

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

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**на тему: «ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ
СОЗДАНИЯ ТАБЛЕТОК С РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕМ»**

Выполнил: соискатель высшего образования
группы Фм17(4,10д)і-05
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Редуан АШБАБ

Руководитель: доцент заведения высшего образования
кафедры заводской технологии лекарств, д.фарм.н.,
профессор Галина СЛИПЧЕНКО

Рецензент: профессор заведения высшего образования
кафедры технологии лекарств, д.фарм.н., профессор
Светлана ЗУЙКИНА

АННОТАЦИЯ

Выполненная работа состоит из трех разделов, где рассмотрен литературный анализ заболеваемости почек, подходы к лечению заболевания и проведены исследования по подбору вспомогательных веществ для создания таблеток. В качестве растительной субстанции выбран экстракт листьев березы сухой.

Соискателем изучены физико-химические и фармакотехнологические свойства сухого экстракта и выбран метод получения таблеток. В качестве связующего вещества использован раствор поливинилпирролидона.

Ключевые слова: березы листьев экстракт сухой, таблетки, грануляция.

ANNOTATION

The performed work consists of three sections, where the literature analysis of kidney disease incidence, approaches to the treatment of the disease and studies on the selection of excipients for the creation of tablets are considered. The dry birch leaf extract was selected as a plant substance.

The author studied physicochemical and pharmacotechnological properties of the dry extract and selected the method of tablet preparation. Polyvinylpyrrolidone solution was used as a binder.

Key words: birch leaf extract dry, tablets, granulation.

СОДЕРЖАНИЕ	
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
РАЗДЕЛ 1. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ	8
1.1. Причины заболевания почек и их фармакокоррекция	8
1.2. Растения для лечения заболеваний почек и препараты на их основе	10
1.3. Сухой экстракт березы – перспективное сырье для создание твердых лекарственных форм.	14
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1	16
РАЗДЕЛ 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ РАБОТЫ	17
2.1. Характеристика сухого экстракта листьев березы и используемых вспомогательных веществ.	17
2.2. Изучение формы и размера частиц (кристаллографические характеристики)	20
2.3. Методы оценки фармакотехнологических характеристик порошков, масс для таблетирования и таблетки	20
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2	22
РАЗДЕЛ 3. ВЫБОР СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ	23
3.1 Анализ ассортимента препаратов на основе березы в Украине.	23
3.2. Физико-химические и фармакотехнологические исследования сухого экстракта березы	25
3.3 Выбор вспомогательных веществ с целью получения таблеток с	27

сухим экстрактом листьев березы	
3.4. Краткое описание технология производства таблеток	33
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3	39
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	40
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	41
ПРИЛОЖЕНИЕ	45

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГФУ	– Государственная фармакопея Украины
ЗПТ	■ заместительная почечная терапия
ЛРС	– лекарственное растительное сырье
ЛС	– лекарственное средство
ЛП	– лекарственный препарат
ЛФ	– лекарственная форма

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Глобальной распространенности приобрело в мире заболевание почек. Пациенты с хронической почечной болезнью (ХХН) часто страдают сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями. Нарушение функции почек часто проявляется у пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. Приблизительно 30% пациентов с диабетом страдают диабетической нефропатией, причем в некоторых этнических группах наблюдаются более высокие показатели. Почечные заболевания, прогрессируя переходят в стадию почечной недостаточности, и их функция заменяется заместительной почечной терапией (ЗПТ), гемодиализом, перитонеальным диализом или трансплантацией.

Препараты растительного происхождения имеют хороший терапевтический эффект. Разработка новых высокоэффективных препаратов является актуальной задачей фармацевтической промышленности.

Цель исследования. Проведены исследования по подбору вспомогательных веществ для получения таблеток на основе сухого экстракта листьев березы сухой для лечения заболевания почек.

Задачи исследования. Для выполнения выбранной цели необходимо решить приведенные задачи:

- проанализировать состояния проблемы заболеваний почек и терапевтических подходов;
- провести исследование физико-химических и фармако-технологических свойств сухого экстракта листьев березы с целью обоснования выбора вспомогательных веществ;
- провести изучение влияние вспомогательных веществ на фармакотехнологические характеристики массы таблеточной и подобрать рациональный состав таблеток.

Объект исследования. сухой экстракт листьев березы, вспомогательные вещества, смеси для таблетирования, полученные таблетки.

