

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра технологій фармацевтичних препаратів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему «**РОЗРОБКА СКЛАДУ СИРОПУ З ЕКСТРАКТОМ НАСІННЯ
ЛЬОНУ ЗВИЧАЙНОГО**»

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм19(4,6з)-026
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Анастасія КРАВЧЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів, к. фарм. н,
доцент Антоніна СІЧКАР

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
заводської технології ліків, д. фарм.н., професор
Лариса БОБРИЦЬКА

АНОТАЦІЯ

У роботі представлені результати фізико-хімічних досліджень, що були направлені на створення сиропу з рідким екстрактом насіння льону звичайного з послаблюючою, протизапальною, пом'якшувальною, обволікаючою дією. Обґрунтований склад сиропу з рідким екстрактом на основі сорбіту. Визначені показники якості сиропу за фармакопейними методиками (опис, відносна густина, рН, відносна в'язкість).

Робота складається з таких частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 49 сторінок, містить 6 таблиць, 4 рисунки, 50 джерел літератури.

Ключові слова: сироп, насіння льону звичайного, рідкий екстракт, сорбіт, технологія.

ANNOTATION

The paper presents the results of physicochemical studies aimed at creating of a syrup with the flaxseed liquid extract with a laxative, anti-inflammatory, softening, enveloping effect. The composition and technology of the syrup with the liquid extract based on sorbitol have been substantiated. The syrup was evaluated for different factors (appearance, density, pH and viscosity) by pharmacopoeial methods.

The work consists of the following parts: introduction, literature review, choice of research methods, experimental part, conclusions, list of used literature sources, total volume of work 49 pages, contains 6 tables, 4 figures, 50 literature sources.

Key words: syrup, flaxseed, liquid extract, sorbitol, technology.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. Сучасний стан проблеми створення препаратів рослинного походження у вигляді сиропів послаблюючої дії	8
1.1 Лікування запорів у літніх людей і застосування насіння льону звичайного в медичній практиці	8
1.2 Характеристика сиропів з екстрактами як лікарських засобів	15
Висновки до розділу 1	18
РОЗДІЛ 2. Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об'єкти та методи досліджень	19
2.1 Методологічні підходи до розробки складу сиропу з рідким екстрактом насіння льону звичайного	19
2.2 Характеристика рідкого екстракту насіння льону звичайного і допоміжних речовин	21
2.3 Методи досліджень	25
Висновки до розділу 2	29
РОЗДІЛ 3. Експериментальна частина. Розробка складу сиропу з рідким екстрактом насіння льону звичайного	30
3.1 Дослідження екстракту насіння льону звичайного, вибір допоміжних речовин і розробка складу сиропу	30
3.2 Дослідження якості сиропу з екстрактом насіння льону звичайного	44
Висновки до розділу 3	48
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	49
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	50
ДОДАТКИ	56
Додаток А	57

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	–	активний фармацевтичний інгредієнт
БАР	–	біологічно активні речовини
ВЕРХ	–	високоєфективна рідинна хроматографія
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВКЯ	–	відділ контролю якості
ДФУ	–	Державна фармакопея України
ЛРС	–	лікарська рослинна сировина
ЛЗ	–	лікарський засіб
ЛП	–	лікарський препарат
ЛФ	–	лікарська форма
МКЯ ЛЗ	–	Методи контролю якості лікарського засобу
ПЕТ	–	поліетилентерефталат
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Актуальність теми. У 10–20 % населення розвинених країн зустрічаються проблеми з випорожненням кишечника (запор), серед людей похилого віку та старих людей відсоток збільшується: запор відмічається у 30 % населення [1–3].

Запор є порушенням спорожнення кишечника зі подовженням інтервалів між дефекаціями понад норму. Під час запору виникають відчуття дискомфорту, несприятливі клінічні прояви, погіршується самопочуття людини, зменшується соціальна активність та погіршується якість життя.

При цій недозі корисною є фітотерапія з використанням лікарських рослин, що надають послаблюючу дію: відварів або настоїв кори та ягід жостеру, трави кропиви, насіння льону тощо [4–6].

Сиропи є пероральною лікарською формою, яка може бути зручною для людей похилого віку при прийомі послаблюючих засобів, особливо з екстрактами лікарських рослин. Хоча сиропи відносять більше до дитячих лікарських форм, і дорослі дуже часто із задоволенням приймають ліки у вигляді смачних сиропів.

На сьогодні деякі послаблюючі засоби виготовляються у вигляді сиропів. Перспективною лікарською сировиною для одержання послаблюючих засобів є насіння льону звичайного.

Насіння льону звичайного має обволікаючу, секретолітичну і протизапальну дію. Водний настій слизу має захисну, заспокійливу дію при запаленні стравоходу, виразці шлунка і дванадцятипалої кишки, ентеритах і колітах. Окрім того рідкий екстракт насіння льону звичайного проявляє пом'якшувальну, проносну активність, уповільнює всмоктування токсинів, захищає клітини від старіння, блокує вироблення естрогенів в організмі, тому допомагає при онкологічних захворюваннях, що виникають внаслідок гормональних порушень. Також додатково рідкий екстракт насіння льону має антивірусну, антибактеріальну, протигрибкову дію.

Мета дослідження. Метою наших досліджень стала розробка складу і технологічної схеми одержання сиропу з рідким екстрактом насіння льону звичайного.

Завдання дослідження. Для досягнення поставленої в кваліфікаційній роботі мети необхідно було вирішити такі завдання:

– провести аналіз, узагальнити та систематизувати дані джерел літератури щодо використання лікарської рослинної сировини — насіння льону звичайного в медицині як послаблюючого засобу; проаналізувати і систематизувати сучасний стан створення лікарських засобів з екстрактами з насіння льону звичайного і сиропів на основі екстрактів з рослинної сировини;

- за одержаними результатами фізико-хімічних досліджень здійснити вибір необхідних допоміжних речовин, а також провести розробку складу сиропу з рідким екстрактом насіння льону звичайного з урахуванням вимог до сиропів, що пред'являються існуючою нормативною документацією;

- розробити технологічну схему одержання сиропу з рідким екстрактом насіння льону звичайного;

- за методиками ДФУ дослідити деякі показники якості сиропу, виготовленого з рідким екстрактом насіння льону;

- провести вивчення стабільності у процесі зберігання сиропу з екстрактом насіння льону протягом певного періоду часу.

Об'єкт дослідження — рідкий екстракт насіння льону звичайного (виробник «Нове життя», Україна), сироп з рідким екстрактом насіння льону звичайного.

Предмет дослідження — склад, технологія та методи контролю якості сиропу з екстрактом насіння льону звичайного.

Методи проведених досліджень — методи вивчення фізико-хімічних параметрів за статтями ДФУ та методи контролю якості екстракту насіння льону звичайного та розробленого сиропу на основі екстракту.

Практичне значення результатів, які одержані – дослідження орієнтовані на одержання сиропу з екстрактом насіння льону звичайного, визначення його якості, стабільності в процесі зберігання для вироблення рекомендацій проведення подальших досліджень і впровадження у виробництво на фармацевтичному підприємстві.

Апробація результатів проведених досліджень і публікації досліджень – участь у конференції з написанням тез: XII Міжнародній науково-практичній конференції «Modern problems of science, education and society», м. Київ, яка відбулася 5-7 лютого 2024 року.

Структура та обсяг представленої кваліфікаційної роботи. Представлена до захисту кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків, списку джерел літератури, додатків, викладена на 49 сторінках, включає 6 таблиць, 4 рисунки, 50 джерел літератури та 1 додаток.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ СТВОРЕННЯ ПРЕПАРАТІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ У ВИГЛЯДІ СИРОПІВ ПОСЛАБЛЮЮЧОЇ ДІЇ

1.1. Лікування запорів у літніх людей і застосування насіння льону звичайного в медичній практиці

Частою проблемою людей похилого віку є порушення випорожнення кишечника або запор. Наявність запору лікарі діагностують за такими ознаками, як:

- утруднене спорожнення кишечника, коли доводиться напружуватися досить довго;
- затримка випорожнень кишечника більше двох діб;
- систематичне неповне спорожнення кишечника з відчуттям незакінченого акту дефекації [1-3].

До причин запору відносять зміни способу життя, зміни місця перебування (наприклад, госпіталізація) або проживання, зміни харчування, складу питної води, постійний стрес. Частою причиною хронічних запорів є малоактивний спосіб життя або гіподинамія у людей, які працюють стоячи або сидячи. Іноді до запорів приєднується геморої. Нестача рухової активності може сприяти венозному застою, атонії кишечника. До застійних явищ у сфері малого таза можуть призвести переповнення прямої кишки каловими масами та натужування при дефекації. Затримка випорожнення може бути наслідком тривалого постільного режиму. Грізною причиною запору є онкологічна патологія — звуження кишечника через пухлину. Запор дуже шкідливий для літніх людей, пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з аневризмою аорти та захворюваннями серця. Проблему посилюють різні захворювання органів шлунково-кишкового тракту:

жовчнокам'яна та спайкова хвороби, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, випадання прямої кишки, хронічний коліт, анальні тріщини, хронічні захворювання передміхурової залози у чоловіків і матки та придатків у жінок. При тривалому прийомі деякі лікарські препарати, серед яких нестероїдні протизапальні, сечогінні препарати, а також відвари кори дуба, чорниці, черемхи можуть викликати медикаментозний запор [3, 4].

Виникненню цієї недуги сприяє гіпотиреоз, цукровий діабет, хронічна серцева недостатність. У пацієнтів на довгому постільному режимі робота органів травлення сильно погіршується, нестача рухів позначається на руховій та секреторній роботі органів травлення. Виснажені пацієнти можуть страждати запором через ослаблення м'язів черевного пресу, діафрагми та тазового дна. А розслаблені стінки живота не можуть в достатній мірі підтримувати внутрішньочеревний тиск, що має велике значення для доброї діяльності шлунка та кишечника [5–7].

Важлива роль у запобіганні та лікуванні запору належить правильно організованому харчуванню, виключенню з раціону певних продуктів і, навпаки, включенню харчових продуктів, багатих на рослинну клітковину та стимулюючих спорожнення кишечника. До останніх відносяться овочі (буряк, гарбуз, огірки, морква, кабачки, картопля, цвітна капуста), солодкі фрукти (яблука, персики, банани, абрикоси, сливи) та ягоди (чорна смородина, полуниця, малина, агрус), сухофрукти (курага, чорнослив, інжир, ізюм), каші (пшенична, ячна, пшоняна, гречана, вівсяна), білий хліб з додаванням висівок. Для підвищення рухової активності кишечника необхідним продуктом є рослинні олії (оливкова, соняшникова, кукурудзяна), що додаються до вінегретів, пюре, салатів. Вживання фруктових желе, мусів, пастили збільшує обсяг кишкового вмісту і тим самим сприяє спорожненню кишечника. Послаблюючий ефект виявляють кисломолочні продукти – кисле молоко, біфідокефір, йогурт.

Для усунення запорів рекомендованою є фітотерапія з використанням лікарських рослин з послаблюючою дією, серед яких слід виокремити льон звичайний і ЛРС — насіння льону звичайного [1, 3, 5–12].

Льон звичайний (лат. *Linum usitatissimum* L., назва походить від латинізованого грецького слова «linon» — «нитка», також лат. *usitatissimus, um* — найвищий ступінь від «*usitatus*» — «звичайний», «уживаний») — рослина, що відноситься до родини льонових (лат. *Linaceae*) (рис. 1.1).

Льон звичайний являє собою трав'янисту однорічну рослину з циліндричним, з голим стеблом заввишки 0,7–1,6 м, що є гіллястим у верхній частині, або вилчасто-розгалуженим від основи стеблом завдовжки 30–52 см. Стебла льону можуть займати проміжне положення за висотою і розгалуженням. Листки рослини сидячі, чергові, лінійні або вузьколанцетні. Квітки льону двостатеві, правильні, небесно-сині, можуть бути фіолетового кольору. Квітки на квітконіжках на верхівці стебла зібрані у розлогі щіткоподібні суцвіття. Квітка має п'ятичленну чашечку, п'ятипелюстковий віночок і п'ять або десять тичинок. Плід рослини являє собою кулясту або яйцеподібну розтріскану коробочку з численним блискучим дрібним насінням (рис. 1.2) [13].



Рис. 1.1. Загальний вигляд льону звичайного

Льон звичайний вирощується як олійна і прядильна рослина. На олію найбільше льон звичайний вирощується в США та Індії, на прядиво — в європейських країнах: Польщі, Україні, Румунії, Бельгії, Франції). Існує близько 40 сортів льону. В нашій країні з льону одночасно виробляється

насіння і волокно. Урожайність рослини є великою — у середньому 3,6 (до 15) ц/га насіння і 3,7 (до 10) ц/га волокна.

