЕНТОВ	9
1.1. Понятие энтеросорбция и актуальность ее применения в современной медицине	9
1.2 1.1. Классификация сорбентам и требования, предъявляемые к ним как к лекарственным веществам	11
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1	15
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	16
Раздел 2. ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА СОРБЦИОННОГО ДЕЙСТВИЯ В ФОРМЕ ГРАНУЛ НА ОСНОВЕ КОМБИНАЦИИ УГОЛЬНЫХ СОРБЕНТОВ И ЭЛАМИНА	16
2.1. Анализ фармацевтического рынка препаратов сорбционного действия в Украине	16
2.2. Перспектива разработки комбинированного препарата на основе угля активированного и эламина	26
2.3. Объекты и методы исследований	30
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2	31
Раздел 3. ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА СРЕДСТВА СОРБЦИОННОГО ДЕЙСТВИЯ В ФОРМЕ ГРАНУЛ	33
3.1. Изучение физико-химических и технологических свойств исходного сырья	33

3.2.	3.2. Разработка технологии получения сорбционного препарата в форме дозированного порошка для перорального приема	34
3.3.	Разработка состава и технологии получения сорбционного препарата с использованием влажного гранулирования.	36
3.4.	Изучение параметров сушки гранул	39
3.5.	Изучение гигроскопичности готового продукта	40
3.6.	Технология получения гранул	42
	ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3	43
	ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	44
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	45

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АФИ – активный фармацевтический ингредиент

БАВ – биологически активное вещество

БАД – биологически активная добавка

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГФУ – Государственная фармакопея Украины

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЛФ – лекарственная форма

НД – нормативная документация

ПВП - поливинилпирролидон

УЕО – угол естественного откоса

Э. - энтеросорбенты

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Опасность отравления организма токсичными веществами и их метаболитами – важная проблема медицины во всем мире. Интенсивность деградации окружающей среды, экологическое загрязнение, усугубление социально обусловленных стрессорных факторов привели к массовому ухудшению здоровья населения. Непрерывный рост поступления токсинов через загрязненную воду, воздух и продукты питания приводит к возникновению экзогенной интоксикации и нарушения физиологических процессов организма. Адаптационные системы беззащитны перед воздействием негативных факторов техносферы: снижается их реактивность, растет количество соматических заболеваний, истощаются системы детоксикации, и, как следствие, возникают эндоэкологические проблемы: инфекционно-воспалительный процесс любого органа становится источником токсинов, накопление которых в тканях и биологических жидкостях организма приводит к развитию эндогенной интоксикации.

Одним из методов удаления патогенных микроорганизмов, их токсинов, эндотоксинов и радионуклидов из организма является их адсорбция на специальных сорбентах. Энтеросорбенты (Э.) являются обязательной частью эфферентной терапии, суть которой состоит в избирательном извлечении токсических веществ при контакте жидких сред организма (кровь, плазма, лимфа, желудочный сок, химус) с сорбентами - синтетическими или природными соединениями различной структуры, связывающие экзо- и эндогенные токсины путем адсорбции, абсорбции, ионного обмена или образования комплексов. Работа по поиску новых и эффективных материалов и веществ для использования в качестве сорбентов для повышения эффективности лечения большого числа заболеваний на сегодняшний день является актуальной и необходимой.

Цель и задания исследования. Целью представленной работы является разработка состава и технологии гранул с сорбционной активностью для применения в комплексном лечении заболеваний, сопровождающихся

интоксикацией организма. Для реализации поставленной цели необходимо решить следующие основные задачи:

- систематизировать литературные данные о применении сорбентов в мире и Украине и проанализировать перспективы разработки нового препарата в оптимальной лекарственной форме;
- проанализировать и обобщить современное состояние отечественного фармацевтического рынка Э. на основе натуральных компонентов;
- рассмотреть лекарственные формы препаратов Э. и проанализировать перспективу разработки комбинированного Э. на основе натуральных АФИ;
- провести технологические исследования исходного сырья угля активированного древесного, угля активированного кокосового, эламина и смесей на их основе для получения оптимального состава гранул;
- экспериментально обосновать состав и технологию Э. в гранулах;
- подобрать оптимальную упаковку и изучить стабильность разработанного лекарственного средства;
- предложить технологическую схему получения Э. на основе комбинации исследуемых АФИ природного происхождения.

Объект исследования – гранулы; АФИ: уголь древесный активированный, уголь кокосовый активированный, эламин; вспомогательные вещества: поливинилпирролидон (ПВП), Na-КМЦ, вода очищенная.

Предмет исследования. Выбор рациональных АФИ для создания препарата с сорбционной активностью, проведение необходимых физико-химических и технологических исследований, обоснование технологии получения гранул.

Методы исследования. В квалификационной работе исследования проводились по следующим свойствам: технологические (содержание влаги; однородность массы, фракционный состав, текучесть, угол естественного укоса, насыпная плотность), физико-химические (сорбционная способность).

Апробация результатов исследования и публикации. Результаты проведенных исследований обсуждались на X Международной научно-практической конференции «Современные достижения фармацевтической технологии» (10-11 мая 2023 года, г. Харьков).

Структура и объем квалификационной работы. Работа изложена на 44 страницах основного текста и состоит из введения, трех разделов и списка использованных литературных источников. Работа иллюстрирована 7 таблицами, 2 рисунками и 1 технологической схемой.

РАЗДЕЛ 1

АКТУАЛЬНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ КАРБОНОВЫХ СОРБЕНТОВ

1.2. Понятие энтеросорбция и актуальность ее применения в современной медицине

Рациональная идея «удаления из организма лишнего» долгое время считалась теоретической основой медицины начиная в древних времен. Сорбционные методы как часть общего направления – эфферентной медицины (от лат. *effero* – выношу, вывожу) – известны издавна. Во время Гиппократ в качестве медицинского сорбента использовали древесный уголь: его наносили на раны и язвы для поглощения неприятного запаха и быстрого заживления и употребляли при отравлениях и уремии [1,2]. В древнем Египте древесный уголь также являлся известным лечебным средством [3]. Гален и Авиценна давали высокую оценку целебным свойствам глины – распространенного природного сорбента [4]. Наши предки, восточные славяне, для лечения различных отравлений и токсичных состояний использовали древесную золу, березовый уголь и другие природные вещества [5]. По свидетельству французского военного инженера Боплана, запорожские казаки накладывали на раны землю (содержит глину, алюмосиликаты, гуминовые вещества) [5].

Активное развитие современной сорбционной терапии началось в 60-х годах 21 столетия, когда греческий врач Гиппократ Ятцидис в поисках замены гемодиализа (в клинике, где он работал, не хватало аппаратов «искусственной почки») применил гемокарбоперфузию – пропускание крови через слой активированного угля. Параллельно с сеансами гемосорбции проводилась энтеросорбция углем, что значительно повышало эффективность лечения [1,5]. Кроме угля, были испытаны и другие сорбенты: в частности, выяснилось, что камедь плодов рожкового дерева (линейный полисахарид) поглощает из

диализата мочевины, креатинин, мочевую кислоту, аммиак, фосфат, ионы хлора и натрия [1,5].

С 80-х годов XX ст. начался новый этап в развитии сорбционной терапии, связанный с изучением микросферических сорбентов на основе синтетического активированного угля, предложенного для метода гемосорбции, а затем и для энтеросорбции [1,2,6]. Огромный толчок для разработки и внедрения медицинских сорбентов дала Чернобыльская катастрофа, когда остро встала проблема удаления из организма радионуклидов. До конца 80-х – середины 90-х годов были введены в клиническую практику разнообразные модификации активированного угля (СУГС, СКН, СКТ, ИКИ), энтеросорбенты на основе высокодисперсного диоксида кремния (Полисорб МП, Силикс) [5,7], гидрогель метилкремниевой кислоты (Энтеросгель) [8], волокнистая форма гидролизованной целлюлозы (Полифепан) [5].

В настоящее время сорбционные методы лечения разделились на три направления:

- энтеросорбцию;
- гемосорбцию;
- аппликационную сорбцию [8].

На данный момент определились сферы, в которых сорбционные методы стали неотъемлемой частью комплекса терапевтических мер, то есть вошли в стандарты лечения. Если ранее сорбенты традиционно применялись для экстракорпоральной детоксикации организма и лечения диспепсических состояний и диарей, то в современной медицине показания к применению значительно расширились: клиническая аллергология, иммунология, гнойная и неотложная хирургия, диетология, диетотерапия, инфекционные заболевания, спортивная медицина и др. [8,9]. Следует заметить, что показания к гемосорбции, с которой началось развитие современной медицины сорбентов, в настоящее время значительно сократились, поскольку предпочтение отдается менее травматическому методу энтеросорбции. Единственным абсолютным показанием для гемосорбции остаются острые отравления (снотворными,

хлорорганическими и фосфорорганическими соединениями, алкалоидами, тяжелыми металлами, салицилатами и т.п.), а также отдельные инфекционные болезни, абстинентный синдром, маниакальные и депрессивные состояния психиатрии [10].

В связи с загрязнением окружающей среды, усилением негативного влияния на организм малоподвижного образа жизни и несбалансированного питания обозначилась тенденция к применению сорбционных методов не только с лечебной, но и с оздоровительно-профилактической целью. Следует упомянуть о биологически активных диетических добавках, в механизме действия которых есть сорбционная составляющая. В развитых странах приобрела официальный статус концепция введения диет, обогащенных непереваживаемыми полисахаридами, и употребление пищевых примесей (микросталлической целлюлозы, пектинов, хитина, отрубей, камедей и т.д.), в основном с целью инактивации желчных кислот [11].

На данном этапе развития медицины энтеросорбция используется очень активно. Энтеросорбция – метод лечения, заключающийся в пероральном применении значительных доз специально подобранных избирателей (энтеросорбентов) и направленный на связывание присутствующих в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) экзогенных и эндогенных токсинов, ксенобиотиков, шлаков и патогенных микроорганизмов. В качестве разновидности энтеросорбции рассматривают детоксикацию кишечника путем введения через зонд суспензий сорбентов в раннем послеоперационном периоде в абдоминальной хирургии [9]. В настоящее время энтеросорбция является одним из ключевых методов эфферентной медицины и входит в комплексную терапию многих заболеваний и включена в протоколы лечения МОЗ Украины [10].

1.3. Классификация сорбентов и требования, предъявляемые к ним как к лекарственным веществам

Для классификации энтеросорбентов предложены разные подходы. В области физикохимии сорбционных явлений специалисты используют

разделение сорбционных материалов на три морфологических типа. Это разделение можно рассматривать как часть более общей, адаптированной к потребностям биомедицины, физико-химической классификации, согласно которой медицинские сорбенты различают по следующим признакам:

По структуре:

- непористые высокодисперсные порошки с большой удельной поверхностью (силикс, атоксил);
- ячеистые сорбенты, в том числе: а) содержащие поверхностные поры (углеродные сорбенты); б) сорбенты со структурой пористой глобулярной матрицы (энтерогель); в) «каркасные» сорбенты (цеолиты);
- слоистые сорбенты (естественные глинистые минералы);
- волокна с незначительной удельной поверхностью (полифепан, пищевые волокна) [8-12].