Предмет исследования. Теоретический и экспериментальный выбор состава, разработка технологии и изучение свойств полученных таблеток на основе сухого экстракта (листьев березы).

Методы исследования. Решить задачи позволило изучение физических, химических, фармако-технологических методов, таких, как:

- методы определения: объёмной и насыпной плотности, текучести, прессуемости порошков и силы выталкивания таблеток из матрицы для проведения оценки технологических свойств порошковых масс и оценки качества полученных таблеток;

- методы изучения прочности таблеток к раздавливанию, истираемости, средней массы таблеток и контроль качества.

Структура и объем квалификационной работы. Стандартно, работа состоит из вступления, трех глав проведенных исследований, общих выводов, списка используемой литературы и дополнений. Основной объём работы отражен на 40 страницах и включает 8 таблиц и 9 рисунков.

РАЗДЕЛ 1

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ

Почки – один из важнейших органов человеческого тела. Именно почки фильтруют кровь, удаляют продукты жизнедеятельности и токсины, а затем отправляют ее во все остальные ткани и органы, нормализуют кровяное давление и контролируют все факторы.

Высокая нагрузка на органы может привести к нарушению эндокринной, инфильтрационной и мочевыделительной функций и может вызвать развития заболевания почек, требующих неотложного лечения [25].

1.1. Причины заболевания почек и их фармакокоррекция

Причиной заболевания почек могут как внешние, так и внутренние факторы [26]. Наиболее распространенные болезни почек приведены ниже, это:

- переохлаждения и резкие перепады температур;
- злоупотребление алкоголем;
- неправильное питание, в результате которого в органах образуются кальциевые образования;
- прием лекарственных препаратов;
- инфекционные процессы в организме;
- резкая потеря веса, снижающая фильтрационную функцию;
- постоянная усталость, стрессы, недосыпание;
- механические повреждения;
- интоксикация лекарственными или химическими препаратами;
- нарушения работы ЖКТ и частые запоры;
- генетическая предрасположенность;

- кровотечения, ишемия и атеросклероз почек, гипотензия, нарушение кровообращение в органе;
- нарушения обменных процессов;
- инфекции, в частности стрептококк, кишечная палочка, краснуха, корь, герпесы, малярия и грибковые поражения.

Терапия почечных заболеваний должна быть комплексной и направленной как на устранение причины болезни, так и на облегчение общей симптоматики. Лекарственные препараты должен назначать врач после проведения диагностически заболевания и препаратов. В лечении могут использоваться: антибактериальные, противогрибковые, противовирусные препараты; иммуномодуляторы; анальгетики, спазмолитики, болеутоляющие средства; препараты, растворяющие песок и камни; фитопрепараты и лечебная диета [28-30]. На рис.1.1 представлена схема профилактических мер для предотвращения заболеваний почек.



Рисунок 1.1. Схема профилактики заболеваний почек

1.2. Растения для лечения заболеваний почек и препараты на их основе

Использование лечебного потенциала лекарственных растений в настоящее время считается более физиологичным, профилактическим и лечебным способом, влияющих на нормализацию обменных процессов и восстановление функций организма [22, 27].

Лекарственные препараты растительного происхождения можно использовать в течение длительного времени, в том числе при лечении хронических заболеваний [23, 24].

Рассмотрим некоторые растения, которые можно использовать для лечения заболевания почек.

Первым растением, которое используется, это - *брусника* – вечнозеленый кустарник, относящийся к семейству вересковых. Листья, побеги и плоды применяют как лекарственное средство. Листья и побеги брусники содержат фенольные гликозиды арбутин, метиларбутин и мелампсорин, гидрохинон, дубильные вещества, фенольную кислоту, флавоноиды, урсоловые, хинные, винные, елагиковые и галловые и другие соединения и др. Содержит аскорбиновую кислоту (витамин С), микро- и макроэлементы: К, Са, Mg, Fe, Mn, Cu, Co, Zn, Cr, Al, Ba, V, Se, Ni, Sr, J, В, Ag. Ягоды содержат сахар, каротин, аскорбиновую кислоту, рибофлавин, флавоноиды, органические кислоты: лимонная, яблочная, бензойная, хинная, винная, салициловая, уксусная, щавелевая, пировиноградная, гидроксипировиноградная; фенольная кислота, пектин, танин, краситель, арбутин, соединения марганца и др. [21]. Благодаря богатому составу используют как гемостатический, тонизирующий, ранозаживляющий, жаропонижающий, противочинготный, антигельминтный, седативный препарат, при катарах верхних дыхательных путей, ревматизме, дизентерии, гипоацидных гастритах, гепатохолециститах, опухолях желудка, диабете, туберкулезе легких, гипертонии, энтеритах.