Цвіте льон звичайний у червні–серпні, плоди досягають у серпні–вересні, коли починається збирання насіння механізованим способом. Збір насіння проводиться у фазу жовтої ранньої стиглості 75 % коробочок з насінням. При цьому одержують насіння, яке може перероблятися на олію і придатне для посіву, а також волокно льону з доброю якістю. Зібрану рослину висушують у валках або на сонці на току. Після обмолоту насіння льону досушують на току або, частіше, в сушарці при температурі до 45 °С. Насіння потрібно оберігати від вологи, що призводить до слизуватості насіння. Маса 1000 насінин льону звичайного становить 5,3–15,1 г.

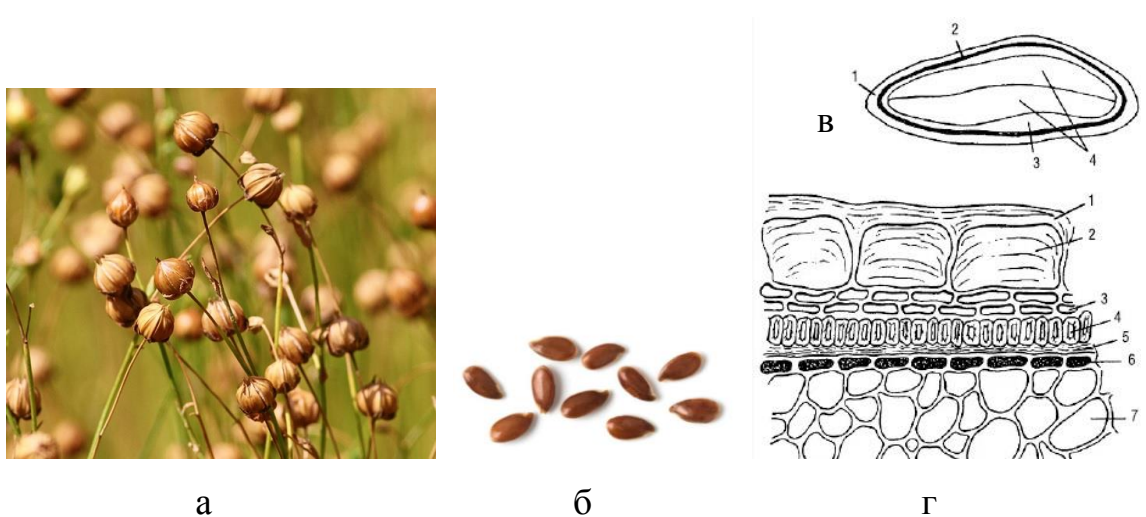


Рис. 1.2. Плоди і насіння льону звичайного: а — коробочки з насінням на стеблах; б — загальний вигляд насіння; в — поперечний розріз насінини льону (збільшення $\times 10$): 1 — оболонка; 2 — пігментний шар насіння; 3 — ендосперм; 4 — сім'ядолі; г — поперечний розріз насінини (велике збільшення): 1 — кутикула насіння; 2 — слизові клітини епідерми; 3 — шар стислої паренхіми; 4 — механічний шар насіння; 5 — поперечний шар насіння; 6 — пігментний шар; 7 — ендосперм насінини

Лікарська рослинна сировина — насіння льону звичайного (латиною *Semina Lini* (або *Semina Lini usitatissimi*, або *Lini semen*) — входила до Державної фармакопеї XI, нині входить до ДФУ, Європейської Фармакопеї і фармакопей декількох країн світу. Насіння льону звичайного має плескату, яйцеподібну форму, воно округле з одного кінця та загострене з іншого, нерівнобоке, завтовшки до 3 мм і завдовжки до 6 мм (див. рис. 1.2). Поверхня насінин блискуча, гладенька, світло-жовтого кольору, часто до брунатного кольору, має світло-жовтий насінневий рубчик. Насіння льону на смак слизьке і маслянисте, без запаху [13, 14].

Основну масу насіння льону звичайного становлять жирна олія (30–49 %), слиз (3–7,5 %) і протеїн (25–32 %). У особливих слизових клітинах на поверхні насіння льону міститься слиз. Такі клітини зі слизом у воді швидко руйнуються. Показник набухання для цілого насіння льону становить не менше 4, для порошку насіння, просіяного через сито номер 710, — не менше 4,5. Полісахариди слизу насіння льону включають галактуронани, що мають кислу природу. У продуктах гідролізу полісахаридів переважають кислота галактуронова, L-арабіноза, D-галактоза, D-ксилоза і L-рамноза.

Ляну жирну олію (лат. *Oleum Lini*) одержують холодним пресуванням. І від інших рослинних олій ляна жирна олія відрізняється збільшеним вмістом поліненасичених жирних кислот: лінолевої (15–20 %) і ліноленової (35–45 %); вміст же олеїнової кислоти становить 15–20 %, стеаринової і пальмітинової разом — 8–9 %. При чому, вченими з'ясовано, що вміст ліноленової кислоти, в залежності від сорту, виду і генотипу льону, становить від 3–8 % до 62–69 %. Ліпідна фракція насіння льону містить фосфоліпіди; у стероловій фракції міститься 41 % ситостеролу. В ляній олії, що одержана екстракцією рідким діоксидом вуглецю (CO₂), міститься 55 % гліцеридів ліноленової, 20 % лінолевої, 17,8 % олеїнової, 6,7 % пальмітинової, 0,25 % стеаринової і 0,25 % лауринової кислот [15, 16].

Ляна олія може бути нестабільною до окиснення протягом зберігання, що обмежує її застосування в медицині та харчовій промисловості. Для

стабілізації олії використовують зниження температури протягом її одержання, додавання антиоксидантів до готової олії, проведення часткового каталітичного гідрування для зменшення вмісту ліноленової кислоти. Остання технологія споряджена з частковою транс-ізомеризацією подвійних зв'язків жирних кислот. Транс-ізомери жирних кислот володіють негативною дією на рівень холестерину в організмі і ліпопротеїнів у сироватці крові, що підвищує ризик виникнення атеросклерозу, онкологічних та інших хронічних захворювань. Рівень транс-ізомерів в лляній олії регламентується і не повинен перевищувати 20 %.

У біотехнології лляного насіння вченими досягнуто значного прогресу. Так, одержані нові сорти, нові мутанти і трансгенні рослини з вмістом α -ліноленової кислоти менше 3 %. Також для лікувальних цілей одержані ферменти і пептиди, для харчування — стабільна за складом олія [17, 18].

Насіння певного сорту льону звичайного, що було спеціально оброблено (Linusit), використовують при хронічних запорах як проносне, у складі дієти при діабеті.

Сухий екстракт насіння льону звичайного (10 %) або тонко подрібнене насіння входить до складу препарату Bioflax 20, що розроблений для захисту слизової оболонки шлунка від побічної дії нестероїдних протизапальних засобів, етанолу або інших хімічних агентів, а також для використання при стресі. Препарат Лінетол (виробник ДП "Завод хімічних реактивів" НТК "Інститут монокристалів" НАН України, Україна) містить етилові етери ненасичених жирних кислот з лляної олії. Препарат знижує рівень холестеролу в крові й застосовується для терапії атеросклерозу. Лінетол, як діюча речовина, входить до складу препаратів, що знаходяться під тиском: Вінізоль, Лівіан, Ліфузоль. Аналоги Лінетолу — препарати Сингран і Сингран-В (водорозчинна модифікація препарату) — є сумішшю етилових етерів ліноленової та лінолевої кислот, і розроблені для використання у дерматології. Для проведення терапії екзем розроблений препарат Efamol у капсулах з лляною та іншими рослинними оліями і вітаміном Е. Засіб

Emosan, до складу якого входять гексахлоран і поліненасичені жирні кислоти, захищає шкіру від агресивних реагентів, наприклад, лугів, кислот, фенолів, формальдегіду, тощо [13, 19–25].

Як підтверджено низкою досліджень, ентеродіол і ентеролактон рослини знижують ризик онкологічних захворювань, мають проти естрогенну активність. Знижується ризик метастазування; захисний ефект пов'язаний з активністю β -глюкуронідази. Лігнани льону звичайного мають протимікозну, антибактеріальну і противірусну дію, сполуки в поєднанні з поліненасиченими жирними кислотами активують імунну систему організму.

Льон є однією з найважливіших олійних культур у світі, а насіння льону є основним джерелом α -ліноленової кислоти і найбагатшим харчовим джерелом лігнанів. Користь для здоров'я обох речовин є беззаперечною [14–16]. Деякі дослідження показали, що насіння льону виявляло проносну дію у здорових людей [18, 19] і пацієнтів із запорами [20].

Деякі методи терапії були розроблені для лікування функціонального запору, включаючи медикаментозну та немедичну терапію та зміну способу життя.

Серед немедичних методів лікування все частіше використовують насіння льону. Вони багаті ліноленовою кислотою, лігнаном та іншими біологічно активними сполуками, які мають такі фармакологічні ефекти, як зниження маси тіла, рівня ліпідів у крові, зниження артеріального тиску та глюкози в крові, зменшує запалення, покращують імунітет та запобігають серцево-судинним захворюванням. Повідомлялося, що кишкова мікробіота значно змінюється у здорових дорослих чоловіків після споживання насіння льону протягом тижня.

Насіння льону, за даними літератури, може покращити дефекацію та мікробіоту кишечника у літніх пацієнтів із хронічними запорами та збільшити різноманітність мікробіоти кишечника. Насіння льону звичайного можна безпечно приймати. Таким чином, насіння льону може служити ефективним засобом при лікуванні хронічних запорів [21, 22].

Хронічне застосування стимулюючих проносних засобів спричиняє надмірну стимуляцію тканин товстої кишки, через що або проносні перестають діяти, або людина взагалі не може обходитись без використання проносного засобу [23, 24].

Рослини, рослинні екстракти або хімічні речовини рослинного походження використовувалися в терапевтичних цілях протягом століть. Сьогодні багато фармакологічних препаратів створені на основі прототипу натурального продукту, масел або екстрактів трав. Інтерес до лікувальних властивостей трав зростає у всьому світі. Медицина все більше охоче використовує науково перевірені рослинні засоби. Використання лікарських рослин не тільки знижує витрати, пов'язані з розробкою патентованих хімічних препаратів, але також є доказом того, що лікарські рослини містять комбінації синергічні та нейтралізуючі побічні ефекти [25–32].

1.2 Характеристика сиропів з екстрактами як лікарських засобів

Сиропа являють собою густі, прозорі рідини з діючими речовинами. За технологією виготовлення сиропів лікарські речовини в сиробах можуть бути розчиненими в концентрованому водному розчині сахарози або концентрованих водних розчинах інших цукрів. У залежності від складу сиропи з лікарськими субстанціями можуть мати характерний специфічний запах і смак.

Окрім діючих речовин і цукру до складу сиропів входять допоміжні речовини, такі як антимікробні консерванти, антиоксиданти, смакові добавки, ароматизатори, стабілізатори тощо [34–35].

Сиропа поділяють на два види: смакові та лікарські — в залежності від призначення та складу. Якщо сиропи виготовлені як смакові, то їх використовують для коригування смакових якостей лікарських речовин, неприємних на смак, серед смакових сиропів: цукровий і фруктово-ягідні.

До складу лікарських сиропів включають активні фармацевтичні інгредієнти. За однією з технологій лікарських сиропів спочатку одержується водний розчин сахарози або інших вуглеводів у розчині активного фармацевтичного інгредієнта, або у витяжках з рослинної сировини (свіжої чи висушеної). За іншою технологією діючі речовини, екстракти, настойки додають до готового цукрового сиропу. До лікарських сиропів відносять «Пертусин», сироп алтеї, сироп солодки тощо [36–39].

На фармацевтичних підприємствах для одержання сиропів до реактору з водою завантажують цукор-рафінад (сахарозу вищого очищення). Такий цукор містить не менше 99,9 % сахарози і не більше 0,35 % вологи. Цукор-рафінад не має містити ультрамарин, який є причиною поганої якості сиропів через виділення сірководню. Для консервації сиропів можуть додавати певну кількість етанолу. Зі збільшенням концентрації цукру температура кипіння водних розчинів цукру підвищується. Так сироп, що містить 50 % цукру, закипає вже при температурі 101,7 °С, сироп, що містить 60 % — при 102,1 °С; 65 % — при 103,6 °С; а 75 % — тільки при 108° С [40–44].