По природе поверхности (главный критерий – смачиваемость поверхности водой):

- гидрофильные, имеющие сродство к воде благодаря поверхностным кислородсодержащим группам: гидроксильной, карбонильной, карбоксильной и т.п. (высокогидрофильным сорбентам принадлежит силикс);
- гидрофобные, характеризующиеся сродством к органическим средам за счет расположенных на поверхности органических групп ($-CH_3$, $-C_2H_5$ и т.п.); гидрофобным является неокисленный уголь;
- гидрофильно-гидрофобные, поверхность которых сформирована кислородсодержащими группами и органическими радикалами; например, на поверхности Энтеросгеля примерно в равном соотношении представлены гидроксильные и метильные группы [8-12].

По механизму связывания веществ:

- адсорбенты;
- абсорбенты;
- ионообменные материалы;

□ комплексообразователи (условно можно отнести к сорбентам) [8-12].

Некоторые специалисты, в частности, В.Г. Николаев, различающий еще один механизм, по которому энтеросорбенты связывают токсические вещества, – это соосаждение в геле. Считается, что именно таким механизмом энтеросгель поглощает высокомолекулярные соединения, в том числе альбумин, иммуноглобулины, бактериальные эндотоксины [8-12].

В зависимости от того, каким набором характеристик обладает препарат, выявляются его терапевтические свойства как энтеросорбент.

Одной из классификаций сорбентов является разделение по физико-химическому (фармацевтическому) принципу. Согласно смешанному, физико-химическому (фармацевтическому) принципу (М.А. Беляков [12]) энтеросорбенты классифицируют:

➤ По лекарственной форме и физическим свойствам – гранулы, порошки, таблетки, пасты, гели, суспензии, коллоиды, инкапсулированные материалы, пищевые добавки, волокна. Аппликационные сорбенты применяют в виде повязок, салфеток и т.п.

➤ По химической структуре – активированные угли, силикагели, цеолиты, алюмогели, оксидные и другие неорганические сорбенты, пищевые волокна, органоминеральные и композиционные сорбенты.

➤ По механизмам сорбции – адсорбенты, абсорбенты, ионообменные материалы, сорбенты-комплексообразователи, сорбенты с каталитическими свойствами.

➤ По селективности - неселективные, селективные моно-, би- и полифункциональные сорбенты.

Сотрудники Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины считают наиболее приемлемой для энтеросорбентов химическую классификацию [10-12]:

- Углеродные энтеросорбенты I–IV поколений;

- Энтеросорбенты на основе природных и синтетических смол, синтетических полимеров и липидов, не поддающихся перевариванию;
- Кремнийсодержащие энтеросорбенты, в том числе кремнийорганические, аэросилы и глины.
- Природные органические энтеросорбенты на основе пищевых волокон, гидролизного лигнина, хитина, пектинов и альгинатов.
- Комбинированные энтеросорбенты, в состав которых входят два и более типа упомянутых энтеросорбентов [3,10].

Также в разных работах рассматриваются упоминаются и другие подходы к классификации энтеросорбентов: по типу субстанции; по структурно-сорбционным характеристикам; по консистенции; по химической природе поверхности; по лекарственной форме; по химической структуре; по механизму адсорбции; в зависимости от селективности; по типу регистрации (лекарственные средства – диетические добавки); по хронологии создания для химически однотипных препаратов (первое, второе, третье и т.д. поколение) [3,5].

С точки зрения разделения сорбентов по химическому составу наиболее приемлемой является и понятной классификация Геращенко И. И., в которой разделяют:

- углеродные сорбенты, полученные из натурального или синтетического сырья;
- природные и синтетические алюмосиликаты, глинистые минералы;
- синтетические кремнийсодержащие сорбенты (органосилоксаны, аэросилы);
- сорбенты на основе биополимеров, в том числе природные органические волокна («пищевые волокна») – полисахариды, полифенолы и т.п.;
- синтетические органические полимеры (ПВП, холестирамин и т.п.);
- комбинированные препараты [13].

Требования к энтеросорбентам, как и к лекарственным средствам в целом, можно объединить критериями эффективности и безопасности. С точки

зрения эффективности идеальный энтеросорбент должен характеризоваться [13,14]:

- высокой сорбционной емкостью по отношению к удаляемым веществам (напр., силикс в эксперименте связывает от 300 до 700 мг/г белка);
- отсутствием десорбции токсикантов в условиях конкурентной сорбции с другими веществами и изменением рН среды (напр., в процессе прохождения через ЖКТ);
- желательна селективность сорбции (напр., силикс в основном сорбирует белки, холестирамин – комплексы холестерина с желчными кислотами).

В аспекте безопасности энтеросорбент должен обладать следующими свойствами [8,13,14]:

- безопасность - в процессе прохождения через ЖКТ не должны разрушаться или выделять примеси, способные всасываться и оказывать системное действие;
- биологическая совместимость - отсутствие механического, химического и других видов неблагоприятного воздействия на слизистую оболочку, а также на процессы секреции и биоценоз микрофлоры ЖКТ; не повреждающее действие на зону анастомоза в случае операционного введения сорбента;
- эвакуация без усиления процессов, вызывающих диспепсические нарушения и атонию кишечника;
- для неселективных сорбентов должна быть минимизирована возможность утраты организмом полезных компонентов.
- для энтеросорбента желательна удобная фармацевтическая форма, что позволяет его длительное применение и не имеет отрицательных органолептических свойств (существенно для применения у детей) [].

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1

1. Применения энтеросорбентов является актуальным и продолжает активно развиваться в различных областях современной медицины, расширяя список заболеваний для применения препаратов сорбционного действия.

2. Существует множество классификаций энтеросорбентов, но в основу фармацевтической классификации положено химическая природа сорбирующих веществ.

3. К энтеросорбентам как к лекарственным средствам предъявляются ряд требований, которые в целом, можно объединить критериями эффективности, безопасности и селективности действия.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

РАЗДЕЛ 2

ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА СОРБЦИОННОГО ДЕЙСТВИЯ В ФОРМЕ ГРАНУЛ НА ОСНОВЕ КОМБИНАЦИИ УГОЛЬНЫХ СОРБЕНТОВ И ЭЛАМИНА

2.1. Анализ фармацевтического рынка препаратов сорбционного действия в Украине

Лечебный эффект энтеросорбентов реализуется благодаря прямому и опосредованному действию. Прямое действие сорбентов заключается в сорбции ядов, ксенобиотиков и эндогенных токсичных продуктов; биологически активных веществ — нейропептидов, простагландинов, серотонина, гистамина и т.п.; патогенных бактерий и бактериальных токсинов; связывании газов; раздражении рецепторных участков желудочно-кишечного тракта. Опосредованное действие энтеросорбентов проявляется в ослаблении токсико-аллергических реакций; профилактике соматогенной стадии экзотоксикоза; снижении метаболической нагрузки на органы экскреции и детоксикации; коррекции обменных процессов и иммунного статуса; улучшение гуморальной среды, устранение дисбаланса биологически активных веществ; восстановлении целостности и проницаемости слизистых; устранении метеоризма и улучшении кровоснабжения и стимуляции моторики кишечника [12,14].

Сегодня спектр используемых препаратов, обладающих сорбционным действием, достаточно велик. Если рассматривать ассортимент сорбентов, которые наиболее часто используются в Европе и Украине, то их можно условно разделить на несколько групп по признакам, приведенным в таблице 2.1 [10,13]:

Таблица 2.1

Группы сорбентов, используемые в Европе и Украине

Классификация	Классификационная подгруппа	Пример препарата
Тип субстанции	на основе углерода (уголь активированный)	уголь активированный СКН («Лесіва», Чехия), Карболонг® (Украинский консорциум «Экосорб», Украина), Сорбекс® («Валартин Фарма», Украинский консорциум «Экосорб», Украина), Сорбекс® Дуо, Сорбекс® Ультра («Валартин Фарма», Украина), Микросорб-П («Сорбент ВНТК», Россия), Сорбовит-К («МеДетокс», Украина), Белосорб-П («Аркуб Метра УП», Республика Беларусь), Карболайн, Карболен, Карбедон, Панзисорб, Энсорал, Энсорал-С, Ультрасорб («Фарм-Холдинг», Украина) и другие.
	на основе алюмосиликатов, глиноземов, природных минералов	Смекта® («Beaufour Ipsen International», Франция), Неосмектин («Фармстандарт-Лексредства», Россия), Каопектат («UPJOHN», США), каолин, белая глина, атапульгит, алюминия гидроксид, Алмагель («Balkanpharma-Troyan AD», Болгария), Гастал (LTD «PLIVA

		Сroatia», Хорватия), Сукральфат (Вентер) («KRKA», Словения), Силикагель, Цео-лет, ноолит
	на основе кремния	Атоксил («Орис Фарм», Украина), Энтеросгель, Сорблонг™, Лакто-БиоЭнтеросгель («Экологоохранная фирма «Креома-Фарм», Украина), Силикс («Биофарма», Украина), Метроксан («Sanofi Winthrop Industrie», Франция), Полисорб МП («Джанкойско-Сивашский ДЭЗ», Украина; Полисорб МП», Россия), Полисорб Плюс («Полисорб», Россия), Силард П
	на основе ПВП	Энтеродез (Красфарма, Россия), Энтеросорб (Ай Си Эн Октябрь, Россия)
	основе лигнина	Фильтрум, Лигносорб, Полифепан ("Сайнтек", Россия), Лиферан ("Экосфера", Россия)
	на основе целлюлозы	микрористаллическая целлюлоза, карбюлоза
	на основе хитина	ХИТИН, ХИТОЗАН
	на основе бурых морских водорослей	Альгисорб («Биотехнология», Россия); на основе анионообменных смол — Kayexalate («Sanofi Aventis», Франция), Холестирамин

		(«Pharma-science Inc.», Канада)
	на основе природных пищевых волокон	отруби злаковых, целлюлоза, альгинаты (Детоксал («Востокфарм НПФ», Россия), пектины (Полисорбовит®50, Полисорбовит®95 («Востокфарм НПФ», Россия)), клетчатка и т.п.
	на основе торфа	Сиал-С и большинство зарубежных энтеросорбентов, незарегистрированных в Украине
Форма выпуска	гранулы	СКН, АДБ, СКТ-АВЧ, белосорб-гранулы)
	порошки	(Смекта («Beaufour Ipsen International», Франция), Неосмектин («Фармстандарт-Лексредства», Россия), Энтеросорб («Ай Си Эн Октябрь», Россия), хитин, каолин, Карболен и др.)
	таблетки	(Фильтрум-СТИ («СТИ-МЕДСОРБ», Россия), Карболен, активированноеуголь)
	болюсы	Белосорб, Карболайн, Панзисорб, Энсорал, Энсорал-С, Карбедон)

	гели	Энтеросгель, «Экологоохранная фирма Креома-Фарм», Украина
	коллоиды	Энтеродез, «Мосхимфарм- препараты» Россия), Полифепан («Эко-сфера», Россия)
	жидкости (абсорбенты)	альбумин; инкапсулированные лекарственные формы (СорблонгТМ, «Экологоохранная фирма Креома-Фарм», Украина)
	драже	Белосорб)
	диетические добавки	пектины, микрокристаллическая целлюлоза, хитин, хитозан).