Стебли *хвоща полевого* содержат кремниевую кислоту, алкалоиды (эквизетина, никотина, диметилсульфона), триметиллоксипиридин, сапонины

(эквизетонин), каротин, смолы, дубильные вещества, а так же горечи. В меньшем количестве: флавоноиды кверцетин, лютеолин, кемпферол, витамин К, С, каротиноиды, органические кислоты [27].

В народной и традиционной медицине хвощ применяют для лечения отечного синдрома, вызванного заболеваниями мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем. Трава также широко используется при инфекциях мочевыводящих путей. Его применяют как самостоятельно, так и в составе лекарственных препаратов, например, содержащих листья шелковицы и березы.

Земляника не только вкусный и питательный фрукт, но и хороший источник витаминов С и К, фолиевой кислоты и калия. Богата антиоксидантами, которые помогают защитить клетки от повреждений и обладают противовоспалительными свойствами. Оказывает мочегонное и потогонное действие, нормализует обмен веществ (липидный, минеральный и сахарный). Высокое содержание витамина С значительно улучшает функции защитных сил организма, поэтому хорошо помогает при сезонных простудах и авитаминозе [15, 27].

Следующим представителем является лен. Льняное семя используется для очищения почек. Оно содержит три вида полиненасыщенных жирных кислот, ряд микро- и макроэлементов, и антиоксидантов. Способствует выведению шлаков, токсинов и канцерогенов, защищая организм от рака.

Обладает антибактериальными свойствами, которые помогают уничтожить вредные бактерии и предотвратить распространение инфекции.

Бузина черная известна уникальным химическим составом. Содержит фруктовые кислоты, минералы, витамины и антиоксиданты. Широко используют как мочегонное и антибактериальное средство. Следует отметить, что все части растения обладают мочегонными свойствами, поэтому используют для лечения ХПН [12, 14].

Ассортимент препаратов на растительной основе, которые используются для лечения почек приведены в табл.1.1 [10, 11, 13, 18].

Таблица 1.1.

Растительные лекарственные препараты для лечения почек

№ п/п	Наименование препарата, форма, страна- производитель	Компоненты лекарственной формы	Действие
1	2	3	4
1	Фитолит, капсулы, Украина	ависан, экстракт зверобоя, экстракт спорыша, экстракт хвоща полевого	лечение и профилактика мочекаменной болезни
2	Фитолизин нефрокапсулы, Польша	экстракт спорыша, экстракт листьев березы, экстракт корневища пирея, экстракт корней петрушки, экстракт хвоща полевого, экстракт корней любистка, экстракт золотарника	лечение мочекаменной болезни
3	Канефрон Н, таблетки, Германия	золототысячника трава, розмарина лекарственного листья, любистка корни	для комплексного лечения воспалительных заболеваний мочевыводящих путей и профилактики образования мочевых камней
4	Тринефрон-Здоровье, капсулы, Украина	золототысячника трава, розмарин, любисток	комплексное лечение воспалительных заболеваний мочевыводящих путей
5	Урохолум, капли	спорыша обыкновенного трава, хмеля шишки,	терапия острых и хронических заболеваний мочевыводящих
	Урохолум, капсулы	моркови дикой	

Продолж.табл. 1.1

1	2	3	4
		плоды, хвоща полевого трава, зверобоя обыкновенного трава, ортосифона тычиночного листья, мяты перечной листья, кукурузы столбики с рыльцами, березы почки, бузины черной цветки	путей и почек, хронических неинфекционных заболеваний почек, мочекаменной, почечнокаменной болезни и солевого хронического холецистита, дискинезии желчевыводящих путей.
6	Уролесан, капсулы, капли, Украина	душицы трава, мяты перечной масло, пихтовое масло, моркови дикой плоды, хмеля шишки	заболевания почек и мочевого пузыря
7	Цистон, таблетки, Индия	вернония пепельная, соломоцвета шероховатого семена, марена сердцелистная, дидимокарпуса стеблевого цветки, известь кремниевая, дергач пленчатый, камнеломки язычкового стебля, оносма прицветная, смола минеральная очищенная	заболевания почек и мочевого пузыря цистит, пиелонефрит)
8	Нефрофит, чай, Украина	трава хвоща полевого, цветки бузины черной, трава спорыша, цветки ромашки, трава донника лекарственного, трава череды и др.	почечный чай