Для виготовлення сиропів з екстрактами використовуються різні склади і технології. Дослідниками було розроблено сироп з використанням екстракту з листя *Crassocephalum crepidioides* з використанням чотирьох різних складів. Перший склад сиропу включав лише екстракт листя та цукровий сироп в рівних кількостях, другий сироп складався з цукрового сиропу, екстракту листя та апельсинового соку в співвідношенні 50:25:25, третій сироп складався з цукрового сиропу, екстракту листя та ананасового соку в співвідношення 50:25:25, і четвертий зразок складався з цукрового сиропу, екстракту листя та апельсинового та ананасового соків у співвідношенні 50:25:12,5:12,5 [41].

Сироп з відварами з коренів двох лікарських рослин, а саме *Nothosaerva brachiata* і *Gomphrena celosiodies* розроблений для використання при каменях у нирках. Для приготування спочатку простого сиропу 666,7 г сахарози зважували і додали до води очищеної, далі нагрівали до розчинення сахарози при періодичному помішуванні. Додавали стільки води очищеної кип'яченої,

щоб отримати 1000 мл сиропу. Потім одну частину відвару коренів змішували з п'ятьма частинами простого сиропу (1:5). Необхідну кількість метилпарабену та олії м'яти перцевої додавали до вищевказаної суміші. Розчинність перевіряли візуальним спостереженням за прозорістю розчину.

Продукти бруньок сосни використовують як антисептичний, тонізуючий, але здебільшого як відхаркувальний засіб при захворюваннях дихальної системи. Одним з найвідоміших лікарських засобів із соснових бруньок є сироп. З метою одержання сиропу з найкращими властивостями, який містить етанольні рідкі екстракти бруньок сосни (з 30%, 35% та 40% розчинами етанолу), був виготовлений сироп бруньок сосни. Найбільшу кількість фенольних сполук (0,55 мг/мл) та антиоксидантні властивості (17,74 %) мав сироп із вмістом 40 % спиртового екстракту бруньок сосни. Найбільшу динамічну в'язкість (59,61 мПа·а) також виявив сироп з 40 % спиртового екстракту.

За іншими дослідженнями спочатку було приготовано етанольний екстракт насіння кресу садового. 5 г подрібненого насіння екстрагували 80 % етанолом, після витримування протягом 74 годин проведено фільтрування. Для приготування простого сиропу 116,67 г сахарози було зважено, додано до води, і одержано 175 мл сиропу при постійному помішуванні. Для остаточного сиропу від кашлю з п'ятьма частинами простого сиропу змішували одну частину екстракту насіння (1:5), до суміші додавали лимонну олію (0,025 %) і сорбат калію 0,2 % [42–46].

В Україні не виробляється сироп з екстрактом насіння льону. Тому розробка складу сиропу з екстрактом насіння льону з послаблюючою, протизапальною, пом'якшувальною, антибактеріальною дією є актуальною задачею.

Висновки до розділу 1

1. Запор є дуже поширеною проблемою зі здоров'ям у світі. Як традиційні лікарські засоби насіння льону використовувалося для терапії запорів протягом століть.
2. Сироп являє собою сучасну лікарську форму, яка може застосовуватись для пацієнтів похилого віку.
3. Екстракт насіння льону звичайного є перспективною субстанцією рослинного походження для створення нового препарату у вигляді сиропу з послаблюючою активністю

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Методологічні підходи до розробки складу сиропу з рідким екстрактом насіння льону звичайного

Недоліком традиційних лікарських сиропів є присутність головного компонента — сахарози. Сахароза в сиропах, окрім функції формоутворювача, ще коригує смак. Проте сахароза має низький потенціал солодкості, і тому додається у великих концентраціях до різних лікарських препаратів. Таким чином, цукор впливає на всмоктування активних речовин, знижує біодоступність та їх активність. Доведено зменшення абсорбції в організмі аскорбінової кислоти при прийомі з цукром, також уповільнення абсорбції похідних амідів сульфанілової кислоти, кальцію хлориду.

Вадою сиропів з сахарозою є їх протипоказання при діатезах, цукровому діабеті, грибкових ураженнях шкіри і слизових оболонок [43, 44]. При надходженні до ШКТ цукор розщеплюється на моносахариди фруктозу та глюкозу і абсорбується як моносахариди. Якщо не відбулося розщеплення цукру на моносахариди, цукор діє як сольовий проносний засіб (спостерігається осмотичний ефект). Слід відмітити і те, що в кишечнику велика кількість сахарози є живильним середовищем для росту бактерій, які викликають бродіння [40, 41].

Іноді відмічається непереносимість сахарози дітьми. При цьому у дітей спостерігаються прояви рецидивної діареї, блювоти, затримка фізичного розвитку.

Сахароза може знижувати стійкість діючих речовин у розчинах. Так, стабільність аскорбінової кислоти і рибофлавіну в вітамінних сиропах при

зберіганні в умовах кімнатної температури були схильними до розкладання. При заміні сахарози сорбітом чи сахарином натрію в складі сиропів стабільність цих вітамінів збільшувалася. Проведені дослідження стабільності тіаміну гідрохлориду в розчині сахарози показало, що він не є стійким також. Тому для таких сиропів рекомендовано додавати 30 % сорбіту [35, 37].

При розробці сиропів, як і інших рідких лікарських засобів, що вимагають корекції смаку, беруть до уваги, що введення коригентів смаку не повинно впливати на абсорбцію в організмі лікарського препарату, його біологічну доступність, а отже на терапевтичну дію. Також коригенти не повинні взаємодіяти зі складовими препаратів і зменшувати їх стабільність протягом зберігання. Коригенти смаку мають швидко змішуватися з іншими складовими препаратів і піддаватися стандартизації. Коригенти смаку повинні бути без сторонніх домішок, нетоксичними, неканцерогенними, до них висувається вимога стійкості при певному рН, при дії світла і підвищеної температури (до 110 °С); стабільності до відновлення і окиснення [34, 40, 42].

При розробці сиропів, як і інших рідких лікарських засобів, особлива увага приділяється не тільки приємним органолептичним властивостям, біологічній доступності, стабільності, а і враховується комфортні умови прийому. Для цього до рідких лікарських засобів вводяться допоміжні речовини. Встановлено, що допоміжні речовини визначають фізико-хімічні властивості рідких лікарських засобів. На властивості сиропів впливає концентрація допоміжних речовин, таких як цукор, пропіленгліколь, сорбіт, консервантів (ніпагіну і ніпазолу).

На сьогодні сорбіт, як основа, як неактивний компонент сиропів, знайшов широке застосування. Проте сорбіт може мати певну фармакологічну дію: послаблюючу і жовчогінну. При вживанні сиропів на сорбіті, якщо не потрібною є послаблююча дія, рекомендується обмеження вживання сорбіту до 10 г на день [43–49].

2.2 Характеристика рідкого екстракту насіння льону звичайного і допоміжних речовин

Для проведення досліджень з розробки сиропу використовували рослинний рідкий екстракт насіння льону звичайного, де як екстрагент використана суміш: вода очищена, пропіленгліколь і гліцерин (ТОВ «Нове життя», Україна).

Рослинний рідкий екстракт насіння льону звичайного рекомендовано виробником як засіб, який проявляє проносну, протизапальну, обволікаючу дію на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, нормалізує роботу печінки.

Виробником рідкого екстракту зазначається, що насіння льону, завдяки багатому складу, до якого входять полісахариди, слиз, клейковина, протеїни, амінокислоти, лігнани, жирна олія, ненасичені жирні кислоти Омега-3, природні антиоксиданти, вітаміни та мінерали, має широкий спектр застосування. Основною властивістю льону є здатність нормалізувати функцію травлення, льон покриває запалені слизові оболонки, проявляє сильні обволікаючі властивості. Насіння рослини посилює перистальтику кишечника, зменшує всмоктування токсинів, очищує від внутрішніх паразитів. Окрім того, рослина стимулює роботу нирок, сприяє їх очищенню, має легку сечогінну дію, допомагає підсилити секрецію підшлункової залози, стимулює вироблення інсуліну та знижує глікемію. Також льон забезпечує відчуття ситості, перешкоджає засвоєнню жирів і діє, як м'який проносний засіб, тому насіння рослини допомагає схуднути, і одночасно живить організм корисними речовинами. Льон посилює кровообіг і покращує роботу серця, нормалізує підвищений тиск і серцевий ритм, зменшує ймовірність тромбоутворення, тому що знижує коагуляцію крові, стабілізує рівень згортання крові, зменшує ризик інсультів та інфарктів.

У льоні ідентифіковані різні сполуки, в тому числі біологічно активні пептиди та білки. Насіння льону у 100 разів багатше на лігнани, ніж насіння інших рослин. З насіння виділені диглюкозид секоізоларицирезинолу, який у кишечнику метаболізує до ентеродіолу і ентеролактону, кожен з яких є сумішшю двох діастереоізомерів. Також у насінні містяться ціаногенні глікозиди: лінамарин (1,5 %), лінустатин і неолінустатин, а також ензим лінамараза (рис. 2.1).

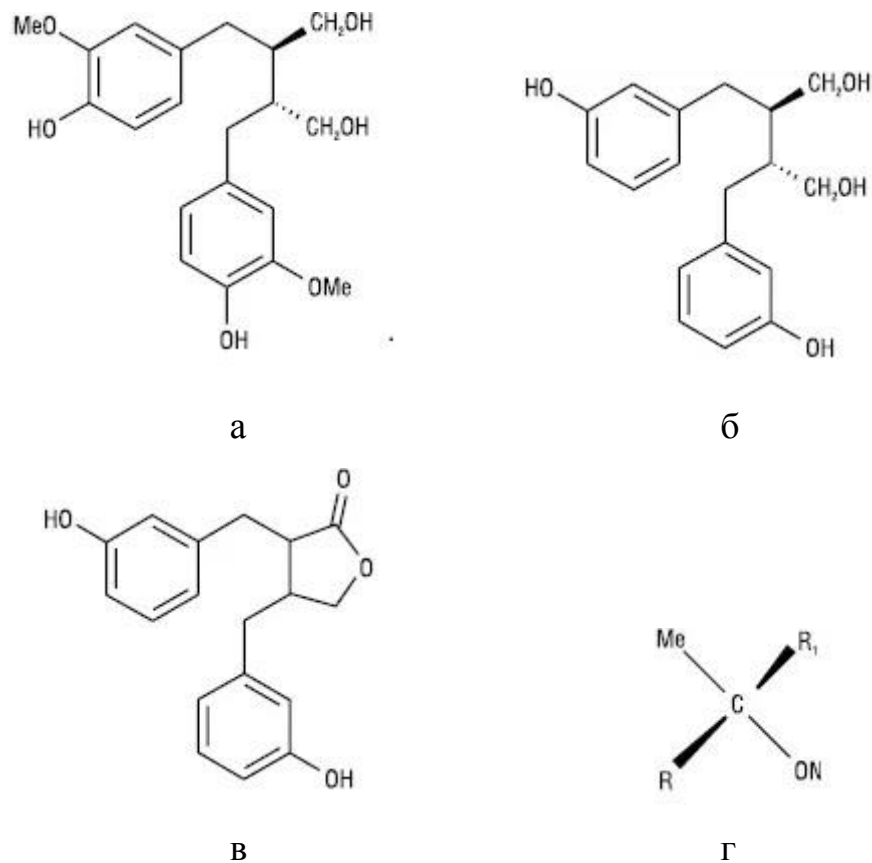


Рис. 2.1. Сполуки, ідентифіковані в насінні льону звичайного: а) секоізоларицирезинол, б) ентеродіол, в) ентеролактон, г) лінамарин (де у формулі $R_1 = \beta\text{-D-O-глюкозил}$, $R = \text{Me}$), лінустатин (де $R_1 = \beta\text{-O-генціобіозид}$, $R = \text{Me}$), неолінустатин (де $R_1 = \beta\text{-O-генціобіозид}$, $R = \text{Et}$)

Ентеролактон і ентеродіол за структурою дуже близькі до синтетичних естрогенів стильбестролу і гексестролу, але не мають естрогенної активності і, конкуруючи з естрогенами, блокують відповідні рецептори. А оскільки 30–50 % усіх пухлин кишечника мають рецептори, які зв'язуються з

естрогенами, то лігнани блокують проліферативну дію естрогенів на епітелій кишечника.