Следует отметить, что во всем мире очень большой процент сорбционных препаратов не регистрируется как лекарственные средства и реализуется через интернет магазины, как диетические добавки. Например, препараты на основе пектинов, микрокристаллической целлюлозы, хитина, хитозана, альгиновой кислоты и др. [10].

В результате изучения ассортимента существующих на отечественном фармацевтическом рынке энтеросорбентов было установлено, что ассортимент в основном представлен производными угля активированного и кремний-содержащих веществ. Сравнительная характеристика современных сорбентов, которые представлены в аптечных сетях в Украине приведена в табл. 2.2. [15,16].

Все комплексные препараты, как правило, содержат в своем составе одно действующее сорбирующее вещество. Несколько позиций содержит в составе уголь кокосовый, который обладает большой сорбционной способностью. Также мы отметили отсутствие в аптечном сегменте препаратов на основе

альгиновой кислоты и ее производных, которые становятся очень популярными в данный момент за рубежом [17].

Таблица 2.2

Ассортимент аптечного сегмента сорбентов в Украине

Торговое международное названия препарата	Действующее вещество и форма выпуска	Рекомендуемая дозировка	Производитель
Уголь активированный* Medicinal charcoal	уголь активированный, таблетки по 0,250 г №10	1 таблетка на 10 кг массы тела 3-4 раза в сутки	Борщаговский химико-фармацевтический завод, Украина, Валартин Фарма, Украина и др.
Карбосорб 250 мг, 320 мг Medicinal charcoal	уголь активированный, таблетки по 0,25 г или 0,32 г №20	2–4 таблетки по 320 мг, 3–6 таблеток по 250 мг 3–4 раза в сутки	«Имуна Фарм.», Словацкая Республика
Карболонг* Medicinal charcoal	уголь активированный косточковый, порошок для перорального применения по 5 г в пакетах №30	1–2 пакета (5–10 г) 3 раза в сутки, разовую дозу развести в 100 мл воды	Украинский консорциум «Экосорб», Украина
Ультрасорб*Comb drug	уголь активированный, диспергированный и	0,5–1 г 2–3 раза в сутки, разовую	«Фарм-Холдинг», Украина

	модифицированный + палигорскит, порошок 0,5 г, 1,0 г, 2,0 г в пакетах	дозу развести в 50 мл воды	
Сорбекс®* Medicinal charcoal	уголь активирован из скорлупы кокосового ореха, капсулы по 0,25 г №10, №20, №200	2–6 (1,5–3 г) капс. 3 раза в сутки	«Валартин Фарма», Украинский консорциум «Экосорб», Украина
Сорбекс® Ультра**	высокодисперсный активированный уголь из скорлупы кокосового ореха, капсулы по 0,33 г №12	1 капсула 2-3 раза в сутки	«Валартин Фарма», Украина
Сорбекс® Дуо**	уголь активированное из скорлупы кокосового ореха + экстракт расторопши пятнистой, капсулы по 0,27 г №20	2–3 капсулы 2–3 раза в сутки	«Валартин Фарма», Украина
Смекта®* Diosmectite	алюминиево-магнийевый силикат природного происхождения, порошок по 3 г в пакетах №10, №30	1 ком. 3–4 раза в сутки, разовую дозу развести в 50 мл воды	«Beaufour Ipsen Industrie», Франция

Энтеросгель Моно	гидрогель метилкремниевой кислоты, паста для перорального применения по 45 г, 135 г, 270 г, 405 г	15 г 3 раза в сутки	«Экологоохранная фирма Креомафарм», Украина
СорболонгТМ*	гидрогель метилкремниевой кислоты (Энтеросгель) + Инулин, капсулы по 0,35 г №10	1–2 капсулы 2–3 раза в сутки за 10–15 мин. до приема пищи	«Экологоохранная фирма Креомафарм», Украина
ЛактоБиоЭнтерос-гель**	гидрогель метилкремниевой-кислоты (Энтеросгель) + лактулоза банка полиэтиленовая по 135 г, 270 г, пакеты-саше по 15 г	1–2 саше (15–30 г) 2–3 раза в сутки за 10–15 мин. до приема пищи	«Экологоохранная фирма Креомафарм», Украина
Гентаксон Comb drug	полиметилсилоксан + гентамицин-сульфат + цинк с триптофаном, порошок по 2 г, 5 г и 10 г во флаконах	применяют местно (аппликации)	«Борщаговский химико-фармацевтический завод», Украина
Силикс Субсил	диоксид кремния, порошок для	12 г, разделить на 3–4 приема в	«Биофарма, Украина

	оральной суспензии по 1 г в стеках или 2 г в пакетах №24; порошок для оральной суспензии по 12 г в бутылках №1	сутки, разовую дозу развести в 200 мл. воды	
Полисорб МП* Моно	диоксид кремния, порошок для приготовления суспензии по 12 г в бутылках №1, пакетик 3 г (№1, №10), ПЭТ-банка 12 ч, 25г, 50 г	12–24 г, разделить на 3–4 приема в сутки, разовую дозу развести в 50–100 мл воды	Джанкойско-Сивашский ДЭЗ», Украина; «Полисорб», Россия
Белый уголь	диоксид кремния высокодисперсный + микрокристаллическая целлюлоза, порошок для приготовления суспензии 12 г в бутылках №1, таблетки 0,21 г №10, №24	суспензия: во флакон добавить воды до 250 мл, по 2 мерных колпачка (50 мг) 3–4 в сутки, таблетки: 3–4 таблетки (1,9–3,4 г) 3–4 раза в сутки	«ОмниФарма Киев», Украина
Атоксил Моно	диоксид кремния высокодисперсный, порошок по 10 г во флаконах	1–2 саше (2–4 г) 3–4 раза в сутки, разовую дозу	«Орисил-Фарм», Украина

	№1, по 2 г в пакетах-саше №20	развести в 50–100 мл воды	
Элиминальгель	кремния диоксид высокодисперсный 1,6 г + лактулоза 0,4 г + аскорбиновая кислота 0,01 г, стик-пакеты по 20 г геля, 10 или 20 стиков в упаковке	1 стик-пакет 3 раза в сутки, рекомендуется за-просы стаканом воды	«Орисил-Фарм», Украина

2.2. Перспектива разработки комбинированного препарата на основе угля активированного и эламина

Энтеросорбенты заняли должное место в арсенале современных лекарственных средств. Направление сорбционной терапии динамично развивается, а фармацевтический рынок ежегодно пополняется новыми препаратами сорбционного действия.

В Украине в последние годы доля энтеросорбентов в общем объеме розничного рынка лекарственных средств и биологически активных добавок стабильно составляет около 3,0% (в натуральном измерении). В группе энтеросорбентов первое место традиционно закреплено за препаратами активированного угля (около 90% продаж в натуральном измерении и 1/3 – в денежном) благодаря своим мощным сорбционным свойствам и относительно низкой стоимости [12].

Уголь активированный является широко известным лекарственным средством с богатой историей, которая началась в 18 веке, когда впервые было предложено использовать древесный уголь для сорбционной очистки спирта и питьевой воды. После открытия процесса активирования, угля нашло широкое применение, в том числе в медицине. В настоящее время препараты угля

активированы в различных формах получили широкое распространение: в Украине это Карболонг (Экосорб, г. Киев), Сорбекс (Универсальное агентство «Про-Фарма», г. Киев), Карболайн (Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины) и т.д. Таблетки активированного угля являются обязательным средством для лечения бытовых и пищевых отравлений [13].

По физико-химической структуре активированный уголь - это пористый материал, производимый из древесного угля, кокса из каменного угля или нефти, скорлупы кокосовых орехов и других углеродосодержащих материалов. Его пористая структура обеспечивает очень большую поверхность на единицу массы (от 500 до 2200 м²), что делает его очень эффективным в адсорбции различных веществ, благодаря чему он используется в медицине для борьбы с отравлениями путём приёма таблеток из угля внутрь и в производстве фильтров для воздуха [18,19].

Определяющее влияние на структуру пор активированных углей оказывают исходные материалы для их получения. Активированные угли на основе скорлупы кокосов характеризуются большей долей микропор (пор диаметром до 2 нм), на основе каменного угля — большей долей мезопор (2—50 нм). Большая доля макропор (более 50 нм) характерна для активированных углей на основе древесины. Микропоры особенно хорошо подходят для адсорбции молекул небольшого размера, а мезо поры — для адсорбции более крупных органических молекул [18-20].

Уголь активированный как АФИ, стандарты его качества и методики испытания приведены в большинстве фармакопей мира. Ключевой характеристикой качества этого вещества является адсорбционная активность, для определения которой предложены разные подходы. Например, в Фармакопее США (USP-30), адсорбционную активность угля активированного определяют по поглощению метиленового синего, также в Государственной фармакопее Украины (ГФУ) и Британской фармакопее (BP, 2009) предложен тест с

феназоном (антипирином), остаточную концентрацию которого в растворе определяют броматометрически [21,22, 23,24].

Активированный уголь, который применяется в медицине изготавливают в форме порошка, гранул и таблеток. Более удобной формой для применения пациентами являются таблетки. Для их изготовления, основном, используют уголь древесный. Однако основным его технологическим недостатком является высокое пылеобразование [25].

Одним из видов активированного угля является кокосовый уголь, который получают из специальных сортов кокосовой скорлупы. Кокосовый уголь выпускается в форме гранул и отличается высокой твердостью, стойкостью к стиранию, низким пылеобразованием, возможностью неоднократной регенерации, что увеличивает экономичность его применения промышленностью. Кроме того, источник получения этого угля быстро и постоянно восстанавливается, что важно с экологической точки зрения. Сочетание микро- и мезо пор в кокосовом угле делает его более эффективным при адсорбции молекул небольших размеров [25,26].