Препараты на рынке Украины насчитывают около 27 наименований, что составляет 73%. Лидирующие позиции среди отечественных производителей в производстве растительных препаратов занимают ПАО «Галичфарм», ПАО «Фармак» и Фармацевтическая компания «Здоровье». Лидерство среди производства растительных сборов принадлежит предприятию «Лектравы». Как видно из табл. 1.1, все они представлены полипрепаратами. Среди монопрепаратов препараты в виде диетических добавок. Учитывая распространенность заболеваний почек создание новых препаратов на растительной основе является актуальным вопросом [8, 18].

1.3. Сухой экстракт березы – перспективное сырье для создание твердых лекарственных форм.

Береза серебристая (*Betula alba*, *Betula pendula*, *Betulaceae*). целебные свойства березовых экстрактов известны с древних времен в народной медицине разных народов. Найдены сведения об использовании спиртовых и водных экстрактов березовой коры и листьев. Препараты, содержащие экстракты березы использовались в Древней Греции, Италии, Франции, Румынии и других европейских странах [1,3].

Береза издавна известна своими целебными свойствами; масло березовой коры использовалось в народной медицине для лечения кожных заболеваний (экзема, псориаз).

Известно, что коренные американцы использовали кору для приготовления чая для лечения инфекций пищеварительного тракта.

В настоящее время экстракт листьев березы используется в поддерживающей терапии при бактериальных инфекциях мочевыводящих путей, почечном песке и для увеличения количества мочи (мочегонное действие) [4].

Листья для медицинского использования получают как с культивируемых, так и с дикорастущих деревьев.

В народе давно известно, что березовые листья - отличное лекарство от ревматизма. Шили специальные мешочки и прикладывали к ногам [5].

Каждую весну слышим о пользе березового сока, почек, сережек - своеобразных березовых цветочков. Можно собрать сережки, чтобы заварить лечебный чай для сердца, почек, от отеков на ногах. Своим действием они обязаны витаминам E, PP и множеству микроэлементов.

Сухой экстракт был получен методом распылительной сушки. Опубликовано множество данных, свидетельствующих о хорошей антиоксидантной активности присутствующих в экстракте пентациклических тритерпенов бетулина и бетулиновой кислоты, а также флавоноиды рутин, кверцетин и гиперозид. Это дает основание предполагать высокую антиоксидантную активность сухого экстракта листьев березы [6, 9].

Пентациклические тритерпены - класс соединений, которые активно изучаются в качестве будущих противораковых агентов. Одним из наиболее изученных веществ этого класса является бетулиновая кислота (БК), противоопухолевая эффективность которой снижается из-за ее плохой растворимости в воде [7].

Береста имеет две четко различимые части: внешнюю и внутреннюю. Внешняя часть кора наиболее богата экстрактивными веществами. Основной компонент почти всех экстрактов является бетулин, определяющий белый цвет коры. Разнообразие не подвижности бетулина определяется философией происхождения этого вещества: растения синтезируют бетулин защищает от всех неблагоприятных факторов внешней среды и накапливает его исключительно в их оболочка. В составе растительных оболочек бетулин необходим для защиты от повреждающих факторов окружающей среды: радиации, бактерий, грибов, вирусов и насекомых.

Береста – лучшее сырье для выделения и производства бетулина, не только по содержанию, но и из-за большого количества коры, образуемой

обратным промышленные отходы, особенно целлюлозно-бумажной промышленности. Количество бетулина может достигать 20–30% (или даже почти 45%). Бетулон, эритродиол и олеаноловая кислота в значительно меньших количествах может содержаться в бересте [27].

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1

1. Согласно анализу литературы установлены основные причины возникновения заболевания почек, общие подходы в лечении и профилактике.

2. Изучены растения, которые используют для лечения заболеваний почек и рассмотрен ассортимент на рынке Украины.

3. Приведена краткая характеристика экстрактов березы (листьев и коры) их состав и фармакологическое действие. Экстракт листьев березы является перспективным сырьем для создания новых твердых лекарственных форм.

РАЗДЕЛ 2

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ РАБОТЫ

В квалификационной работе приведены объекты и методы исследований, которые в полной мере отображают суть и характер работы по решению поставленных задачи методов их решения.