Насіння льону (також стебла, листя) містять фенолокіслоти: кумаринову, бузкову та інші, а також етери коніферилового і синапового спиртів із феруловою кислотою. Вміст золи становить 4,5 %, зола містить макро- та мікроелементи: Ca, K, Mg, Fe, Mn, Zn, Cu, Cr, Se, Al, Ni, Pb, B, I. Насіння льону концентрує селен, має обволікаючу, секретолітичну і протизапальну активності. При прийомі набухлого у воді насіння, збільшується обсяг калової маси в кишечнику, посилюється просування маси. Набухле насіння діє як очищувальний засіб при ожирінні та атонії товстої кишки.

Водний настій слизу насіння льону звичайного володіє заспокійливою, захисною і протизапальною дією при виразці шлунка і дванадцятипалої кишки, запаленні стравоходу, ентеритах і колітах (при застосуванні у клізмах).

Зовнішньо слиз у вигляді компресів знайшов застосування при опіках, трофічних виразках і променеви́х пошкодженнях шкіри.

Слизи (Mucilagines; лат. mucus — слиз + aqure — робити, діяти) — густі в'язкі розчини високомолекулярних сполук, безазотистих речовин, близьких до полісахаридів. Застосовують їх у медицині як обволікаючі та пом'якшувальні речовини у складі живильних клізм та ін. Деякі слизи використовують як емульгатори і стабілізатори (крохмаль, камеді). Одержують слизи шляхом екстрагування водою з рослинного матеріалу. До справжніх слизів, що мають в основі слизову кислоту, відносять слизи насіння льону. Це хороші нешкідливі проносні засоби. Організм до них не звикає, їх можна використовувати тривалий час.

Рідкий екстракт насіння льону пропонується за даними літератури вживати по 7-10 крапель 2-3 рази на день до їжі, що було враховано при розробці сиропу на основі екстракту.

Терміни та умови зберігання для екстракту, визначені виробником: зберігання 24 місяці від дати виготовлення в сухому, захищеному від світла місці, недоступному для дітей, при температурі не вище 25 °С і відносній вологості повітря не вище за 85 %.

При проведенні досліджень із розробки складу сиропу із рідким екстрактом насіння льону звичайного застосовували речовини, що входять до переліку допоміжних речовин, дозволених до використання в ЛЗ. Перелік затверджений Наказом МОЗ України від 19.06.2007 № 339.

Вода очищена (ДФУ) являє собою безбарвну, прозору рідину без запаху та смаку. Для води очищеної є характерними температура кипіння 100 °С; температура плавлення 0 °С; питома вага — 0,9971 (при 25 °С); показник заломлення — 1,3330; динамічна в'язкість — 0,89 МПа·с, поверхневий натяг — 71,97 мН/м (25 °С). Вода змішується з полярними розчинниками, вода очищена відноситься до нетоксичних та не подразливих речовин. Для потреб фармацевтичної промисловості воду очищену одержують методами іонного обміну, дистиляції та зворотного осмосу з води питної. Рекомендується зберігати воду очищену у щільно закритих контейнерах протягом не більше трьох діб, в умовах, що не дають можливість розвитку мікроорганізмів [50].

Сорбіт (лат. Sorbus — «горобина»), також сорбітом (рис. 2.2), являє собою оптично активний шестиатомний спирт і міститься в багатьох фруктах (персиках, сливах, яблуках, грушах). Сорбіт є ізомером манітолу: дві речовини відрізняються розташуванням відносно атомів вуглецю гідроксильних груп. Речовина є солодкою, солодкість становить 0,48 солодкості від сахарози, енергетична цінність речовини становить 390 ккал. Фізико-хімічні властивості сорбіту: температура плавлення — 95 °С.

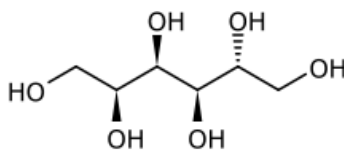


Рис. 2.2. Структурна формула сорбіту

Сорбіт одержують у промисловості електрохімічним відновленням D-глюкози або каталітичним гідруванням глюкози. Солодка речовина знайшла застосування для хворих на цукровий діабет як замітник цукру. Зареєстровано як харчову добавку за кодом E420.

Калію сорбат $C_6H_7O_2K$, структурна формула якого приведена на рис. 2.3, являє собою кристалічний білий порошок з характерним слабким запахом. Мол. м. 150,22 [50].

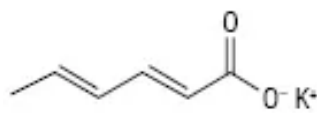


Рис. 2.3. Структурна формула калію сорбату

Калію сорбат має такі фізико-хімічні властивості: температура плавлення — 270 °С з розкладанням; густина — 1,363 г/см³; речовина є розчинною в етанолі 1:50, 95 % етанолі 1:35, 5% етанолі 1:1,7, воді 1:1,72 (при 20 °С), 1:1,64 (при 50 °С), 1:1,56 (при 100 °С), пропіленгліколі 1:1,8 (при 20 °С), 1:2,1 (при 50 °С), 1:5 (при 100 °С). За даними мікробіологічних досліджень мінімальні інгібуючі концентрації бактерій: для *Staphylococcus aureus* при рН 5,6 — 1210 мг/мл, при рН 6,1 — 1010 мг/мл, при рН 7,1 — 3810 мг/мл, для *Escherichia coli* при рН 5,5 — 1410 мг/мл, при рН 6,0 — 1510 мг/мл, при рН 7,0 — 3810 мг/мл; для *Pseudomonas aeruginosa* при рН 5,6 — 1600–2310 мг/мл, при рН 6,1 — 1900–2510 мг/мл, при рН 7,1 — 5600–9010 мг/мл [50].

У експериментальній роботі по створенню сиропу застосовували різні коригенти запаху — ароматизатори [47].

2.3 Методи досліджень

При виконанні досліджень у кваліфікаційній роботі були застосовані сучасні методи досліджень [51–54].

Сироп, що розробляли, з екстрактом насіння льону звичайного оцінювали за певними показниками якості, такими як зовнішній вигляд (колір), смак, запах, рН, вага, в'язкість.

Кінематичну в'язкість сиропу, яка виражається в квадратних міліметрах на секунду, визначали за допомогою капілярного віскозиметру для дослідження в'язкості ньютонівських рідин. При цьому брали капілярний скляний віскозиметр типу ВПЖ-2. Визначення в'язкості проводили при температурі $20 \pm 0,1$ °С. Вимірювали час, необхідний для проходження рівня рідини, що падав від однієї позначки до іншої. Для виміру часу використовували секундомір з точністю до однієї п'ятої секунди. Результат визнавали, якщо два послідовних показання часу не відрізнялися більше, ніж на один відсоток. Розраховували середнє значення з трьох показань часу потоку сиропу, який досліджували.

Метод визначення кінематичної в'язкості сиропу. Скляний віскозиметр наповнювали через трубку певною кількістю досліджуваного сиропу за температури до 20 °С. При цьому дивилися, щоб заповнювалася розширена частина скляного віскозиметра. Рівень сиропу в розширеній частині повинен бути нижче за вихід у вентиляційну трубку віскозиметра. Далі занурювали у вертикальному положенні скляний віскозиметр до водяної бані (при температурі $20 \pm 0,1$ °С), залишали віскозиметр на 30 хвилин, щоб температура сиропу у віскозиметрі досягла рівноваги. Потім трубку віскозиметра закривали, піднімали рівень рідини в трубці віскозиметра до рівня над позначкою біля 10 мм. Утримували досліджуваний зразок сиропу на цьому рівні при закритті однієї трубки скляного віскозиметра і відкриванні другої трубки віскозиметра. Потім відкривали першу трубку скляного віскозиметра і вимірювали час секундоміром, необхідний для зниження рівня рідини від однієї позначки до іншої в трубці скляного віскозиметра. Кінематичну в'язкість досліджуваного зразка сиропу V , мм²/с, рахували за формулою (2.1):

$$V = g / 9,80665 \cdot \tau \cdot K, \quad (2.1)$$

де g – розраховане прискорення вільного падіння в місці виміру, м/с^2 ;

τ – час витікання зразка сиропу, с ;

K – постійна константа скляного віскозиметра.

Прискорення вільного падіння в місці виміру кінематичної в'язкості сиропу, g , м/с^2 , обчислювали за формулою (2.2):

$$g = 9,780318 * (1 + 0,0053024 \sin^2 \varphi - 0,0000059 \sin^2 2 \varphi) - 2 \cdot 10^{-6} h, \quad (2.2)$$

де φ – географічна широта місця виміру, градус;

h – висота над рівнем моря місця виміру, м .

Протягом проведення досліджень визначали за допомогою ареометра густину сиропу з рідким екстрактом насіння льону звичайного. При температурі $20\text{ }^\circ\text{C}$ сироп заливали до високого циліндру, занурювали обережно, повільно до нього необхідний ареометр з набору ареометрів. Величину густини досліджуваного зразка рідини вимірювали після 3–4 хвилин за поділкою на шкалі, що відповідала нижньому меніску досліджуваного зразка сиропу.

Дослідження рН сиропу проводили потенціометричним методом. Значення рН визначають як від'ємний логарифм концентрації іонів водню. Потенціометричний метод визначення рН заснований на вимірюванні різниці потенціалів між двома електродами, зануреними в досліджуваний розчин. Один з електродів з постійним і відомим потенціалом є електродом порівняння для другого електроду, потенціал якого залежить від рН досліджуваного розчину. При зануренні електроду в розчин на межі електрод – розчин виникає електричний потенціал, тому що іони електроду переходять в розчин. При цьому електрод заряджається позитивно, а прошарок розчину на межі - від'ємно. Потенціали, які виникають на межі, функціонально пов'язані з активною концентрацією іонів водню. На практиці можна виміряти тільки різницю потенціалів. Тому прилад для вимірювання рН складається з двох напівелементів або електродів: потенціал одного з них

прямо або опосередковано залежить від концентрації іонів, які визначають, – він має назву індикаторний електрод і другий, відносно якого вимірюється потенціал індикаторного електроду - має назву електрод порівняння. Перед проведенням випробувань перевіряють точність приладу по будь-якому буферному розчину з відомим значенням рН. Налаштування за ними приладу детально подається в паспорті на рН-метр. У ємність наливають буферний розчин і в нього занурюють електроди так, щоб кінці електродів цілком знаходилися в розчині. Якщо прилад налаштований правильно, то стрілка шкали повинна показувати значення рН використаного буферного розчину. При перевірці точності рН-метра рекомендується застосовувати буферний розчин з рН близьким до рН досліджуваного розчину. Потім буферний розчин виливають і кінці електродів ретельно промивають дистильованою водою. Після перевірки за буферним розчином в судину приладу наливають досліджуваний розчин, поміщають в нього кінці електродів, приєднують прилад і відлічують свідчення за шкалою рН-метру, шкала якого проградуєвана в одиницях рН. Вимірювання рН повторюють 2-3 рази, кожного разу виймаючи електроди з розчину і при вимірюванні знову занурюють їх в розчин. Значення рН виражають як середнє арифметичне двох-трьох визначень. Точність вимірювань складає $\pm 0,05$ одиниць рН.

Методики професорів Антоніни Іванівни Тенцової та Івана Артемовича Єгорова дозволили нам оцінити таку характеристику сиропу, як смак. Були розроблені загальні формули смаку для сиропу з екстрактом [42, 47].

Висновки до розділу 2

1. Запропоновано методологічні підходи до розробки послаблюючого сиропу на основі рідкого екстракту насіння льону звичайного.
3. Дано характеристику рідкого екстракту насіння льону звичайного і допоміжних речовин, що були застосовані при розробці лікарського засобу.
4. Наведено використовувані методи фізико-хімічних досліджень для розробки складу сиропу з рідким екстрактом насіння льону звичайного.

РОЗДІЛ 3
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.
РОЗРОБКА СКЛАДУ СИРОПУ З РІДКИМ ЕКСТРАКТОМ НАСІННЯ
ЛЬОНУ ЗВИЧАЙНОГО

3.1 Дослідження екстракту насіння льону звичайного, вибір допоміжних речовин і розробка складу сиропу

Розробка сиропу включає вирішення питань стабільності, біодоступності, створення комфортних умов прийому, і в тому числі питання прийнятних органолептичних показників. Зовнішній вигляд лікарської форми, її органолептичні показники мають певний психологічний вплив, що сприяє підвищенню ефективності лікарської терапії, особливо для дітей і геріатричних хворих. У ряді випадків запах і смак препарату бувають настільки неприємними, що викликають непереносимість їх хворими, і навіть перешкоджають прийому. Тому при виготовленні таких лікарських препаратів вдаються до допомоги коригентів, які забезпечують комфортність лікування.

У літературі описані способи коригування та рекомендації до використання тих чи інших допоміжних речовин для виправлення смаку гірких, солених, кислих і нудотно солодких лікарських речовин в різних лікарських формах.