Кроме угольных сорбентов последнее время за рубежом увеличилась частота использования БАД на основе производных водорослей. Примером продукта с сорбционной активностью является эламин. Это натуральная лечебно-профилактическая йодирующая радиозащитная добавка, которую получают из бурой морской водоросли – ламинарии. Эламин - эффективное средство очистки организма от токсического влияния радионуклидов и эндогенных токсинов. По содержанию йода эламин значительно превышает другие продукты растительного и животного происхождения. В эламине йод находится в органично-связанном виде, а также содержатся БАВ, которые способствуют его усвоению в организме человека. Эламин содержит альгинаты – уникальные и безопасные природные сорбенты, связывающие радионуклиды и тяжелые металлы. По химической природе это полисахариды, молекулы которых построены из остатков мануроновой и гилуроновой кислот. Соотношение между

мономерами изменяется в широких пределах и зависит от источника получения [17,26].

Альгинаты сорбируют и деактивируют циркулирующие в крови иммунные комплексы - конгломераты состоящие из антигена (белкового участка микробной стенки чужеродного агента) и иммуноглобулина (антитело). Если в крови образуется чрезмерное количество таких комплексов, то организм не успевает от них очищаться, и в результате они повреждают сосудистую стенку мелких кровеносных сосудов практически во всех органах, вызывая воспалительную реакцию. Альгинаты способны связывать эти комплексы, которые стимулируют острую аллергическую и воспалительную реакцию [17].

Анализ ассортимента сорбентов, представленных в аптеках Украины показал, что преобладают лекарственные препараты на основе одного вида сорбента. Если рассматривать диетические добавки, продаваемые в сети интернет, то есть серия отечественных средств Карбоактив компании Фармаком, в которых к сорбенту добавлены различные растительные компоненты в виде экстрактов: ромашка, прополис, куркума, календула и т.д. Составы серии Карбоактив в зависимости от вида растительного компонента дополнительно к сорбирующим свойствам добавляют позитивное влияние на функциональные системы организма. Если рассматривать эламин не только как сорбент, но и пищевой продукт, то следует отметить, что кроме альгинатов эламин содержит сбалансированный комплекс микро- и макроэлементов в органически связанном виде. По содержанию кальция, магния, железа и ряда других элементов эламин значительно превышает многие продукты питания. В ГУ «Научный центр радиационной медицины АМН Украины» проведены исследования по изучению влияния Эламина на динамику накопления радиоактивного ^{137}Cs и ^{85}Sr в организме лабораторных животных, на гормональный статус и биохимические показатели крови [26]. Результаты показали, что Эламин положительно влияет на кинетику обмена радионуклидов в организме и способствует снижению их накопления (цезия – на 28,8 %, стронция – на 26 %) в течение одного месяца наблюдения. Эти пищевые свойства эламина позволяют ввести

его в состав препарата сорбционного действия для расширения показаний к применению [13,26].

2.3. Объекты и методы исследований

Основными компонентами для лекарственного препарата, который разрабатывается были выбраны АФИ природного происхождения:

❖ Уголь активированный (ГОСТ 445374) – тонкодисперсный черный порошок без запаха и вкуса, почти не растворимый в каких-либо растворителях, гигроскопичный;

❖ Уголь кокосовый (ВФС 42 У-161-973-98) – черный порошок в виде гранул без запаха и вкуса, нерастворимый в воде и других растворителях, гигроскопичный.

❖ Эламин – порошок серо-зеленого цвета со специфическим вкусом и запахом, легко комкуется в конгломераты, которые легко рассыпаются, нерастворимый в воде.

В процессе подбора технологии для получения лекарственной формы выпуска препарата в гранулах также были использованы вспомогательные вещества:

ПВП (ФСП 42-0345-4368-03) - связующее вещество; белый порошок со слабым специфическим запахом, гигроскопичный, легко растворимый в органических растворителях и воде.

Na-КМЦ - связующее вещество; белый гранулированный порошок, гигроскопичный, практически не растворимый в органических растворителях, растворимый в воде с образованием прозрачного коллоидного раствора.

Вода очищенная – растворитель.

В ходе работы были проведены технологические исследования исходных АФИ, смеси компонентов, полупродукты (гранулы) и оценка качества готового продукт (гранул). Все испытания проводились согласно методикам ГФУ по следующим параметрам: текучесть порошков и гранулятов и гол естественного укуса, насыпной объём и насыпная плотность, содержание влаги, внешний вид, однородность дозирования, распадаемость [27,28].

Особое внимание уделялось исследованию сорбционной активности, которое проводили согласно ГОСТ 4453-74 с использованием индикатора метиленовой голубой. Навеску образца массой 0,1 г помещали в коническую колбу, добавляя 25 см³ раствора индикатора и встряхивали на аппарате в течение 20 мин. Потом центрифугировали 15 мин, отбирали пипеткой осветленный раствор и определяли его оптическую плотность с помощью фотоэлектроколориметра. Если оптическая плотность раствора превышала 0,8 оптических единиц, то раствор разводили в колбе на 25 см³ до метки. Оптическая плотность полученного раствора должна быть от 0,1 до 0,8 оптических единиц. При этом коэффициент разведения равен 5. Остаточную концентрацию индикатора определяли с помощью градуированного графика [23,24].

Адсорбционную активность рассчитывали по индикатору (мг/г) согласно формуле:

$$X = \frac{(C1 - C2 \times K) \times 0,025}{m}$$

Где:

C1 – массовая концентрация исходного раствора индикатора, мг/дм³;

C2 – массовая концентрация раствора после контактирования с углем, мг/дм³

K – коэффициент разведения раствора, взятого для анализа, после контакта с углем;

M – масса навески активированного угля, г

0,025 – объем раствора индикатора, взятого для исследования, дм³.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2

1. Проведен анализ фармацевтического рынка энтеросорбентов в Украине, который показал, что в аптечном сегменте преобладают монопрепараты в форме таблеток и гелей на основе угольных и кремниевых сорбентов.

2. Рассмотрены преимущества и недостатки угля активированного древесного и угля активированного кокосового, в результате чего предложена комбинация данных компонентов для усиления сорбционных свойств обоих АФИ.

3. Предложено введение в состав угольного сорбента вещества эламин для усиления детоксикационных свойств угольных компонентов препарата.

4. Предложено выпускать препарат в гранулах и приведены методы исследований технологических параметров исходных веществ и полупродуктов, а также методы контроля качества готового продукта.

РАЗДЕЛ 3

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА СРЕДСТВА СОРБЦИОННОГО ДЕЙСТВИЯ В ФОРМЕ ГРАНУЛ

3.1. Изучение физико-химических и технологических свойств исходного сырья

При разработке гранулированной формы сорбционного действия в качестве АФИ использовали гранулированный активированный кокосовый уголь торговой марки «Карбон 607-С», порошок угля активированного древесного «ZL-302» (Китай), компонент натурального происхождения – эламин.

При разработке технологии получения лекарственной формы для наиболее качественного исполнения технологического процесса необходимо изучить основные технологические свойства ингредиентов, входящих в состав препарата.

Согласно методикам ГФУ было проведено изучение следующих технологических характеристик порошков: текучесть, угол естественного укоса, насыпная плотность, насыпной объем, содержание влаги. Результаты исследований приведены в табл. 3.1.

Насыпная плотность после усадки количественно характеризует способность порошка к заполнению единицы объема и зависит от удельной массы, дисперсности, формы и характера поверхности частиц порошка [27,28].

Текучесть является комплексной характеристикой порошковой системы и зависит от объемных характеристик (насыпной плотности до и после усадки), и вместе с ними значительно влияет на однородность дозирования порошкообразных форм при фасовке в первичную упаковку [27,28].

Анализ технологических свойств использованных ингредиентов (табл.3.1) показал, что порошок эламина и гранулированный кокосовый уголь имеют хорошие показатели текучести и УЕО. Наоборот, порошок угля ZL-302 продемонстрировал совершенно неудовлетворительные значения текучести – 595,3 с/100 г(0,17 г/с), о чем также свидетельствует и УЕО (67°). Кроме того, при исследовании на текучесть этот образец вытекал из оборудования

неравномерно. А Это доказывает, что данная субстанция относится к связанным порошкам.

Таблица 3.1

Физико-химические и технологические свойства АФИ

Параметры	Единицы измерения	Ингредиенты		
		Карбон 607-С	Уголь ZL-302	Эламин
Текучесть	с/100г	26,5±1,2	565,3±3,5	26,89±1,1
	или г/с	3,77 ±0,05	0,17±0,01	3,72±0,03
УЕО	Град.	35,2±1,62	67,0±2,1	33,6±2,86
Насыпной объем до усадки V_0	мл	185,1±1,8	203,5±1,7	68,7±2,6
Насыпной объем после усадки V_{1250} (50.0г)	мл	179,2±1,4	187,5±1,9	56,7±1,2
Насыпная плотность до усадки	г/мл	0,270±0,002	0,245±0,004	0,725±0,001
Насыпная плотность после усадки	г/мл	0,278±0,003	0,267±0,01	0,882±0,03
Содержание влаги	%	11,8±0,87	4,1±0,93	1,78±0,21

Приметка: n=5, P=95%

3.2. Разработка технологии получения сорбционного препарата в форме дозированного порошка для перорального приема

Одним из факторов, который значительно влияет на сорбционную способность является размер частиц сорбента [29,30,31]. Поэтому оптимальной формой выпуска сорбционного препарата является дозированный порошок, который был нами предложен на первом этапе работы. Для этого была изготовлена смесь угля кокосового «Карбон 607-С, угля «ZL-302» и эламина в соотношении 2:2:1.

Для достижения однородности дозирования порошков в первичную упаковку необходимо, чтоб исследуемый порошок имел оптимальную текучесть – не менее чем 2,5-3 г/с (40-33 с/100г образца). Степень текучести смеси порошков зависит от дисперсности, формы частиц, а также способности к слипанию (вследствие электризации частиц за счет трения между контактными поверхностями). Введение смазывающих веществ уменьшает заряд на поверхности частиц порошка или полностью его снимает, что в свою очередь, значительно улучшает показатели текучести. Кроме текучести для порошкообразных смесей важным является соотношение насыпной объем/насыпная плотность.

В таблице 3.2 приведены технологические показатели смеси ингредиентов лекарственной формы, которая разрабатывается. Как видим, зарегистрированный показатель текучести не соответствует требованиям.

Таблица 3.2

Технологические свойства смеси компонентов с сорбционной активностью

Исследуемые параметры	Единицы измерения	Показатели
Текучесть	с/100г образца или (г/с)	250,2±6,2
Угол природного откоса	град.	59,0±2
Насыпной объем до усадки V_0	мл	194,2±1,2
Насыпной объем после усадки V_{1250}	мл	186,7±1,5
Насыпная плотность до усадки	г/мл	0,258±0,05
Насыпная плотность после усадки	г/мл	0,267±0,09
Содержание влаги	%	15,8±0,068

Как видно из данных приведенных в табл. 3.2 зафиксированные показатели неудовлетворительные, что подтверждается высоким значением УЕО. Улучшить результаты возможно подбором вспомогательных веществ, но известно, что при использовании наполнителей наблюдается блокирование сорбционного пространства и активной сорбирующей поверхности активированного угля, что приводит к значительному ухудшению сорбционно-кинетических свойств препарата [32].