2.1. Характеристика сухого экстракта листьев березы и используемых вспомогательных веществ.

В роли объектов были выбраны: сухой экстракт листьев березы, таблеточная смесь, а также готовые таблетки [17].

Сухой экстракт листьев березы - порошок зеленовато-коричневого цвета, хорошо растворимый в воде, 60% спирте и глицерине.

Вспомогательные вещества для получения таблеток:

Фармацевтические вспомогательные вещества — это вещества, отличные от активного фармацевтического ингредиента (АФИ), которые прошли соответствующую оценку безопасности и намеренно включены в систему доставки лекарств.

Вспомогательные вещества играют различную роль в составленном составе. Одними из основных свойств является [19]:

- влиять на систему доставки лекарств во время их разработки;
- поддерживать или повышать стабильность, биодоступность или комплаентность для пациентов;
- улучшать эффективность и/или доставку используемого препарата;
- сохранять стабильность действия лекарственного препарата во время хранения.

Дезинтегранты добавляются в твердые лекарственные формы для перорального применения, чтобы способствовать их дезагрегации.

Дезинтегранты разработаны таким образом, чтобы вызывать быстрое разрушение твердых лекарственных форм при их контакте с растворителем. Рассмотрим некоторые из них:

KICCOLATE Кроскармеллоза натрия (Asahi Kasei) - нерастворимый в воде дезинтегратор, полученный сшивкой кармеллозы натрия. Asahi Kasei Chemicals распространяет 2 марки Kiccolate, ND-2HS и ND-200 в качестве единственного дистрибьютора Nichirin Chemical Industries, Ltd. Размер частиц: 75 мкм (200 меш). На рис. 2.1 приведена микрофотография кроскармеллозы и ее растворимость в воде.

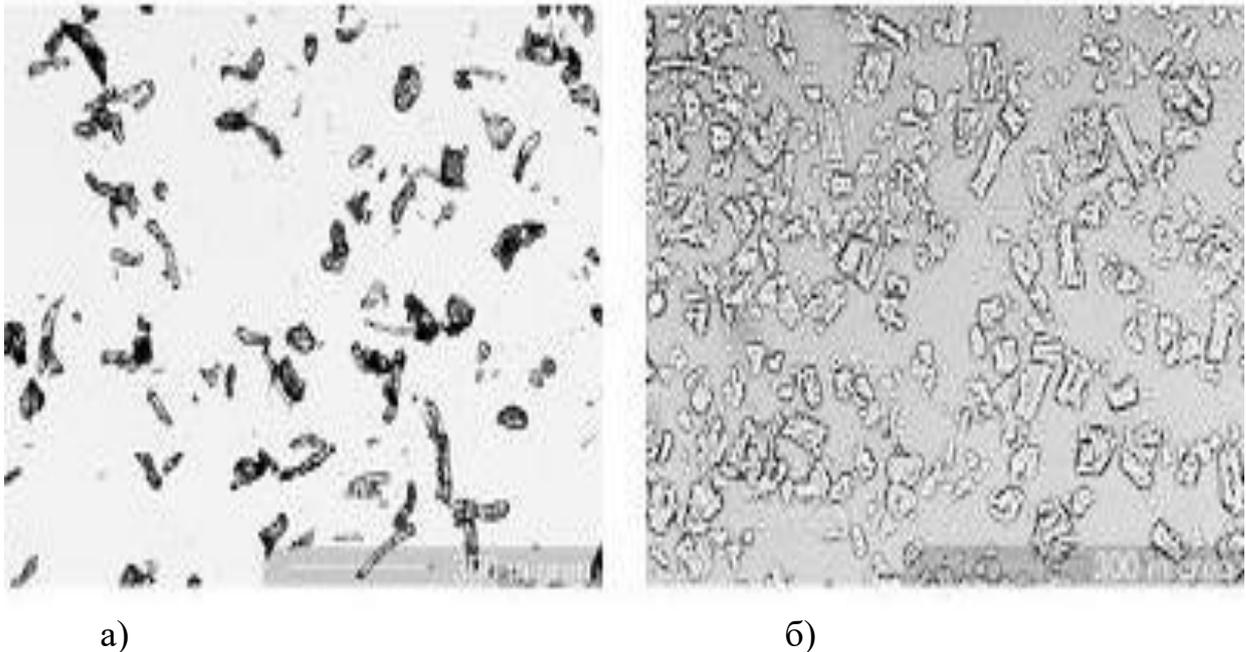


Рисунок 2.1 Микрофотография натрия кроскармеллозы (а - размер частиц, б - растворимость в воде)

К натуральным разрыхлителям относится окисленный кукурузный крахмал. Используется как разрыхляющий наполнитель и связующее вещество. Используется в различных лекарственных формах, включая таблетки, твердые капсулы, смеси, гранулы и премиксы в виде пеллет [20].