Найбільшу проблему коригування представляє в рідких пероральних лікарських формах, в тому числі в сироплах, в яких поряд з вирішенням питання виправлення смаку, кольору, запаху, стоїть одночасне питання вивчення впливу коригентів на різні боки біологічної активності і стабільності лікарської форми в цілому [42, 47].

При виборі допоміжних речовин для сиропів стоїть також задача зниження до мінімуму властивих їм як лікарській формі недоліків — нестійкості при зберіганні і використанні після відкриття первинного пакування. Нестабільність сиропів буває як фізико-хімічної природи, так і біологічної. Перша проявляється у випаданні осаду при зберіганні і може призводити до зміни рівномірності дозування.

Друга пов'язана з тенденцією до підвищення мікробного обсіменіння в процесі використання сиропу і обумовлена тим, що підсолоджувачі є добрим середовищем для розмноження мікроорганізмів.

При розробці сиропу необхідно враховувати комплексний підхід до вибору допоміжних речовин, зокрема коригентів: вони повинні забезпечувати основну функцію (прийнятні органолептичні ознаки), підвищувати біодоступність і, в той же час, залишатися нешкідливими.

В складі сиропів використовуються такі групи допоміжних речовин: підсолоджувачі (коригенти смаку), коригенти запаху (ароматизатори), стабілізатори (стабілізатори хімічної структури речовин, зокрема рН середовища; колоїдної стабільності – регулятори в'язкості; мікробіологічної стабільності — консерванти).

Прийнятними вважаються органолептичні властивості лікарських сиропів, які полягають в їх швидкому і повному прояві; короткому післясмаку і в відсутності небажаних відчуттів.

У технології лікарських форм існує кілька способів вирішення цього питання. Для приготування перорального лікарського препарату, в якому необхідно мінімізувати неприємний смак, використовують зокрема додавання коригентів смаку. Коригенти смаку являють собою допоміжні речовини, які поєднуються зі смаком лікарських препаратів. Також коригенти додаються для надання приємного запаху.

Як коригенти використовуються різні цукри і підсолоджувачі, органічні кислоти, мінеральні солі, ефірні масла і їх окремі компоненти, екстракти тощо.

Однією з груп коригентів смаку є підсолоджувачі. Підсолоджувачі в складі сиропів, що випускаються в Україні і за кордоном, — це сахароза, глюкоза, мальтитний сироп, інвертний цукровий сироп, екстракт солоду, сорбіт, гліцерин, натрію сахарин, натрію цикламат.

Знаходять також широке застосування замітники сахарози (фруктоза, ксиліт, сорбіт, гліцерин і ін.). Завдяки солодкому смаку, здатності утворювати в'язкі розчини, вони використовуються у виробництві мікстур, крапель, сиропів і для дієтичного харчування хворих. Широкому використанню сорбіту сприяють його певні технологічні переваги – сироп сорбіту не жовтіє при тривалому кип'ятінні і не утворює піни.

Роль ароматичних речовин заснована на маскуванні небажаних запахів і заодно з цим і смаку. Ароматизатори в сиропях представлені незначною часткою ефірних олій (апельсинової, анісової, коричної), чистими речовинами (ванілін, ментол), ароматичними есенціями і власне синтетичними ароматизаторами з різноманітними смаками. Як правило, використовується відповідне поєднання ароматизатор–барвник, наприклад помаранчевий — апельсин тощо [39, 40, 43].

З метою розширення можливості застосування сиропу для пацієнтів, які страждають на захворювання, що виключають вживання цукру, за основу сиропу використовували замітник цукру — сорбіт — шестиатомний спирт із солодкуватим смаком, для якого є характерними виражена проносна дія, сприяння зменшенню нудоти, болю, гіркоти у роті при захворюваннях печінки, сприяння зниженню витрати вітамінів В₁, В₆, біотину, покращення мікрофлори кишечника. Сироп з сорбітом в основі має певні переваги перед цукровим сиропом: не дає розвитку дерматозам, карієсу.

Дозу рідкого екстракту насіння льону звичайного в сиропі підбирали з урахуванням рекомендацій застосування: по 7–10 крапель 2–3 рази на день. У одній чайній ложці готового продукту (5 мл) повинно бути 10 крапель (0,2 мл) екстракту.

У світі зростає занепокоєння щодо присутності етанолу у фармацевтичних рослинних препаратах через безпеку, релігійні та соціальні особливості. Побоювання пов'язані з прийомом етанолу. Отже, використання етанолу як допоміжної речовини та його гранично допустиму концентрацію потрібно регулювати і обмежувати. Крім того, вміст етанолу слід розкривати на пакованні, щоб споживачі могли обґрунтовано оцінювати можливість придбання лікарських засобів.

Деякі характеристики екстракту насіння льону звичайного наведені в табл. 3.1.

Встановлено, що рідкий екстракт насіння льону звичайного має не дуже приємний смак, характерний запах, тому є необхідною розробка його сиропу, як приємної для прийому людям похилого віку лікарської форми.

Таблиця 3.1

Показники рідкого екстракту насіння льону звичайного

Показник	Характеристика
Опис	Густа рідина жовтувато-коричневого кольору зі своєрідним запахом слизувато-маслянистого смаку з гіркуватим присмаком
Сухий залишок	10,5 %
Густина, г/см ³	0,884

Для розробки сиропу з екстрактом насіння льону звичайного були проведені дослідження смакового складу та основи для сиропу. Як основу сиропу з екстрактом вводили солодку речовину багатоатомний спирт — сорбітол — у пропорціях: сорбітол та вода очищена – 46 : 56; 56 : 46 і 64 : 36.

Багатоатомні спирти, такі як сорбіт, хоча і менш солодкі за сахарозу, мають такі переваги: забезпечення певної в'язкості, зменшення на флаконі блокування кришки, що відбувається при кристалізації сахарози. Багатоатомні спирти також можуть діяти як консерванти.

Концентровані водні розчини сорбіту готували нагріванням води до 100 °С в ємності з додаванням сорбіту. Далі сироп охолоджували і вводили рідкий екстракт насіння льону звичайного.

Смакові характеристики сиропу з екстрактом насіння льону оцінювали за допомогою методик, що набули широкого застосування у практиці наукових досліджень з розробки лікарських засобів і є визнаними. Це методики розроблені відомими у фармацевтичній галузі вченими А. І. Тенцовою та І. А. Єгоровим.

Така методика дає оцінку смаку з використанням буквених і числових індексів. Із метою вираження даних органолептичної оцінки лікарського засобу в більш об'єктивних і порівняльних показниках запропонована «формула смаку». Відчуття смаку умовно виражають літерними виразами: К – кислий, О – солодкий, Г – гіркий, С – солоний. Проте відчуття смаку набагато яскравіше та багатогранніше, ніж чотири елементарні складові сприйняття. У комплексному сприйнятті відчуття вони комбінуються з тактильними, температурними і нюховими сприйняттями.

Однак для оцінки складного відчуття смаку зазначених буквених виразів недостатньо, оскільки смак має багато відтінків: починаючи з невеликих значень, що викликають смакові відчуття, до доз, що викликають яскраво виражений смак (наприклад, гірко-солоний смак може стати пекучим, солодкий – нудотним і т. д.). Тому із метою передачі інтенсивності вираження смаку запроваджено цифрові індекси, які розташовані після основних буквених формул і характеризують ступінь смаку.

Так, відтінки відчуття смаку «не гіркий», «не кислий», «не солоний» і «не солодкий» позначають індексом 1, що відповідає смаку очищеної води.

Тоді як індексом 2 позначають слабогіркий, слабокислий, слабосолоний і слабосолодкий смак. Цей індекс характеризує ледь відчутний смак і відповідає пороговій концентрації еталонних розчинів: Г2 – 0,0002 % водного розчину хініну г/х; К2 – 0,02 % водного розчину кислоти

лимонної; С2 – 0,1 % водного розчину хлориду натрію і О2 – 0,38 % розчину сахарози.

Уже індекс 3 характеризує гіркий, кислий, солоний і солодкий смак, що ототожнює нормальний смак, до якого звикла людина у повсякденному житті. Цей смак добре відчутний, не викликає негативних емоцій та яскраво виражений.

Оцінку коригуючих речовин у препаратах за методикою проф. О.І. Тенцової проводили таким чином: група із 10 людей проводила органолептичну оцінку досліджуваних зразків сиропу із коригуючими речовинами та без них [47]. При проведенні дослідження дегустатори мали нормальні смакові відчуття і за 30 хв до початку експерименту не вживали їжу та не палили. Для оцінки брали одноразову дозу сиропу, тобто 5 мл. Між окремими дегустаціями інтервал часу становив 15 хв. Дегустатор до і після проби обов'язково прополіскував ротову порожнину. Склад сиропу не повідомлявся особам, які брали участь у дегустації. Проби ЛЗ не ковтали. Кожний із дегустаторів оцінював смак за п'ятибальною системою за допомогою таких оцінок: дуже приємний — 5, приємний — 4, непоганий — 3, поганий — 2, дуже поганий — 1. Оцінку заносили до таблиці і виводили числовий індекс смаку як середньоарифметичне значення усіх показників сиропу.

Для забезпечення надійності методу інша група із 10 людей проводила органолептичну оцінку тих самих зразків сиропу із тими самими коригуючими речовинами, що і у першому методі, але з іншим значенням балів, а саме – із точки зору оцінки основного смаку за загальноприйнятою класифікацією. Оцінка проводилася за допомогою таких термінів: нетерпкий, негіркий — 5; незначно терпкий або гіркий — 4; слабо терпкий або гіркий — 3; терпкий або гіркий — 2; дуже терпкий або гіркий — 1. За цими даними виводився числовий індекс основного смаку. При чому, чим більше числовий індекс основного смаку, тим вищий потенціал маскування коригуючої

речовини. Результати визначень із двох груп дегустаторів узагальнювалися і зводилися у таблиці.

Крім того, нами для органолептичної оцінки наведених у роботі зразків сиропу з екстрактом був використаний метод оцінки смакової панелі (за проф. Єгоровим І. А.), що дозволяє більш раціонально та цілеспрямовано вести пошук коригентів [42, 47]. Методика зводилася до складання формул смаку за допомогою літер і числових індексів. Відчуття смаку умовно позначалися літерами: О — солодкий, Г — гіркий, С — солоний, К — кислий і цифровими індексами: 1 – несолодкий, негіркий, несолоний, некислий; 2 — слабо солодкий, слабо гіркий, слабо солоний, слабо кислий; 3 — солодкий, гіркий, солоний, кислий; 4 — дуже солодкий, дуже гіркий, дуже солоний, дуже кислий.

При вивченні сиропу з екстрактом нами було визначено його смакові характеристики, а саме — складено смакові карти та формули смаку.

Результати з дослідження оцінки органолептичних властивостей зразків сиропу з екстрактом насіння льону звичайного наведені в табл. 3.2.

У дослідженні оцінки органолептичних властивостей зразків сиропу з екстрактом насіння льону звичайного сироп з 64 % сорбітом отримав найбільші бали. Ця концентрація сорбіту замаскувала не дуже приємний гіркуватий смак екстракту. Проведений вибір комфортності смакового ефекту сиропу за даними табл. 3.2 узгоджувався з результатами, отриманими за обома методиками. Тоді як сиропи з концентрацією багатоатомного спирту 45 % і 55 % не мали дуже приємного смаку.

Для надання приємного запаху до сиропу додавали ще коригуючі речовини — харчові ароматизатори «Какао», «М'ята», «Полуниця» виробництва фірми «Symrise» (Австрія). Підбір певного ароматизатора та його концентрацію проводили експериментально.

Рідкі харчові ароматизатори є сумішами різної концентрації смакоароматичних речовин, смакоароматичних препаратів з носіями-розчинниками або носіями-наповнювачами. Найчастіше носіями є триацетин,

пропіленгліколь, бензиловий спирт, вода, рослинна олія. В одному ароматизаторі можуть використовуватися кілька розчинників або не використовуватись.

Таблиця 3.2.

**Оцінка органолептичних властивостей зразків сиропу з
екстрактом насіння льону звичайного**

Концентрація сорбіту, %	Показник числового індекса (за методикою професора Тенцової А. І.)	Смакова панель (за методикою професора Єгорова І. А.)	
		Відчуття певного смаку (бали) / відчуття основного смаку (бали)	Виведена формула смаку
Сорбіту 45 %	4,1 / 4,4	Г2О2	Слабо гіркий, слабо солодкий
Сорбіту 55 %	3,9 / 4,5	Г2О2	Слабо гіркий, слабо солодкий
Сорбіту 64 %	4,5 / 5,0	О3	Солодкий, приємний

У технологічних рецептурах 20 століття часто використовувався термін «есенція», який є повним синонімом терміну «ароматизатор».