В нашем случае при приготовлении смеси ингредиентов возникают трудности при смешивании, так как за счет содержания угля «ZL-302», который представлен слишком мелкой фракцией смесь очень сильно пылит. Также значительное различие фракционного состава компонентов проявляется разделением на части смеси при испытании текучести, что предполагает неравномерность дозирования при непосредственной фасовке готового препарата. А это приведет не только к изменению показателя однородности дозирования, но и значительному колебанию показателей адсорбции.

3.3. Разработка состава и технологии получения сорбционного препарата с использованием влажного гранулирования.

Данные предыдущих исследований свидетельствуют о том, что предложенная смесь является непригодной для однородного дозирования в первичную упаковку. Особым условием является то, что для улучшения технологических параметров нельзя добавлять наполнители, так как они значительно снижают активность препарата. Поэтому для улучшения фармако-технологических показателей смеси мы гранулировали путем пропускания увлажненной смеси через сито с диаметром пор 4,0 мм и 2.0 мм. В качестве увлажняющего агента использовалась вода очищенная. Количество увлажнителя определяли экспериментально до получения массы, которая свободно комкается. После гранулирования полупродукт сушили при температуре 55°C.

Особое внимание при получении гранулята было уделено введению эламина в порошковую смесь, поскольку известно, что высокомолекулярные

соединения полученные из морской капусты имеют уникальные коллоидные и химические свойства и широко используются в качестве загустителей, стабилизаторов, пленкообразователей [25]. Эти соединения способны к гелеобразованию, что позволяет нам предположить использование вязких растворов эламина в качестве связующего компонента для получения гранул. Поэтому для получения гранул серии №2 ми приготовили 5% раствор эламина путем добавления сухого порошка эламина в горячую воду с последующим постепенным охлаждением при постоянном перемешивании.

Использование увлажнения позволяет улучшить технологические свойства смеси порошков, что проиллюстрировано в табл. 3.3.

Таблица 3.3

Технологические свойства гранул

Исследуемые параметры	Единицы измерения	Показатели
Текучесть	с/100г образца или (г/с)	32,36±2 2,41±0,03
Угол природного откоса	град.	35,3±2
Содержание влаги	%	3,39±0,03

Однако, гранулы, увлажненные водой имеют недостаточную прочность и в ходе испытаний разрушаются в порошок. Также при приготовлении увлажнителя образуется вязкий коллоидный раствор, который достаточно сложно распределить в порошковой смеси.

Дальнейшие исследования были направлены на подбор оптимального увлажнителя для получения крепких гранул. Известно, что вода и гидрофильные гелеобразователи практически не влияют на сорбционные свойства активированного угля. Некоторым высокомолекулярным соединениям также присущи осмотические и сорбционные свойства. При местном применении они

сорбируют продукты распада, создают условия равномерного распределения адсорбирующего средства по слизистой оболочке желудка [25].

Среди связующих высокомолекулярных соединений нами были выбраны ПВП и Na-КМЦ. Для увлажнения использовались водные растворы этих вспомогательных веществ в разных концентрациях. Результаты исследований приведены в табл. 3.4.

Таблица 3.4

Зависимость технологических свойств гранул от природы и концентрации увлажняющего компонента

Увлажнитель	Исследуемые параметры		
	Текучесть с/100г	УЕО, град	Содержание влаги , %
ПВП 5%	44,8±0,03	42,2±1,2	3,2±0,1
ПВП 10%	33,7±0,21	36,0±2,1	3,5±0,3
Na-КМЦ 3%	21,2±1,2	31,0±1,4	3,3±0,2
Na-КМЦ 5%	20,7±1,2	34,3±2,3	3,0±0,8

Согласно результатам, приведенным в таблице, использование связующих веществ значительно улучшило текучесть смеси. Выявлена закономерность по улучшению технологических параметров при использовании увлажнителей разных групп. В целом, все увлажнители показали хорошие результаты необходимые для получения гранул, но следует отметить грануляты на основе Na-КМЦ в обеих концентрациях. Именно они показали лучшие значения текучести и были выбраны для следующего этапа работы – исследование зависимости текучести от размера гранул. Для этого было получено 2 серии экспериментальных образцов с диаметром пор 3,0 мм и 2,0 мм (табл. 3.5)

Оба экспериментальных образца продемонстрировали почти одинаковые результаты, а для дальнейших исследований была выбрана технология влажного гранулирования с использованием сита с размером пор 3,0 мм.

Таблица 3.5

Зависимость основных технологических свойств гранул от размера

Исследуемые параметры	Диаметр пор сита для гранулирования	
	3,0 мм	2,0 мм
Текучесть, с/100г	16,2±1,2	20,4±2,1
Угол природного откоса, град	32±1,04	34±1,3
Содержание влаги, %	3,2±0,01	3,31±0,12

3.4. Изучение параметров сушки гранул

При разработке технологии получения гранул с сорбционной активностью были изучены оптимальные условия проведения некоторых технологических операций, одной из которых является процесс сушки влажных гранул. Этой стадии было уделено особое внимание, поскольку от нее зависит качество готового продукта и срок его хранения, так как влага напрямую способствует микробному загрязнению готового препарата. Также влагосодержание необходимо контролировать для обеспечения процесса фасовки гранул из-за особенностей поведения выбранных нами АФИ, а именно двух видов активированного угля.

Для определения времени сушки было исследована кинетика этого процесса. Исследования проводили в сушке полочкового типа. Экспериментальные данные процесса высушивания представлены на рис. 3.1. Сушка

проводилась при температуре 55°C, толщина слоя гранул составляла 0,8-1,0 см. Потерю влаги определяли на устройстве ВТ-500 по общепринятой методике.

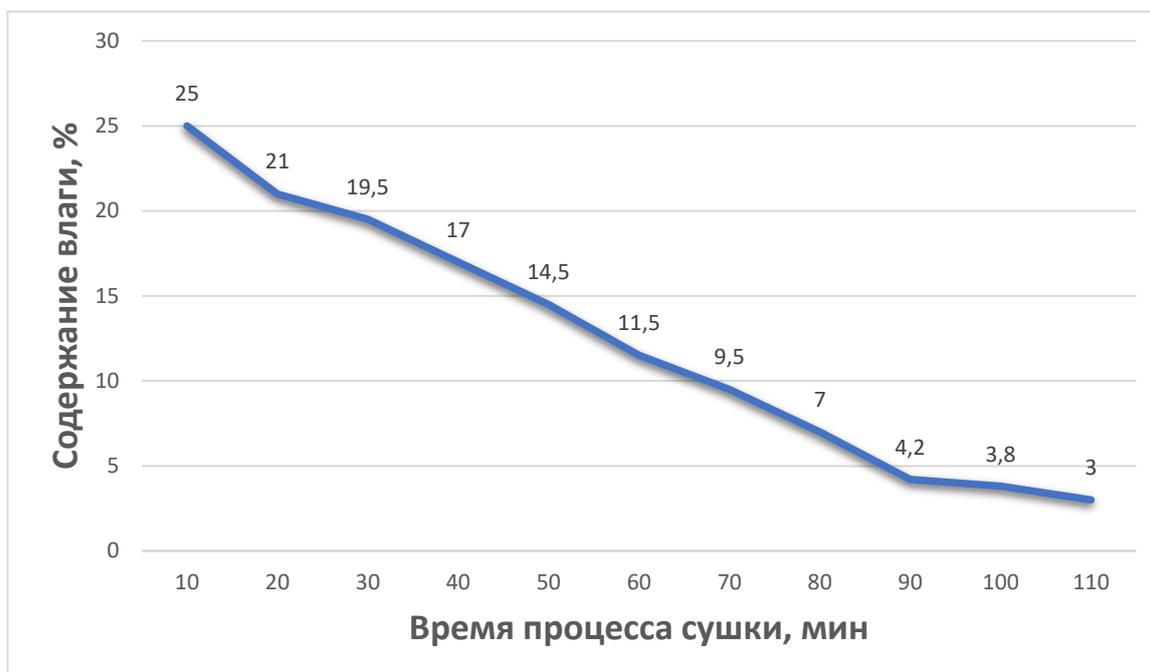


Рисунок 3.1. Кинетика процесса сушки влажных гранул

На рис. 3.1 видно, что потеря влаги из гранулята осуществляется достаточно медленно. Для достижения необходимого значения остаточной влажности гранул при данной температуре время сушки должно составлять 110 ± 5 мин.

3.5. Изучение гигроскопичности готового продукта

После получения гранул для оптимизации подбора первичной упаковки и условий хранения необходимо было изучить степень гигроскопичности готового продукта. Для этого навеску гранул (10,0г), образец фасованный в саше (10,0г) и образец фасованный в стеклянный контейнер (10,0 г) помещали в три эксикатора в которых создавались условия повышенной влажности, а именно, 45%, 75% и 95% с использованием растворов калия карбоната, натрия хлорида и воды дистиллированной соответственно [27]. Процент влажности измеряли на экспресс-влажномере ВТ-500 как потерю массы при высушивании.