DiCOM-DC® PL009 P60 — это наполнитель комплексной обработки, содержащий оптимизированное сочетание кукурузного крахмала и

микrokристаллической целлюлозы. МКЦ введен как разбавитель, а крахмал выполняет многофункциональную роль - связующее и разрыхлитель.

EMCOSOY[®] (соевый полисахарид) — натуральный дезинтегратор таблеток, изготовленный из немодифицированной сои. Единственный в своем роде дезинтегратор, EMCOSOY[®] обладает уникальными характеристиками и питательной ценностью. Его механизм впитывания адсорбирует воду в матрицу таблетки, что приводит к постоянному времени дезинтеграции и незначительному влиянию на прочность на разрыв.

EMCOSOY[®] является предпочтительным дезинтегратором в пищевой промышленности благодаря своему натуральному происхождению и преимуществам состава. Этот полностью натуральный наполнитель не содержит сахара и крахмал (рис. 2.2).

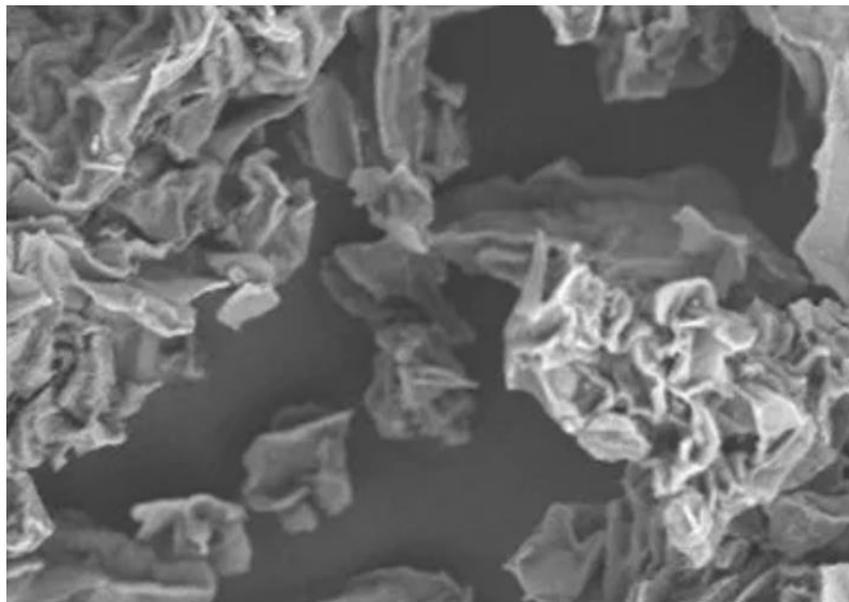


Рисунок 2.2 Микрофотография полисахарида сои

GLYCOLYS[®] - гликолят крахмала натрия используется для таблеток, таблеток для перорального диспергирования и твердых капсул. Крахмал используется для разработки картофельный.

Ludiflash[®] — это комплексное соединение (кросповидон, маннитол, поливинилацетат): наполнитель, связующее и разрыхлитель, которое придает

таблеткам исключительную твердость к раздавливанию и низкую истираемость.

Разбавители (наполнители) в фармацевтических таблетках, увеличивают вес и улучшают однородность содержимого. Природные разбавители включают крахмалы, гидролизованные крахмалы и частично прежелатинизированные крахмалы. К разбавителям можно отнести безводную лактозу, моногидрат лактозы и сахарные спирты, а так же сорбит, ксилит и маннит. Разбавители улучшают свойства таблеток, такие как прочность, текучесть, истираемость. Разбавители должны быть нетоксичными, доступными в приемлемом качестве, физиологически инертными, физически и химически стабильными [16].

2.2. Изучение формы и размера частиц (кристаллографические характеристики)

Изучение кристаллографических характеристик проводили согласно методике ГФУ. Форму и размер частиц порошков определяли с помощью лабораторного микроскопа. Исследуемые частицы помещаются на предметное стекло в устойчивом положении, чтобы обеспечить систематический анализ трехмерных частиц в двухмерном формате с минимально возможным количеством центров тяжести.