Харчові ароматизатори мають і смак, і аромат. Смакоаромат або флейвор будь-якого харчового продукту — це сукупність запаху і відчуття в роті.

Харчові ароматизатори не призначені для прямого вживання, іншими словами, пити в чистому вигляді ароматизатори заборонено. Ароматизатори дозовано вносять в продукт для додання смакоаромату.

Кожен ароматизатор має свій особливий смакоаромат так само, як ягоди полуниці мають різні смакові відмінності, при цьому важливо мати на

увазі, що якість ароматизатора не визначається типом використовуваної ароматичної сировини (натуральної або штучної). Слід враховувати, що більшість натуральних ароматичних речовин на відміну від ненатуральних можуть втрачатися при термообробці. Помилково оцінювати ароматизатор тільки по запаху. Багато ароматизаторів, будучи концентрованою сумішшю ароматичних речовин, розкривають свої властивості тільки в продукті, який, в свою чергу, також впливає на кінцевий смакоаромат. При оцінці рідкого харчового ароматизатора для тестування ароматизатору (солодкої групи) вносять в 2 % розчин цукру, але остаточний результат тестування може дати тільки випробування ароматизатора, введеного безпосередньо в продукт, в якому передбачається його використання відповідно до дозування, отриманого дослідним шляхом.

Секретом успішного застосування харчових ароматизаторів є оптимально підібране дозування для конкретного продукту. Завищене дозування порушує гармонію смакоаромата в продукті, що проявляється у вигляді «хімічних, синтетичних або парфумерних» відтінків. У свою чергу, занижене дозування позбавляє продукт бажаного результату.

З токсикологічної та гігієнічної точок зору перевищення дозувань харчових ароматизаторів не представляє небезпеки, лише призводить до неможливості використовувати продукт. За оцінками фахівців коефіцієнт безпеки становить мінімально від 10 до 100.

При роботі з ароматизаторами важливо визначити стадію, під час якої буде вноситься ароматизатор. Наприклад, при виготовленні карамелі ароматизатор вносять після закінчення процесу варіння карамельної маси на стадії охолодження при досягненні температури 95–90 градусів Цельсія; для драже ароматизатор вносять в поливальний сироп. Для ароматизації напоїв харчові ароматизатори вносять в купажний сироп.

Харчові ароматизатори підбирали на зразку сиропу з екстрактом насіння льону, що за попередніми даними здобув найвищий бал. Харчові ароматизатори підбирали за допомогою органолептичної оцінки смаку із

точки зору об'єктивних відчуттів за такою системою: 5 — дуже приємний, 4 — приємний, 3 — непоганий, 2 — поганий, 1 — дуже поганий. Результати органолептичного впливу харчового ароматизатора на смакові відчуття дегустаторів надано у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Результати оцінки впливу досліджуваних харчових ароматизаторів на смак сиропу з екстрактом за методом оцінки об'єктивних відчуттів

Досліджуваний ароматизатор		Середній бал об'єктивних відчуттів
Найменування	Концентрація, %	
Ароматизатор «Какао»	0,03	4,2
	0,05	4,3
Ароматизатор «М'ята»	0,03	4,4
	0,05	4,6
Ароматизатор «Полуниця»	0,03	4,6
	0,05	4,8

Як видно з даних табл. 3.3, найвищий бал органолептичних відчуттів отримав сироп з коригуючою речовиною "Полуниця" у концентрації 0,05 %, що свідчить про приємні відчуття дегустаторів смаку.

Отриманий сироп містив високу концентрацію багатоатомного спирту сорбіту, що створювало високий осмотичний тиск, достатній для попередження розвитку бактерій і грибів.

Разом з тим готовий сироп може бути контамінований сапрофітними бактеріями або дріжджовими грибами, стійкими до дії осмотичного тиску в сиропі. Маючи високу ферментативну активність, вони навіть у невеликих кількостях, що відповідають межах, регламентованим ДФУ, теоретично можуть спричиняти розкладання активних інгредієнтів.

Для попередження росту мікроорганізмів у сиропі впродовж зберігання додавали консервант – калію сорбат у концентрації 0,2 %. Калію сорбат

обраний як консервант, який за даними літератури [48] входить до багатьох складів рідких лікарських форм, як в Україні, так і в Європейських країнах: солодки кореня сироп (виробник ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна), сироп від кашлю др. Тайсса («Др. Тайсс Натурварен ГмбХ», Німеччина), сироп «Бронхомакс» (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна), сироп від кашлю «Проспан[®]» («Енгельгард Арцнайміттель ГмбХ & Ко. КГ», Німеччина), сироп «Грипамед» («Касселла-мед ГмбХ & Ко. КГ», Німеччина), сироп «Пакселадин[®]» («БОФУР ПСЕН ІНДУСТРІ», Франція).

Калію сорбат використовували у сиропі як консервант з антибактеріальними і протигрибковими властивостями. Зазвичай калію сорбат використовується у концентрації 0,1–0,2 % в оральних ЛЗ.

Калію сорбат застосовують у лікарських препаратах приблизно у 2 рази більше, ніж сорбінову кислоту (має більшу розчинність і стабільність у воді). Ефективність консерванта підвищується зі збільшенням температури і концентрації, а також при поєднанні з іншими антимікробними консервантами або гліколями (виникають синергетичні ефекти).

Таким чином, теоретично і експериментально обґрунтований склад сиропу з екстрактом насіння льону звичайного. Запропонований склад сиропу з екстрактом насіння льону звичайного наведений в таблиці 3.4.

На основі комплексу проведених досліджень було розроблено технологію виготовлення сиропу з екстрактом. Розроблена технологія виготовлення сиропу в лабораторних умовах полягає в такому. Спочатку проводили приготування 64 % сиропу з сорбіту: в термостійку посудину поміщали воду очищену з розрахунку 36 ч. на 64 ч. сорбіту і нагрівали її до 60–70 °С. При безперервному перемішуванні додавали поступово частинами сорбіт і калію сорбат. Нагрівали до кип'ятіння, кип'ятили протягом 5 хв. Готовий розчин охолоджували. До приготовленого сиропу сорбіту з консервантом вносили відміряну кількість рідкого екстракту насіння льону при перемішуванні. Через те, що рідкий екстракт отриманий за допомогою

екстрагенту вода очищена-пропіленгліколь-гліцерин, явища, пов'язані із заміною розчинника були несуттєвими. До отриманого сиропу вносили ароматизатор «Полуниця», перемішували і фільтрували. Отриманий сироп розливали до стерильних флаконів з темного скла з нагвинчуваною кришкою, зберігали при кімнатній температурі в захищеному від світла місці.

Таблиця 3.4

Склад сиропу з екстрактом насіння льону звичайного

Найменування речовини	Вміст речовин, г	Призначення речовин
Рідкий екстракт насіння льону звичайного (екстрагент — вода очищена, пропіленгліколь, гліцерин)	3,6	Діюча речовина
Сорбіт	64,0	Основа сиропу, підсолоджувач
Ароматизатор харчовий «Полуниця»	0,05	Коригент смаку
Калію сорбат	0,4	Консервант
Води очищеної до	100,0	Розчинник

Технологічна схема виробництва сиропу з екстрактом насіння льону представлена на рис. 3.1.

Нами була запропонована технологія виробництва сиропу з екстрактом насіння льону на підприємстві. Зазначена технологія включає технологічні стадії: приготування розчину допоміжних речовин, перемішування та фільтрація, наповнення флаконів, укупорення, маркування та пакування.

Стадія 1. Приготування розчину допоміжних речовин. Зважають зазначену у виробничій рецептурі кількість сорбіту, калію сорбату, розраховану для виробництва серії продукції певного об'єму. Усі речовини мають супроводжуватися сертифікатом якості та дозволом від ВКЯ на використання.

Відважені компоненти в закритих збірниках передають до реактора. У реактор, оснащений перемішувальним пристроєм (якірною мішалкою), мірником відміряють необхідну кількість води очищеної та нагрівають до температури $(65 \pm 5) \text{ }^\circ\text{C}$.

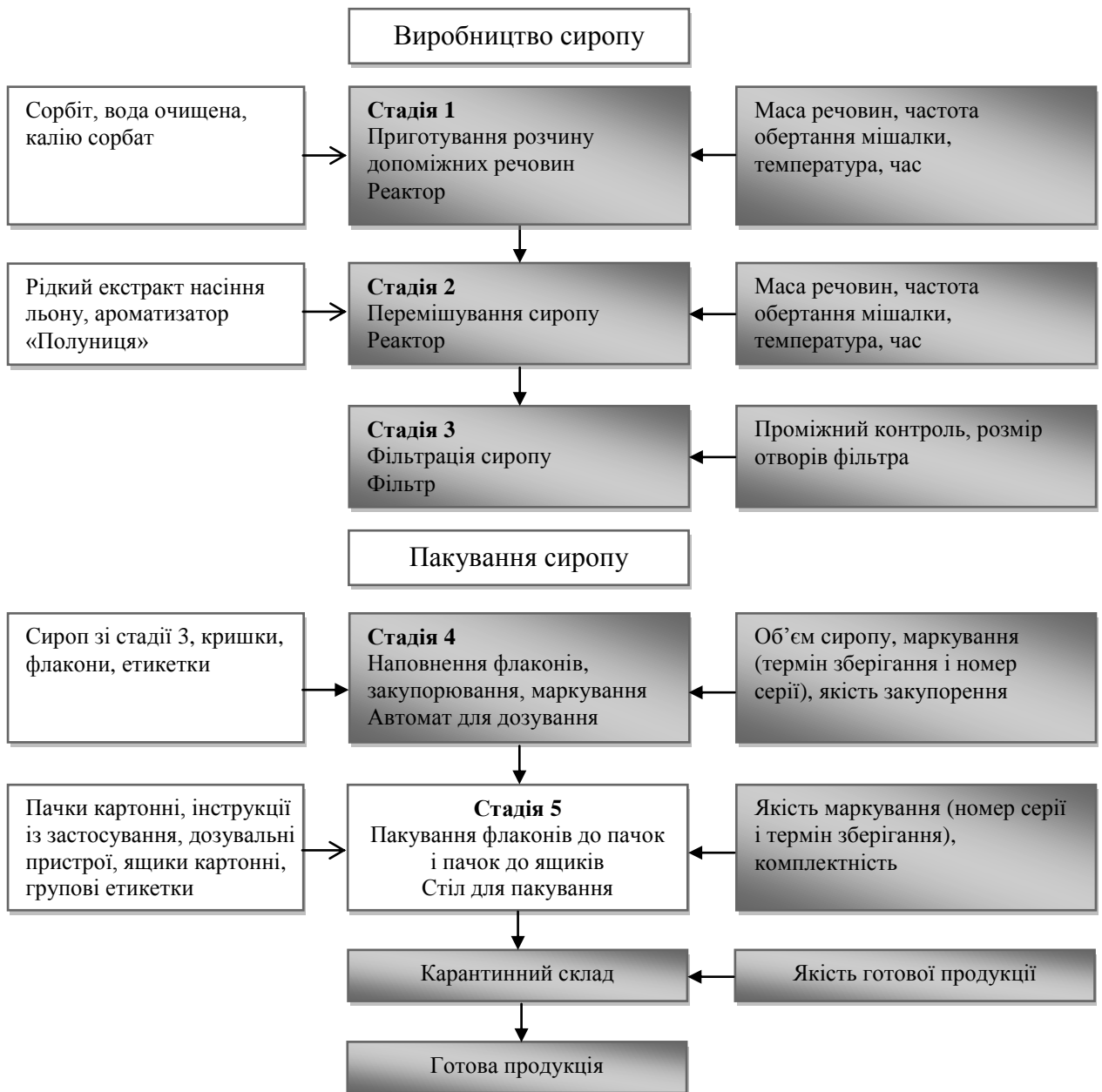


Рис. 3.1. Технологічна схема одержання сиропу з рідким екстрактом насіння льону звичайного

Після нагріву води до реактора завантажують сорбіт і калію сорбат, перемішують протягом (20 ± 3) хв. Доводять розчин до температури кипіння

(105 ± 1) °C, кип'ятять протягом 5 хв. Потім розчин поступово охолоджують до (25 ± 3) °C.

Стадія 2. Перемішування сиропу. Відмірюють зазначену у виробничій рецептурі кількість рідкого екстракту насіння льону, відважують необхідну кількість рідкого ароматизатора «Полуниця».