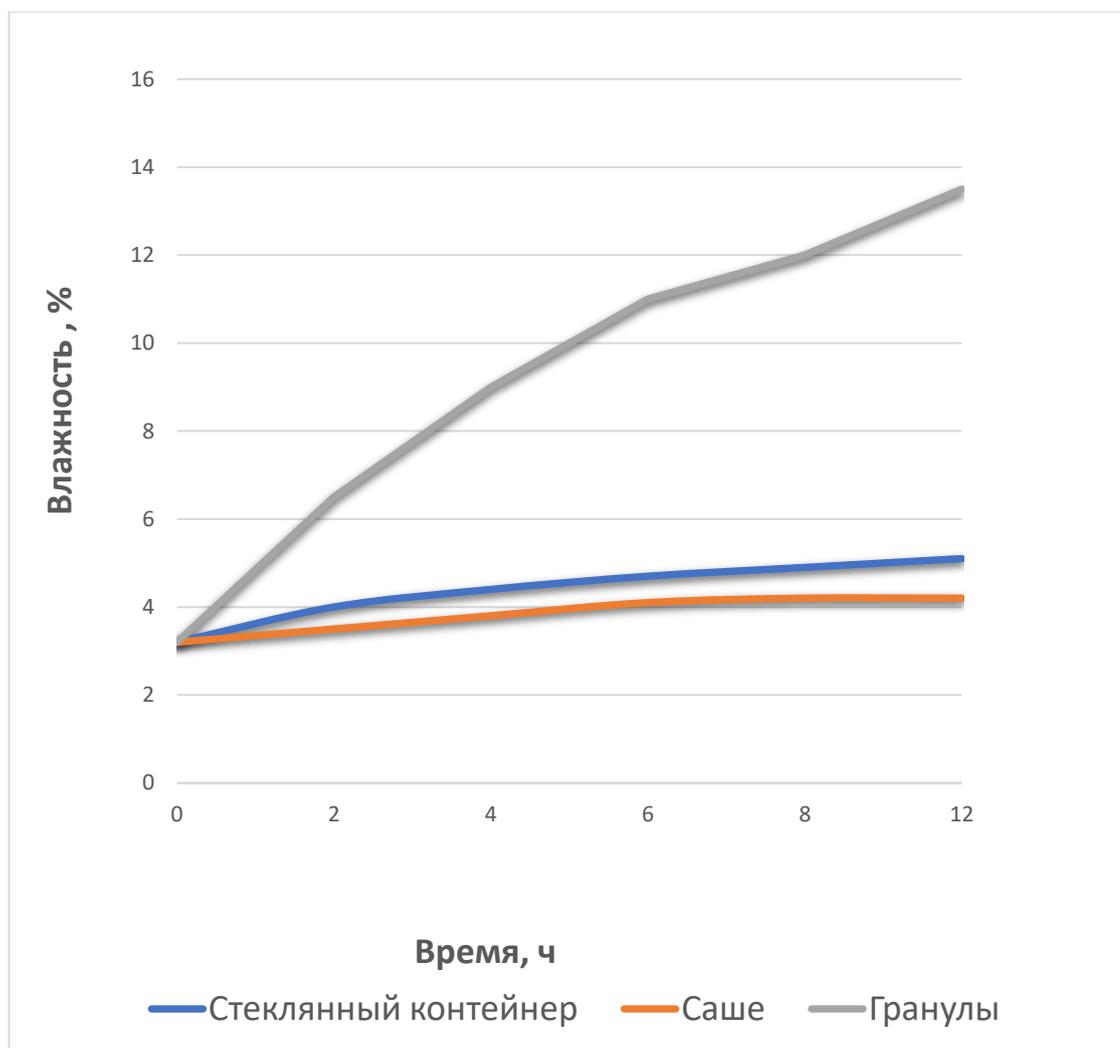


Рисунок 3.2. Зависимость гигроскопичности гранул от вида упаковки

Для гранул сорбционного действия характерно явление интенсивного поглощения влаги из окружающей среды, что подтвердилось проведенными испытаниями (рис. 3.2). Особо активным этот процесс является в первые 6 часов наблюдения. В целом на протяжении 12 часов влажность образца гранул увеличилась более чем на 10 %. Это обязует использование герметичной упаковки для фасования готового продукта. Из двух предложенных видов первичной упаковки наиболее оптимальной с точки зрения защитных свойств и потребительских преимуществ является упаковка саше.

3.6. Технология получения гранул

Учитывая результаты проведенных исследований нами предложена следующая схема получения гранул сорбционного действия (рис.3.3)

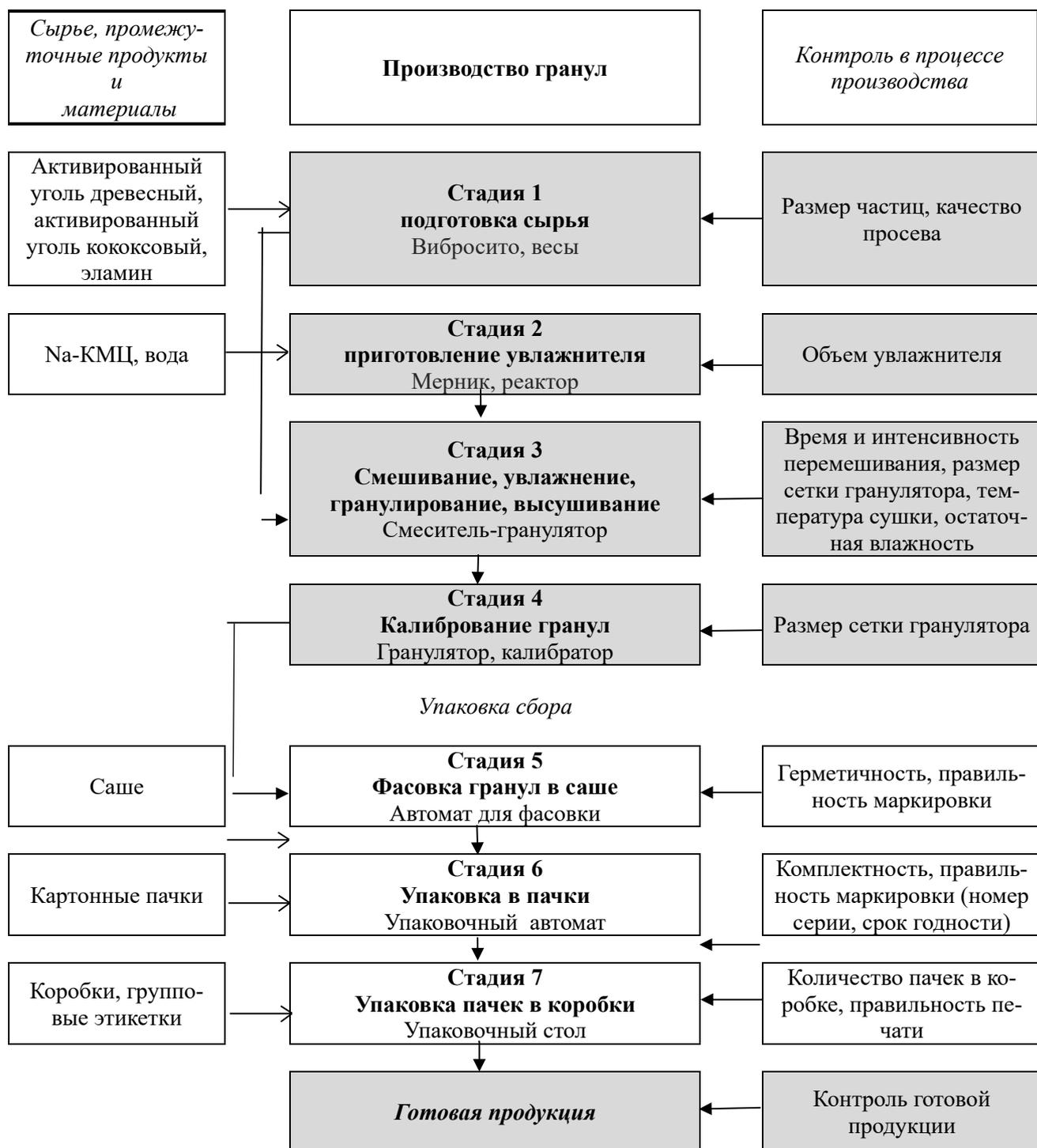


Рисунок. 3.3. Технологическая схема производства гранул

В связи с тем, что лекарственной формой готового продукта являются гранулы, контроль качества мы проводили согласно ГФУ и были получены представленные ниже результаты:

Внешний вид – черный гранулят со специфическим слабовыраженным запахом;

Средняя масса 1 саше – 10,0г;

Распадаемость гранул – $2,04 \pm 0,07$ мин;

Адсорбционная способность по метиленовому голубому – 347 мг/г.

Результаты контроля качества готового продукта показали, что предложенная технология позволяет получить гранулы с ярко выраженными сорбирующими свойствами и, соответствующие требованиям ГФУ к данной лекарственной форме.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3

1. В ходе работы были проведены технологические испытания исходных АФИ и их смесей, результаты которых показали неудовлетворительные значения текучести.
2. Для улучшения технологических свойств смеси порошков предложено прибегнуть к приему влажного гранулирования, для чего использовалось несколько типов связующих веществ, среди которых выбрали Na-КМЦ.
3. При исследовании параметров высушивания гранул было определено, что оптимальным является режим сушки при температуре 55°C в течение 110 минут.
4. Поскольку для полученных гранул характерно явление поглощения влаги из окружающей среды предложено фасовать готовый продукт в саше.
5. Для определения сорбционной способности полученных гранул проведен тест с использованием индикатора метиленовой голубой.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проведен анализ ассортимента препаратов сорбционного действия на украинском фармацевтическом рынке и отмечена актуальность разработки нового комбинированного сорбента на основе натуральных компонентов.
2. В качестве АФИ для нового препарата были выбраны компоненты природного происхождения - уголь древесный, уголь кокосовый и эламин, которые дополняют сорбционные свойства друг друга
3. На основе технологических исследований АФИ, их смеси и полу-продуктов было экспериментально обосновано состав и технологию производства нового сорбционного препарата в форме гранул.
4. На основе исследований гигроскопичности готового продукта предложено выпускать его в герметичной упаковке для разового использования – саше.
5. В результате проведенной работы на основании современных методов исследования было экспериментально обосновано состав и технологию получения гранул сорбционного действия на основе натуральных компонентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Энтеросорбция как метод выведения из организма тяжелых металлов и радионуклидов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://dspace.nbuiv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/148057/13>
2. Фармакология спорта / Н.А. Горчакова, Я.С. Гудивок, Л.М. Гунина и др. / Под общ. ред. С.А. Олейника, Л.М. Гуниной, Р.Д. Сейфуллы. – Киев: Олимп. лит., 2010. – 640 с.
3. Энтеросорбенти в курсі фармацевтичної хімії на додипломному етапі підготовки провізорів / І. І. Геращенко // Фармацевтичний журнал. - 2013. - № 3. - С. 93-97.
4. Sulfonic groups anchored on mesoporous carbon Starbons-300 and its use for the esterification of oleic acid / R. Gómez ^b //Fuel.- 2012.- V. 100.- P. 128-138.
5. Николаев В. Г. Современные энтеросорбенты и механизмы их действия / В. Г. Николаев, С. В. Михаловский, Н. М. Гурина // Эфферентная терапия. – 2005. – Т. 11, № 4.– С. 3–17.
6. Створення стабільних водних дисперсій нанорозмірного кремнезему як сорбційно-детоксикаційного засобу медичного призначення / Є. П. Воронін, Л. В. Носач, Є. М. Пахлов [та ін.] // Поверхность. – 2016. – Вып. 8 (23). –С. 267–283.
7. Властивості нанорозмірного кремнезему як медичного сорбенту /Є. П. Воронін, І. С. Чекман, А. В. Руденко// Інтегративна Антропологія.- 2017. – С. 44-48 .
8. Обґрунтування застосування еферентної терапії у терапевтичній стоматології / Григ Н.І// Новини стоматології. - 2015.- №4. – С. 85-67.
9. Исследование распространенности соматической патологии у больных пародонтитом / Э.Р. Тамарова, А.Р Мавзютов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». — 2013. — №3. — С. 53–56.
10. Применение энтеросорбентов в клинической практике / В.Н. Панфилова,Т.Е. Таранушенко // Педиатрическая фармакология. — 2012. — Т. 9, №6. — С. 34–39.