Распределение различных размерных свойств, таких как диаметр проекционной площади, минимальный и максимальный размер Ферета, а также соотношение сторон, можно рассчитать с помощью микроскопии после того, как репрезентативные образцы были обработаны.

2.3. Методы оценки фармакотехнологических характеристик порошков, масс для таблетирования и таблетки

Для определения оптимальных технологических параметров производства промежуточных продуктов и готовых таблеток были изучены

фармакотехнологические свойства сухого экстракта, вспомогательных веществ и таблеточной массы: насыпную плотность, текучесть, влагопоглощение, угол откоса, пресуемость, распадаемость. Все исследования проведены согласно общепринятым методикам.

Контроль качества таблеток оценивали по показателям:

- внешний вид таблеток;
- средняя масса;
- истираемость таблеток.

Отработку технологии, режимов получения технологических параметров проведены на лабораторном оборудовании.

Процесс производства препарата включает в себя ряд факторов, которые могут повлиять на качество продукта. Эти факторы установлены при разработке продукта и учтены при установлении критических точек производства и точек контроля. Проведение сопутствующей валидации процесса обеспечит систематизированный подход к оценке факторов, которые влияют на качество готового продукта.

Валидация процесса охватывает несколько объектов валидации:



Валидацию технологических процессов проводят на образцах (не менее трех серий) полученного продукта с целью доказательства и предоставления документального свидетельства, что процесс (в пределах установленных параметров) имеет повторяемостью и приводит к ожидаемым

результатам при производстве донного полупродукта или готового продукта и требуемого качества к нему.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2

1. Приведено краткое описание сухого экстракта листьев березы, разрыхлителей импортного и отечественного производства, наполнителей, используемых при производстве таблеток.

2. Для оценки технологических характеристик и свойств используемого сырья, полученных таблеточных смесей, таблеток, а также определения параметров получения таблеток использованы общепринятые физико-химические, фармако-технологические методы исследований, используя соответствующее оборудование.

РАЗДЕЛ 3.
ВЫБОР СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ТАБЛЕТОК
НА ОСНОВЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ

3.1 Анализ ассортимента препаратов на основе березы в Украине.

Нами проведены исследования ассортимента препаратов на основе березы, существующие на рынке Украине.

Таблица 3.1

Ассортимент препаратов на основе березы

№ п\п	Наименование, форма выпуска	Фармакотерапевтическая группа	Применение	Производитель
1	2	3	4	5
1	Почки березы, чай	Нетиазидные диуретики с умеренно выраженной активностью.	проявляют умеренное желчегонное, мочегонное, противовоспалительное и отхаркивающее действие	ЧАО Фармацевтическая фабрика «Виола».
2	Нефро-биол, таблетки	диетическая добавка к рациону питания	хронические воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей	Биолика, Украина
3	Березовый лист, таблетки	витамины	нормализует функции печени, функции почек, выводит соли	Даникафарм, Украина
4	Уронефрон, капли	средства, которые способствуют растворению мочевых	средства, влияющие на мочеполовую систему и половые гормоны,	

Продолж.табл.3.1.

1	2	3	4	5
		конкрементов	применяемые в урологии, применяемые в урологии, способствующие растворению мочевых конкрементов	
5	Фитолизин, паста	средства, влияющие на мочеполовую систему и половые гормоны	мочегонное, противовоспалительное, антимикробное и обезболивающее действие	Polpharma, Польша
6	Экстракт березы, жидкий экстракт	диетическая добавка	мочегонное, противовоспалительное средство	Новая жизнь, Украина
7	Фиточай "Ключи Здоровья" 50 г "почки березы", №1	средства, влияющие на мочеполовую систем	для коррекции функциональных расстройств мочевыводящих путей	ЗАО «Лектравы»
8	Деготь березовый, раствор	диетическая добавка	антимикробное, противопаразитарное, местнораздражающее, в малых концентрациях (3–5%) кератопластичное	ТОВ «Синерджи Хелс Фарм»

Из табл. 3.1. видим, что препараты представлены в виде разных частей березы, большая часть в виде почек березы. Твердых лекарственных форм всего лишь один препарат и из них только один моно, что подчеркивает актуальность разработки твердых лекарственных препаратов на основе таблеток и капсул.

На следующем этапе мы исследовали физико-химические и фармакотехнологические свойства листьев березы сухого экстракта.