До приготовленого розчину сорбіту з консервантом, отриманого на стадії 1, вносять відміряну кількість рідкого екстракту насіння льону і ароматизатор при перемішуванні. Перемішування ведуть (10 ± 2) хв.

Нефільтрований сироп з реактора передають на стадію 3.

Стадія 3. Фільтрація сиропу. Нефільтрований сироп з реактора передають за допомогою стисненого повітря через фільтр патронний у збірник.

Здійснюють проміжний контроль сиропу. Відбирають проби сиропу фільтрованого для здійснення проміжного контролю якості за параметрами: ідентифікація та кількісний вміст суми полісахаридів, густина, в'язкість, рН. Після отримання позитивних результатів аналізу сироп з екстрактом насіння льону передають на стадію 4.

Стадія 4. Наповнення флаконів, закупорювання, маркування. Дозування сиропу з екстрактом насіння льону у флакони та закупорювання наповнених флаконів кришками виконується на розливно-закупорювальному автоматі. Перед початком дозування налаштовують величину дозування сиропу (по 104 мл). У процесі дозування контролюють масу (об'єм) сиропу в одному флаконі. На флакони наносять етикетки самоклеїкі за допомогою етикетувальної машини.

Стадія 5. Пакування флаконів. Флакони та інструкції для медичного застосування вкладають у картонні пачки за допомогою картонажного автомата. Коробки вкладають в ящики з гофрованого картону на столі для пакування. На ящики з гофрованого картону наклеюють групові етикетки.

Запаковану продукцію, ідентифіковану етикеткою «Карантин», передають на карантинний склад. Контроль запакованої продукції здійснюють згідно з МКЯ ЛЗ.

3.2 Дослідження якості сиропу з екстрактом насіння льону звичайного

Далі були проведені дослідження якості сиропу з екстрактом насіння льону звичайного за органолептичними та деякими фізико-хімічними характеристиками: в'язкість, густина. Результати представлені в табл. 3.5. Результати досліджень, представлені в табл. 3.5, показують, що параметри якості знаходяться у допустимих межах, що рекомендуються ДФУ.

Таблиця 3.5

Характеристика розробленого сиропу з екстрактом насіння льону звичайного

Найменування показника	Характеристика
Описання	В'язка рідина слабо жовтуватого кольору, солодкого смаку, що має аромат полуниці. Відчуття невеликого ефекту холоду в порожнині рота
В'язкість, мм ² /с	112,0 ± 0,002
Густина, г/см ³	1,239 ± 0,002
pH	6,9

У рамках проведення фармацевтичної розробки сиропу у флаконах по 100 мл, поряд з вибором і обґрунтуванням якісного і кількісного складу препарату, виду лікарської форми, алгоритму технологічного процесу нами проведені дослідження з вибору первинного пакування сиропу. Первинне пакування підбирали з асортименту флаконів для рідких ЛЗ місткістю 100 мл і закупорювальних засобів до них, які є доступними на ринку, зареєстровані

МОЗ України та дозволені до застосування. До первинного пакування пред'являли такі вимоги: воно повинне захищати ЛЗ від деструктивного впливу навколишнього середовища, від мікробної контамінації (в необхідній мірі), оберігати від механічних впливів і запобігати втратам ЛЗ, забезпечувати герметичність і стабільність, контроль першого відкриття, а також захищати навколишнє середовище від забруднення. При виборі первинного пакування беруть до уваги його безпеку, зручність зберігання, транспортування та застосування сиропу, естетичність зовнішнього вигляду. Поряд з перерахованими загальними вимогами первинне пакування повинне витримувати специфічні вимоги, що залежать від типу і складу препарату, технології його виготовлення. До них відноситься сумісність матеріалів первинного пакування з сиропом, що включає відсутність сорбції компонентів ЛЗ поверхнями флакона і кришки (пробки), і, навпаки, дифузії з них в розчин будь-яких сполук. Не повинно також спостерігатися ніяких деформацій матеріалів первинного пакування, що контактують з сиропом. Важливим є для розроблюваного препарату захист від світла, тому перевагу віддавали пакуванню непрозорого або, для скляних флаконів, виконаного з помаранчевого скла. Нами була вивчена сумісність ряду попередньо обраних видів первинного пакування для сиропу. Досліджувалися флакони з оранжевого скла типу ФВ 100-20-ОС по ТУ У 26.1 -00480810-004:2011, закупорені нагвинчуваними пластмасовими кришками типу 1.1-20 (з суміші поліетиленів високого і низького тиску в пропорціях, що запобігають розтріскуванню при низьких температурах і зберігають жорсткість і еластичність при високих), і поліетиленовими пробками типу ППВ12 або ПП12. З полімерних видів первинного пакування досліджували флакони з поліетилентерефталату: типу ФП-100 по ТУ У 25.2-34014330-001:2008, в комплекті з кришками з контролем першого розкриття (з поліетилену високого тиску); типу ФВП-100 по ТУ У 26.1-19046619-007:2007, в комплекті з кришкою, що забезпечує герметичність і контроль першого розкриття. Сироп насіння льону в цих видах первинного пакування, контролювали за

показниками: опис (візуально), густину, рН (потенціометрично). Встановлено, що всі види пакування не викликали погіршення показників якості сиропу при зберіганні. Флакони з ПЕТ залишалися незмінними і зберігали зовнішній вигляд, механічні властивості (твердість, еластичність), було відсутнє набухання матеріалу пакування. Це підтверджує сумісність дослідженого первинного пакування з сиропом. Тому нами рекомендовані як первинне пакування для сиропу насіння льону всі вищенаведені види пакувань.

Дослідження стабільності сиропу з екстрактом насіння льону звичайного протягом зберігання, представлені в табл. 3.6, показали, що показники якості сиропу з екстрактом насіння льону звичайного залишалися незмінними протягом двох місяців (за час спостереження).

Таблиця 3.6

Дослідження стабільності сиропу з екстрактом насіння льону звичайного при ($20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$)

Найменування показника	Свіжий, тільки но приготовлений	Термін зберігання, міс.	
		1	2
Описання	В'язка рідина слабо жовтуватого кольору, солодкого смаку, що має аромат полуниці. Відчуття невеликого ефекту холоду в порожнині рота	В'язка рідина слабо жовтуватого кольору, солодкого смаку, що має аромат полуниці. Відчуття невеликого ефекту холоду в порожнині рота	В'язка рідина слабо жовтуватого кольору, солодкого смаку, що має аромат полуниці. Відчуття невеликого ефекту холоду в порожнині рота
В'язкість, мм ² /с	112,0 ± 0,003	111 ± 0,005	111,0 ± 0,004
Густина, г/см ³	1,239 ± 0,004	1,240 ± 0,003	1,242 ± 0,005
рН	6,9	6,9	6,9

Дослідження зі стабільності сиропу протягом зберігання продовжуються.

Для доведення якості розробленого сиропу з екстрактом насіння льону звичайного пропонується провести додаткові дослідження якісного та кількісного складу сиропу.

Висновки до розділу 3

1. Проведені дослідження, показані у розділі, дозволили розробити склад сиропу з рідким екстрактом насіння льону звичайного на основі сорбіту.

2. У результаті проведених технологічних досліджень був обраний підсолоджувач (сироп сорбіту) для сиропу з екстрактом насіння льону звичайного, ароматизатор "Полуниця", до складу сиропу введений сучасний консервант — калію сорбат.

3. За результатами проведених досліджень вивчені органолептичні показники та фізико-хімічні параметри якості сиропу (опис, густина, в'язкість, рН), що може бути включено до нормативної документації на сироп з екстрактом насіння льону звичайного.

4. Досліджені показники якості сиропу з екстрактом насіння льону звичайного залишалися стабільними в процесі зберігання при температурі 15–25 °С протягом 2 місяців (термін спостереження). Вивчення терміну придатності сиропу продовжується.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано та узагальнено дані літератури щодо основних характеристик лікарської рослинної сировини *Linum usitatissimum* semina. Насіння льону містить велику кількість біологічно активних компонентів, таких як α -ліноленова кислота, лігнани та полісахариди. Насіння льону характеризується антиоксидантними та протираковими властивостями і може значно зменшити інтенсивність симптомів, пов'язаних з запорами, менопаузою та розумовою втомою. Установлено можливість розробки нового рідкого лікарського засобу з екстрактом насіння льону у вигляді сиропу із застосуванням сучасних допоміжних речовин.

2. Враховуючи дані результатів теоретичних та експериментальних досліджень із фармацевтичної розробки, обґрунтовано склад і технологію сиропу з рідким екстрактом насіння льону звичайного. Вибрано основу (сироп сорбіту) для рідкого ЛЗ з екстрактом насіння льону звичайного.

3. Досліджено органолептичні показники (опис) та деякі фізико-хімічні показники сиропу з рідким екстрактом насіння льону звичайного (рН, густина, в'язкість), що можна запропонувати для включення до нормативної документації на новий сироп.

4. Проведені дослідження стабільності нового сиропу з рідким екстрактом насіння льону звичайного показали збереження якості лікарського засобу протягом двох місяців.

5. У кваліфікаційній роботі рекомендоване проведення додаткових подальших досліджень сиропу з рідким екстрактом насіння льону.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Huang L., Zhu Q., Qu X., Qin H. Microbial treatment in chronic constipation. *Sci China Life Sci.* 2018. № 61. P. 744–752.
2. Constipation in older people: a consensus statement / Emmanuel A. et al. *Int J Clin Pract.* 2017. № 71. P. 120-129.
3. Chronic constipation in adults: contemporary perspectives and clinical challenges. 2: conservative, behavioural, medical and surgical treatment / Corsetti M., et al. *Neurogastroenterol Motil.* 2021. № 33 (7). P. 140-147.
4. Baffy N., Foxx-Orenstein A.E., Harris L.A., Sterler S. Intractable constipation in the elderly. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017. № 15 (3). P. 363–381.
5. Polysaccharides from *Laminaria japonica* alleviated metabolic syndrome in BALB/c mice by normalizing the gut microbiota. Duan M, et al. *Int J Biol Macromol.* 2019. № 121. P. 996–1004.
6. Lucak S., Lunsford T.N., Harris L.A. Evaluation and treatment of constipation in the geriatric population. *Clin Geriatr Med.* 2021. № 37 (1). P. 85–102.
7. Bowel disorders / Mearin F., et al. *Gastroenterology.* 2016. № 150 (6). P. 1393–1407.
8. Buttigieg P.L., Ramette A. A guide to statistical analysis in microbial ecology: a community-focused, living review of multivariate data analyses. *FEMS Microbiol Ecol.* 2014. № 90 (3). P. 543–550.
9. The composition of intestinal microbiota and its association with functional constipation of the elderly patients / Guo M., et al. *Future Microbiol.* 2020. № 15(3). P. 163–175.
10. Forootan M., Bagheri N., Darvishi M. Chronic constipation. *Medicine.* 2018. № 97(20). P. 106-121.

11. Drossman D.A. Rome IV–functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016. № 150 (6). P. 1257–1261.
12. Dietary α -linolenic acid diminishes experimental atherogenesis and restricts T cell-driven inflammation / Winnik S., et al. *Eur Heart J*. 2011. № 32 (20). P. 2573–2584.
13. Льон звичайний. Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2116/lon-zvichajnij>. (дата звернення: 15.10.2023).
14. Hanif Palla A., Gilani A.H. Dual effectiveness of Flaxseed in constipation and diarrhea: possible mechanism. *J Ethnopharmacol*. 2015. № 169. P. 60–68.
15. Gut metabolites and bacterial community networks during a pilot intervention study with flaxseeds in healthy adult men / Lagkouvardos I., et al. *Mol Nutr Food Res*. 2015. № 59 (8). P. 1614–1628.
16. Cardioprotective effects of dietary flaxseed post-infarction are associated with changes in MicroRNA expression / Parikh M., et al. *Biomolecules*. 2020. № 10 (9). P. 1297.
17. Han Y., Deng X., Zhang Y., Wang X., Zhu X. Antidepressant like effect of flaxseed in rats exposed to chronic unpredictable stress. *Brain Behav Immun*. 2020. № 10. P. 162-166.
18. Nowak W., M. Jeziorek The Role of Flaxseed in Improving Human Health *Healthcare*. 2023. № 11 (3), P. 395.
19. Paliy O., Shankar V. Application of multivariate statistical techniques in microbial ecology. *Mol Ecol*. 2016. № 25 (5). P.1032–1057.
20. Effects of flaxseed supplementation on functional constipation and quality of life in a Chinese population: a randomized trial / Sun J., et al. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2020. № 29 (1). P. 61–67.
21. DeLuca J.A.A., Garcia-Villatoro E.L., Allred C.D. Flaxseed bioactive compounds and colorectal cancer prevention. *Curr Oncol Rep*. 2018. № 20 (8). P. 59.