11. Дослідження адсорбційних властивостей нового вуглецевого волокнистого сорбенту щодо патогенних мікроорганізмів у модельних експериментах [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.researchgate.net/publication/334046013>
12. Ефективність сучасного ентеросорбенту «Біле вугілля» у хворих з гострими кишковими інфекціями, викликаними умовно патогенними мікроорганізмами / В. М. Фролов й інші // Фітотерапія.Часопис. – 2011.– № 4. – С. 17 – 22
13. Геращенко І.І. Ентеросорбенти: лікарські засоби і дієтичні добавки. – К., 2014. – 249 с.
14. Power plant post-combustion carbon dioxide capture: An opportunity for membranes/ Merkel, T.C.; Lin, H.; Wei, X.; Baker, R. // J. Membr. Sci. – 2010. - № 359. – P. 126–139.
15. Компендиум OnLine [електронний ресурс]. – Режим доступу: URL <https://compendium.com.ua//> - Назва з екрану.
16. Tabletki.ua [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://tabletki.ua>.
17. Курта С.А. Природні вуглеводів та полісахариди. Навчальний посібник. Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника. – Івано-Франківськ, 2016. –100 с.
18. Carbon Sorbents in Medicine and Proteomics / L. G. Ryanova// Chemistry for Sustainable Development.-2011. - № 19. – P. 107-111.
19. Activated charcoal for acute overdose: a reappraisal / Juurlink, D. // British journal of clinical pharmacology. – 2016. - № 81.- P. 482-487
20. The Influence of Changing Wastewater Treatment Type, Including Tertiary Granular Activated Charcoal, on Downstream Macroinvertebrate Biodiversity Over Time / Johnson, A., Jürgens, M., Edwards, F.// Environmental toxicology and chemistry. – 2019. - №38. – P. 1820-1832.

21. Characteristics of activated carbon remove sulfur particles against smog / Ge, S., Liu, Z., Furuta, Y.// Saudi Journal of Biological Sciences. – 2017. – V. 24. - P. 1370-1374/
22. (2017). Characterization of carbon materials and differences from activated carbon particle (ACP) and coal briquettes product (CBP) derived from coconut shell via rotary kiln / Promdee, K., Chanvidhwatanakit, J., Satitkune, S., Boonmee, C., Kawichai, T. // Renewable and Sustainable Energy Reviews. -2017.- Vol. 75. – P. 1175-1186.
23. European Pharmacopoeia. - 8th ed.; – Druckerei C. H. Beck, Nordlingen (Germany), 2013.- 3655 p
24. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Державне підприємство «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». - 2015. – Т. 3. – 732 с.
25. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; ред. рада: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев ; ред.–упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3-тє вид., допов. Київ : МОРІОН, 2016. 1952 с.
26. Charcoal for the management of pruritus and uremic toxins in patients with chronic kidney disease / Cupisti, A., Piccoli, G., & Gallieni, M. // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2020. – Vol.29. – P. 71-79.
27. Фармацевтична технологія: навчальний посібник для семінарських занять провізорів передатестаційного циклу підвищення кваліфікації за спеціальністю «Загальна фармація». Ч. 2 / О. О. Малюгіна, Г. П. Смойловська, О. В. Мазулін. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. – 88 с.
28. Практикум з промислової технології лікарських засобів для студентів спеціальності «Фармація» / За ред. Рубан О.А. – Х. : НФаУ, 2015. – 374

29. Процессы динамической сорбции цезия цеолитами из водных растворов/ А.Ю. Лонин, В.В. Левенец, А.П. Омельник и др. // Збірник наукових праць СНУЯЕтаП.– 2013. – С. 134–139.
30. Synthesis of zeolite nanostructures from waste aluminum cans for efficient removal of malachite green dye from aqueous media [електроний ресурс]. – Режим доступу:URL<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167732217353722>
31. Latest advances and challenges in carbon capture using bio-based sorbents media [електроний ресурс]. – Режим доступу:URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772656822000574>
32. Пономаренко Т.О. Розробка технології сорбційного препарату у формі гранул / Пономаренко Т.О., Рубан О.А., Шеркауї Р. //Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали X міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю з дня народж. д-ра фармацевт. наук, проф. Гладуха Євгенія Володимировича, (м. Харків, 10-11 трав. 2023 р.)– Харків : НФаУ, 2023. – С. 94.

ПРИЛОЖЕНИЯ



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК ВИЩОЇ ОСВІТИ УКРАЇНИ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
NATIONAL ACADEMY OF HIGHER EDUCATION SCIENCES OF UKRAINE
DEPARTMENT OF TECHNOLOGIES OF PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

X МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
**«СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ТЕХНОЛОГІЇ»**

присвячена 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук,
професора Гладуха Євгенія Володимировича

X INTERNATIONAL SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE
**«MODERN ACHIEVEMENTS OF PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY»**

dedicated to the 60th anniversary of the birth of Doctor of Pharmaceutical
Sciences, Professor Gladukh Ievgenii Volodymyrovych

ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ
COLLECTION OF SCIENTIFIC WORKS

ХАРКІВ
KHARKIV

2023

Продолжение приложения А

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК ВИЩОЇ ОСВІТИ УКРАЇНИ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
NATIONAL ACADEMY OF HIGHER EDUCATION SCIENCES OF UKRAINE
DEPARTMENT OF TECHNOLOGIES OF PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

X МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ «СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ»

присвячена 60-річчю з дня народження
доктора фармацевтичних наук,
професора Гладуха Євгенія Володимировича

X INTERNATIONAL SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE «MODERN ACHIEVEMENTS OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY»

dedicated to the 60th anniversary of the birth of
Doctor of Pharmaceutical Sciences,
Professor Gladukh Ievgenii Volodymyrovych

ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ
COLLECTION OF SCIENTIFIC WORKS

ХАРКІВ
KHARKIV
2023

УДК: 615.1

© НФФУ, 2023

Редакційна колегія:

проф. Котвицька А.А., проф. Володимирова І.М., проф. Кукленко О.С.,
доц. Солдатів Д.П.

Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали X міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю з дня народж. д-ра фармацевт. наук, проф. Гладука Євгенія Володимировича, м. Харків, 10-11 трав. 2023 р. – Харків : НФФУ, 2023. – 292 с.

Modern achievements of pharmaceutical technology : Collection of X International Scientific-Practical Conference, dedicated to the 60th anniversary of the birth of Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor Gladukh Ievgenii Volodymyrovych, Kharkiv, May 10-11, 2023. – Kharkiv : NUPh, 2023. – 292 p.

Збірник містить матеріали X Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладука Євгенія Володимировича (10-11 травня 2023, м. Харків).

Розглянуто теоретичні та практичні аспекти розробки, виробництва, перспективи створення, контролю якості, стандартизації та реалізації лікарських засобів природного, синтетичного та біотехнологічного походження на сучасному етапі у промислових умовах та екстемпоральних лікарських засобів, питання підготовки здобувачів вищої освіти за освітніми програмами «Фармація», «Технології фармацевтичних препаратів», «Біотехнологія», «Промислова біотехнологія», «Фармацевтична біотехнологія» тощо.

Для ширшого кола науковців, співробітників фармацевтичних та біотехнологічних підприємств, науково-дослідних установ, фармацевтичних фірм, науково-педагогічних працівників закладів вищої освіти.

Collection contains materials of the X International Scientific-Practical Internet-Conference «Modern achievements of pharmaceutical technology» dedicated to the 60th anniversary of the birth of Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor Gladukh Ievgenii Volodymyrovych (May 10-11, 2023, Kharkiv).

Theoretical and practical aspects of development, production, prospects of creation, quality control, standardization and realization of medicines of natural, synthetic and biotechnological origin at the present stage in industrial conditions and extemporaneous medicines, questions of preparation of applicants for higher education on educational programs "Pharmacy", "Technologies of pharmaceuticals", "Biotechnology", "Industrial biotechnology" and "Pharmaceutical biotechnology", etc are considered.

For a wide range of scientists, employees of pharmaceutical and biotechnological enterprises, research institutions, pharmaceutical companies, teachers of higher education institutions.

Редакція не завжди поділяє погляди авторів статей.

Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за підбір, точність наведених фактів, цитат, отриманих даних, висновків, власних імен та інших відомостей.

Матеріали поданоїся новою оригіналу.

**РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ СОРБЦІЙНОГО ПРЕПАРАТУ У ФОРМІ
ГРАНУЛ***Шеркаві Р., Рубан О.А., Пономаренко Т.О.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Частота захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) в загальній структурі хвороб дітей та дорослих неухильно зростає навіть в економічно розвинених країнах [1]. Провідним синдромом всіх патологій ШКТ є синдром ендогенної інтоксикації. Тому сучасна комплексна терапія захворювань травної системи включає використання методу ентеросорбції для знешкодження ендотоксинів [2].

Мета дослідження. Розробка складу та технології гранул з сорбційною активністю на основі комбінації декількох видів сорбентів.

Методи дослідження. При розробці лікарського засобу були застосовані активоване вугілля, кокосове вугілля, субстанція одержана з бурих водоростей - еламін. За методиками ДФУ досліджувалися технологічні параметри зразків АФІ та їх сумішей: фракційний склад, плинність, насипний об'єм, вміст вологи. [3].

Основні результати. На першому етапі роботи було проаналізовано фармакотехнологічні показники АФІ та їх сумішей. Результати продемонстрували незадовільні показники плинності зразків, що обумовило одержання готового продукту у формі гранул. Серед використаних зволожувачів було обрано 3% водний розчин Na-KMЦ. При дослідженні здатності гранул до поглинання вологи з повітря виявилось, що процес є інтенсивним, особливо протягом перших 6 годин спостереження, а за 12 годин маса зразку збільшилася на 21%. Тому в якості первинного пакування запропоновано використання герметичної упаковки – саше.

Висновки. Визначено, що всі компоненти суміші є сумісними. Для покращення технологічних показників запропоновано використовувати вологе гранулювання. Серед зволожувачів обрано водний розчин Na-KMЦ. Через високу здатність до вологопоглинання у подальшому доцільно розфасовувати готові гранули у саше.

Список літератури

1. Нові підходи до класифікації та оптимізація лікування синдрому диспепсії / М. Ю. Зак / Сучасна гастроентерологія. 2016. № 3. С. 73-80.
2. Применение энтеросорбента Энтеросгель в комплексной терапии различных заболеваний печени / О.А.Беллева, В.Г.Семенов / Мистецтво лікування. 2005. № 2. С. 72-73.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Державне підприємство «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.

«Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (10-11 травня 2023 р., м. Харків)

ОБґРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА РОСЛИННОГО ПРОТИДІАБЕТИЧНОГО ЗАСОБУ Крешняк О.В., Кобилляк А.І.	88
ВИКОРИСТАННЯ ФАКТОРНИХ ПЛАНІВ ДЛЯ ВИРІШЕННЯ ЗАВДАНЬ ОПТИМІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ З КІЛЬКІСНИМИ ФАКТОРАМИ Кутова О.В., Сагайдак-Нікітюк Р.В.	89
THE USE OF EXCIPIENTS IN TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEMS Polovko N.P., Kamir Elmehdi	90
ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА СМАКОВІ ВЛАСТИВОСТІ СИРОПУ ЯГІД МАГОНІЇ Полошко Н.П., Лябах Д.О.	91
РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ РОСЛИННОГО ЗБОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ Пономаренко Т.О., Ель Кануні Р.	92
РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ СОРЕЦІЙНОГО ПРЕПАРАТУ У ФОРМІ ГРАНУЛ Шерашуї Р., Рубан О.А., Пономаренко Т.О.	94
ДОСЛІДЖЕННЯ РАЦІОНАЛЬНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ ДОКСИЦИКЛІНУ З АНЕСТЕТИКОМ Салій О. О., Саченко Є. В., Попова М. Е.	95
ИЗУЧЕНИЕ ФРАКЦИОННОГО СОСТАВА СУБСТАНЦИИ ФУМАРАТА ЖЕЛЕЗА Касимова Шурагыз Адизаюновна, Исламова Наргиза Балтирровна	97
ВИЗНАЧЕННЯ КІНЕТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ГІДРОГЕЛЮ Соломенний А. М.	99
IN SILICO ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ДІАЗАСПРО(4,5)ДЕКАН-2-ОНОНІВ ТА БРОМПОХІДНИХ ТЕТРАГІДРОХІНОЛІН-3-АМІНІВ Варенченко С.А., Фараг О.К., Марзов В.І.	101
IN SILICO ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГІДРОВАНІХ ПОХІДНИХ АКРИДИНІВ Варенченко С.А., Фараг О.К., Марзов В.І.	102
ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ГЕЛЮ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ АТОНІЧНОЇ ШКІРИ Мороз К.Є., Ковальова Т.М.	104
INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF WALNUT-BASED TABLETS AVERAGE WEIGHT ON ABRASION AND CRUSHING RESISTANCE M. Vasenda, Yu. Plaskonis, L. Budniak, I. Berdei, S. Chernetska	107
РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ З ЕКСТРАКТАМИ КУРЖУМИ ТА КУЛЬБАБИ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ Кутепов М.І., Сайко І.В., Солдатов Д.П.	108
DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF SEDATIVE CAPSULES Lujain Hamid, Dmytro Soldatov	109
DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF FAST-DISSOLVING TABLETS WITH NIMESULIDE Yasser Ezaaraoui, Dmytro Soldatov	110
	286

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра заводской технологии лекарств
Уровень высшего образования магистерский
Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующая кафедрой
заводской технологии лекарств

Елена РУБАН
«15» мая 2022 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ СОИСКАТЕЛЯ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Редуана ШЕРКАУИ

1. Тема квалификационной работы: «Разработка состава и технологии гранул сорбционного действия», руководитель квалификационной работы: Елена РУБАН, д.фарм.н., профессор, утвержденный приказом НФаУ от “06” февраля 2023 года № 35.
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходящие данные к квалификационной работе: гранулы; активные фармацевтические ингредиенты: уголь кокосовый, уголь древесный активированный, эламин.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): введение, обзор литературы, объекты и методы исследований, экспериментальная часть, выводы.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 4, рисунков – 8.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
I	Елена РУБАН, заведующая кафедры заводской технологии лекарств	сентябрь 2022 г.	сентябрь 2022 г.
II	Елена РУБАН, заведующая кафедры заводской технологии лекарств	декабрь-январь 2022-2023 г.	декабрь-январь 2022-2023 г.
III	Елена РУБАН, заведующая кафедры заводской технологии лекарств	февраль 2023 г.	апрель 2023 г.

7. Дата выдачи задания: “ 15 ” мая 2022 года

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1.	Обобщение данных научной литературы относительно механизма энтеросорбции. Использование энтеросорбентов в медицине, их классификация и анализ ассортимента сорбционных препаратов на отечественном фармацевтическом рынке. Оформление раздела 1.	январь-февраль 2023 г.	выполнено
2.	Определение объектов и методов исследования, их характеристика. Оформление раздела 2.	февраль-март 2023 г.	выполнено
3.	Изучение фармако-технологических свойств объектов исследования. Исследование технологических параметров гранул и выбор оптимальной упаковки. Разработка состава и технологии гранул сорбционного действия на основе комбинации угольных сорбентов и еламина. Оформление раздела 3.	март-апрель 2023 г.	выполнено

Соискатель высшего образования _____

Редуан ШЕРКАУИ

Руководитель квалификационной работы _____

Елена РУБАН

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35
По Національному фармацевтичному університету
від 06 лютого 2023 року

нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 - фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи
• по кафедрі заводської технології ліків			
Шеркаві Редуан	Розробка складу та технології гранул сорбційної дії	Development of composition and technology of sorption granules	проф. Рубан О.А. проф. Кухтенко О.С.

Підстава: подання декана кафедри ректору

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

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

№ 112752 від « 30 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Шеркауї Редуан, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу та технології гранул сорбційної дії / Development of composition and technology of sorption granules», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіювання).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

2%

26%

ОТЗЫВ

научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Редуана ШЕРКАУИ

на тему: «Разработка состава и технологии гранул сорбционного действия».

Актуальность темы. Опасность отравления организма токсичными веществами и их метаболитами – важная проблема медицины во всем мире. Применение энтеросорбентов активно развивается в различных областях современной медицины, расширяя список заболеваний для применения препаратов сорбционного действия. Одним из методов удаления патогенных микроорганизмов, их токсинов, эндотоксинов и радионуклидов из организма является их адсорбция на специальных сорбентах природного и синтетического происхождения. Квалификационная работа Редуана ШЕРКАУИ посвящена разработке гранул с сорбционной активностью на основе комбинации нескольких видов природных энтеросорбентов: активированного угля древесного, активированного угля кокосового и еламина.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. На основании анализа литературных данных автором выбраны АФИ природного происхождения и их концентрации. Путем проведения технологических исследований подобраны оптимальный состав и первичная упаковка гранул. Разработана рациональная технология получения гранул, на основании которой составлена технологическая схема их производства.

Оценка работы. Успешное решение заданий дало возможность автору квалификационной работы достичь поставленной цели и получить практические и теоретические результаты. Работа выполнена на достаточном научном уровне, что указывает на умение автора работать с литературными источниками,

анализировать, систематизировать и обобщать полученные экспериментальные данные.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа Редуана ШЕРКАУИ отвечает всем требованиям, выдвигаемым к квалификационным работам, и может быть представлена к защите в Экзаменационной комиссии Национального фармацевтического университета.

Научный руководитель _____ Елена РУБАН

«05» апреля 2023 г.

РЕЦЕНЗИЯ

на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Редуана ШЕРКАУИ

на тему: «Разработка состава и технологии гранул сорбционного действия».

Актуальность темы. Опасность отравления организма радиацией, токсичными веществами и их метаболитами – важная проблема медицины во всем мире. Энтеросорбенты являются обязательной частью терапии многих заболеваний внутренних органов, суть которой состоит в избирательном извлечении токсических веществ при контакте жидких сред организма с сорбентами - синтетическими или природными соединениями различной структуры, связывающие экзо- и эндогенные токсины путем адсорбции, абсорбции, ионного обмена или образования комплексов. Работа по поиску новых и эффективных материалов и веществ для использования в качестве сорбентов для повышения эффективности лечения большого числа заболеваний на сегодняшний день является актуальной и необходимой. Автором квалификационной работы предложена разработка нового лекарственного средства в форме гранул на основе двух видов угля активированного и вещества еламин, полученного из бурых водорослей.

Теоретический уровень работы. Автором проведен анализ ассортимента лекарственных средств сорбционного действия на фармацевтическом рынке Украины, приведены классификации сорбентов, представленных в Украине, проанализирована зависимость сорбционных свойств от химической структуры сорбирующих веществ. Теоретически обоснован выбор АФИ в составе лекарственной формы, изучены их фармако-технологические свойства,

подобраны необходимые технологические и потребительские параметры для получения готового продукта.

Предложения автора по теме исследования. Автором доказана необходимость создания нового комбинированного лекарственного средства с компонентами натурального происхождения в форме гранул. С учетом свойств компонентов подобрано их рациональное соотношение, на основе изучения технологических параметров сырья и влияния на свойства готового продукта внешних факторов была предложена технология получения гранул и обоснован выбор оптимальной упаковки.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. На основании результатов фармакотехнологических исследований автором работы обоснован состав и разработана технология получения гранул, расфасованных в саше; составлена технологическая схема. Материал экспериментальных исследований изложен логично, последовательно, результаты структурированы. Достоверность результатов подтверждается значительным объемом проведенных исследований и статистическими методами их обработки.

Недостатки работы. В работе встречаются неудачные выражения и грамматические ошибки.

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа Редуана ШЕРКАУИ по результатам исследований и выполненному объёму эксперимента может быть представлена к защите в Экзаменационной комиссии Национального фармацевтического университета.

Рецензент _____

проф. Александр КУХТЕНКО

«10» апреля 2023 г.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №9

«21» квітня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри

заводської технології ліків

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

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

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

СЛУХАЛИ: здобувача вищої освіти 5 курсу групи Фм18(4,10д)і-04 Редуана ШЕРКАУІ про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Розробка складу і технології гранул сорбційної дії». (Керівник: д.фарм.н., професор Олена РУБАН).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Гриценко В.І., проф. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти факультету з підготовки іноземних громадян групи групи Фм18(4,10д)і-04 04 Редуана ШЕРКАУІ на тему: «Розробка складу і технології гранул сорбційної дії».

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Редуан ШЕРКАУІ 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 гранул сорбційної дії»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Редуан ШЕРКАУІ у процесі роботи розглянув сучасні підходи до вибору сорбентів в медицині, провів аналіз асортименту ентеросорбентів на вітчизняному фармацевтичному ринку та обґрунтував доцільність створення нового вітчизняного лікарського засобу у формі гранул шляхом комбінації вугілля кокосового, вугілля активованого та еламіну Автором обґрунтовано оптимальний склад і розроблено технологію одержання гранул. Редуан ШЕРКАУІ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи у Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Олена РУБАН

«05» квітня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

Олена РУБАН

«21» квітня 2023 року

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« ____ » _____ 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

_____ /

/