22. Health lipid indices and physicochemical properties of dual fortified yogurt with extruded flaxseed omega fatty acids and fibers for hypercholesterolemic subjects / Ahmad N., et al. *Food Sci Nutr*. 2020. № 8 (1). P. 273–280.

23. Bharucha A.E., Lacy B.E. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation. *Gastroenterology*. 2020. № 158 (5). P. 1232–1249.

24. Potential role of fecal microbiota in patients with constipation / Tian Y., et al. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020. № 13.

25. Державний реєстр лікарських засобів України: Інформаційний фон. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/>. (дата звернення: 03.10.2023)

26. Soltanian N, Janghorbani M. A randomized trial of the effects of flaxseed to manage constipation, weight, glycemia, and lipids in constipated patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab*. 2018. № 15 (1). P. 36.

27. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial / Wan Y., et al. *Gut*. 2019. № 68 (8). P. 1417–1429.

28. Relationship between microbiota of the colonic mucosa vs feces and symptoms, colonic transit, and methane production in female patients with chronic constipation / Parthasarathy G., et al. *Gastroenterology*. 2016. № 150 (2). P. 367–379.

29. Beneficial effects of flaxseed polysaccharides on metabolic syndrome via gut microbiota in high-fat diet fed mice / Yang C., et al. *Food Res Int*. 2020. № 131. P. 108-114.

30. Verma M.S., et al. A common mechanism links activities of butyrate in the colon. *ACS Chem Biol*. 2018. № 13 (5). P. 1291–1298.

31. Gut microbiota modulation with long-chain corn bran arabinoxylan in adults with overweight and obesity is linked to an individualized temporal increase in fecal propionate / Nguyen N.K, et al. *Microbiome*. 2020. № 8 (1). P.118.

32. Kolodziejczyk A.A., Zheng D., Elinav E. Diet–microbiota interactions and personalized nutrition. *Nat Rev Microbiol*. 2019. № 17 (12). P. 742–753.

33. Jianxia Ma et al. Influence of Flax Seeds on the Gut Microbiota of Elderly Patients with Constipation. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2022. Vol. 15. P. 2407-2418

34. Karpenko L. A., Demianenko V. H., Sichkar A. A. Development of technology and studying of syrup with Acorus Calamus rhizome extract. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2016. № 8 (9). P. 218–222.

35. Parmar S, Shah N, Shah K, Patel N. Standardization Of Zymodyne Syrup-A Poly Herbal Formulation. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review & Research*. 2011. № 10(1).

36. Shakeel S., Shaikh Z. A., Zaidi S. F., Usmanghani Kh. Development and evaluation of polyherbal Entoban syrup. *Spatula DD*. 2015. 5(2). P. 97–102

37. A detail phyto-chemical evaluation of herbo-mineral formulation used in respiratory diseases / Modi J., et al. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2014. № 2(5). P. 36-42.

38. Kumar S.P., Prasan N.D. Development & Evaluation Of Poly Herbal Syrup From Some Herbs Used As Expectorant. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2013. Vol.2. № 5. P. 3848–3853

39. Gad G.F.M, Aly R.A.I, Ashour M.S.E. Microbial evaluation of some non-sterile pharmaceutical preparations commonly used in the Egyptian market. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2011. № 10(4). P. 437–445.

40. Avbunudiogba J.A., Alalor C.A., Builders P.F. Development and evaluation of liquid oral phytoformulation of Phyllanthus amarus. *Journal of Pharmacy Research*. 2013. № 6(9). P. 908–912.

41. Thoudam S. T. Development of an herbal syrup using leaves extract of crassocephalum crepidioides. *Nairobi Journal of Food Science and Technology*. 2020. Vol. 1 No. 1.

42. Фармацевтична розробка вітчизняного лікарського препарату «Подорожника сироп» / Л. Г. Алмакаєва та ін. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку*: матеріали I

науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 24-25 березня 2016 р. Харків : НФаУ, 2016. С. 39.

43. Shibanjan P. R. Formulation and Evaluation Herbal based Cough Syrup by using *Lepidium sativum* Seed Extract. *International Journal of Innovative Science and Research Technology*. Vol. 8, № 7. 2023. P. 1751-1753

44. Дослідження з вивчення ефективності антимікробних консервантів у розробці складу комбінованого сиропу / Шмалько О. О. та ін. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2016. №2(2). С. 4–9

45. Pucėtaitė M., Velžienė S. The Technology of a medicinal syrup with pine buds. International conference „*Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation*“ : abstract book : May 3rd, 2019 Kaunas, Lithuania, 2019. P. 19

46. Goswami P. K., Srivastava R. S. Development and evaluation of herbal syrup from root extract of *Nothosaerva brachiata* & *Gomphrena celosiodies*. *International journal of research in pharmacy and chemistry*. 2016. № 6 (3). P. 473–475

47. Алмакаєва Л.Г., Бегунова Н.В. Вибір допоміжних речовин для корекції смаку та запаху рідких оральних лікарських засобів на основі амінокислот. *Фармаком*. 2010. № 2. С. 53–58

48. Дмитрієвський Д. І., Нем'ятих О. Д., Шрам Н. А. Визначення калію сорбату у сиропі та желе з імунотропними властивостями. *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій: тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича, м. Харків, 12-13 квітня 2018 р. – Х. : НФаУ, 2018. – С. 323–324.*

49. Хомич О.О., Дроздова А.О., Давтян Л.Л., Трохимчук В.В. Фізико-хімічні властивості лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином. *Військова медицина України*. 2018. Т. 18. № 3. С. 91–99.

50. Фармацевтична енциклопедія. НФаУ. ТОВ «Моріон». 2024 <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/> (дата звернення: 15.10.2023)

51. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

52. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.

53. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.

54. Кухтенко О.С. Методологічні, технологічні, біофармацевтичні аспекти розробки складних екстрактів та лікарських засобів на їх основі: дис. на здобуття наукового ступеня докт. фармац. наук: спец. 5.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». Запоріжжя. 2019. 552 с.

ДОДАТКИ



Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра технологій фармацевтичних препаратів
Ступінь вищої освіти другий магістерський
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних
препаратів

Олександр КУХТЕНКО
«22» вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Анастасії КРАВЧЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка складу сиропу з екстрактом насіння льону звичайного», керівник кваліфікаційної роботи: Антоніна СІЧКАР, к. фарм. н., доцент затверджений наказом НФаУ від «23» жовтня 2023 року № 233 _____
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи січень 2024 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: Обґрунтування складу сиропу з екстрактом насіння льону звичайного _____
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти та методи дослідження, експериментальна частина. _____
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 6 таблиць, 4 рисунки _____.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
1	Антоніна СІЧКАР, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	22.09.2023	22.09.2023
2	Антоніна СІЧКАР, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	21.10.2023	21.10.2023
3	Антоніна СІЧКАР, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	19.11.2023	19.11.2023

7. Дата видачі завдання 22 вересня 2023 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літератури і планування експерименту	Вересень	виконано
2	Проведення експерименту	Жовтень	виконано
3	Оформлення результатів	Листопад-грудень	виконано
4	Подання до ЕК	Січень	виконано

Здобувачка вищої освіти _____

Анастасія КРАВЧЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Антоніна СІЧКАР

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 233
по Національному фармацевтичному університету

від 23 жовтня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2024 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Кравченко Анастасія Василівна	Розробка складу сиропу з екстрактом насіння льону звичайного	Development of the composition of syrup with flax-seed extract	доц. Січкара А. А.	проф. Бобрицька Л. О.

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

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко



Ф А2.8-47-110

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

№ 125519 від «14» січня 2024 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Кравченко Анастасії Василівни, _____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу сиропу з екстрактом насіння льону звичайного / Development of the composition of syrup with flaxseed extract», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**

**Інна ВЛАДИМИРОВА**

2%

12%

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) ступеня вищої освіти спеціальності 226 Фармація

Анастасії КРАВЧЕНКО

на тему: «Розробка складу сиропу з екстрактом насіння льону звичайного»

Актуальність теми. Розробка технологій одержання безпечних і ефективних лікарських засобів на основі лікарської рослинної сировини, розширення їх асортименту є актуальним завданням фармацевтичної науки і практики. Одними з видів лікарської рослинної сировини, що становить інтерес для створення на його основі лікарських засобів, є насіння льону звичайного. Нині багатьом пацієнтам необхідні лікарські засоби послаблюючої дії. Тоді як екстракт насіння льону має протизапальну, пом'якшувальну, обволікаючу, проносну дію; захищає клітини від старіння; уповільнює всмоктування токсинів; блокує вироблення естрогенів в організмі, тому допомагає при онкологічних захворюваннях, що виникають внаслідок гормональних порушень; має антивірусну, протигрибкову, антибактеріальну дію.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час виконання експериментальних досліджень із обґрунтування складу сиропу на основі екстракту насіння льону, було досліджено вплив виду допоміжних речовин та їх концентрації на показники якості готового продукту. Авторка приймала участь в конференції, за темою роботи надруковані тези доповідей.

Оцінка роботи. Робота виконана на високому теоретичному та експериментальному рівні із використанням сучасних методів досліджень. Кваліфікаційна робота оформлена з дотриманням норм та правил, встановлених у НФаУ.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.
Кваліфікаційна робота рекомендується до захисту в Екзаменаційній комісії
НФаУ, а її виконавиця заслуговує високої позитивної оцінки.

Науковий керівник

Антоніна СІЧКАР

«11» грудня 2023 р.

*Ф А 2.2.1-32-356***РЕЦЕНЗІЯ**

на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) ступеня вищої освіти спеціальності 226 Фармація

Анастасії КРАВЧЕНКО

на тему: «Розробка складу сиропу з екстрактом насіння льону звичайного»

Актуальність теми. Лікарські засоби на основі екстрактів з лікарської рослинної сировини часто за ефективністю не поступаються синтетичним засобам, перевищуючи останні за рівнем безпеки. Сиропи є зручною оральною лікарською формою, особливо для геріатричних пацієнтів, у яких є проблеми з прийомом таблеток або капсул. Розширення асортименту лікарських засобів послаблюючої дії у вигляді сиропів на основі екстрактів з лікарської рослинної сировини є актуальним на сьогодні.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному та практичному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження при розробці складу рідких лікарських форм та є експериментально обґрунтованою.

Пропозиції автора по темі дослідження. Здобувачкою вищої освіти запропоновано склад сиропу на основі рідкого екстракту насіння льону. Запропоновано отримувати сироп з додаванням рідкого екстракту до попередньо приготованого сиропу сорбіту, з наступним фасуванням у флакони.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. У роботі наведено детальні експериментальні дослідження із обґрунтування розробки складу сиропу. Досліджено вплив складу сиропу на параметри якості одержаного сиропу. Результати експериментальних досліджень, які представлені в роботі, можуть бути використані для подальших досліджень

розроблено сиропу з метою впровадження нового лікарського засобу у промислове виробництво.

Недоліки роботи. У роботі зустрічаються поодинокі невдалі вислови.

Загальний висновок і оцінка роботи. У цілому кваліфікаційна робота виконана на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням, оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт, і рекомендується до захисту у ЕК НФаУ.

Рецензент

проф. Лариса БОБРИЦЬКА

«15» 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
№ 5 від 20 грудня 2023 року**

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

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

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

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2024 року випуску

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: «Розробка складу сиропу з екстрактом насіння льону звичайного»

здобувачки вищої освіти випускного курсу Фм19(4,63)-02б групи НФаУ 2024 року випуску _____
Анастасії КРАВЧЕНКО

(ім'я, прізвище)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., доц. Антоніна СІЧКАР

Рецензент _____ д.фарм.н., проф. Лариса БОБРИЦЬКА

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти 5 курсу Фм19(4,63)-02б _____ Анастасії КРАВЧЕНКО

(ім'я, прізвище)

на тему: «Розробка складу сиропу з екстрактом насіння льону звичайного»

Голова

завідувач кафедри,
доктор фарм. наук, проф.

(підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доцент

(підпис)

Антоніна СІЧКАР

Ф А2.2.1-32-042

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувачка вищої освіти Анастасія КРАВЧЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу сиропу з екстрактом насіння льону звичайного»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Анастасія КРАВЧЕНКО виконала кваліфікаційну роботу на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням, оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт та може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

Антоніна СІЧКАР

«11» грудня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Анастасія КРАВЧЕНКО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«20» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« ____ » _____ 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Марія ЗАРІЧКОВА/