3.2 Физико-химические и фармакотехнологические исследования сухого экстракта березы

Сухой экстракт листьев березы представляет собой аморфный сыпучий порошок зелено-коричневого оттенка специфического запаха (рис.3.2).



Рисунок 3.2. Фотография сухого экстракта листьев березы

Затем нами проведены исследования по изучению формы и размера частиц с использованием микроскопа (рис.3.3).

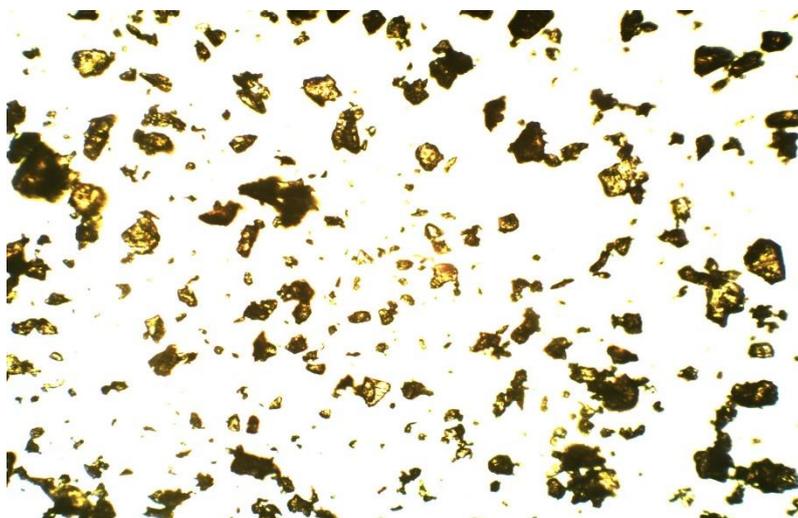


Рисунок 3.3 Микрофотография сухого экстракта листьев березы

Исследования показали, что сухой экстракт листьев березы представляет собой зелено-коричневые пластинки с гладкой поверхностью, имеющие полидисперсную кристаллическую систему анизодиаметрического типа. Линейные размеры частиц сухого экстракта от $50,50 \pm 3,26$ мкм. Для детального изучения размера проведено изучение фракционного состава (табл. 3.2).

Форма и размер частиц является определяющей составляющей большинства технологических характеристик: насыпной массы, текучести, угла откоса, прессуемости, что в свою очередь влияет на качество готовой формы []. Дисперсность непосредственно влияет на терапевтический эффект. От размера частиц зависит полнота всасывания действующих веществ. Сухой экстракт является однородным с преимущественным преобладанием фракции от 50 до 100 мкм.

Таблица 3.2

Размерность частиц и их содержание в сухом е березы

Размер частиц экстракта, мкм	Содержание частиц в экстракте, %
10–50	$5,0 \pm 0,6\%$
50–100	$83,0 \pm 0,8\%$
> 100	$2,0 \pm 1,1\%$

Пластинчатую форма и полученные данные фракционного состава могут свидетельствовать о неудовлетворительной текучести порошка и введение дополнительных вспомогательных веществ. Результаты проведенных фармакотехнологических исследований приведены в табл.3.3.

Таблица 3.3

Результаты фармотехнологических исследований сухого экстракта

Фармакотехнологические показатели, единицы измерений	Показатели
Насыпная плотность до усадки, г/мл	0,57±0,02
Плотность после усадки, г/мл	0,71±0,01
Показатель сжимаемости, %	14,70±0,32
Кoeffициент Гауснера	1,34±0,05
Текучесть, с/100 г	28,1±0,3
Угол естественного откоса, °	42±3
Потеря в массе при высушивании, %	3,21±0,15
Кoeffициент спрессованности, г/мм	0,13±0,02
Стойкость к раздавливанию запресовки, Н	39±1,2
Сила выталкивания, МПа	122,5±0,6

Сухой экстракт обладают удовлетворительной текучестью, однако обладает недостаточной прессуемостью, поэтому вводили вспомогательные вещества, чтобы получить таблетки методом прямого прессования.

3.3 Выбор вспомогательных веществ с целью получения таблеток с сухим экстрактом листьев березы

Технология получения таблетированной лекарственной формы подбирались с учетом обеспечения оптимальных технологических свойств путем введения различных вспомогательных веществ. Первоначально в состав таблеточной массы были введены: лактозы моногидрат (Cellactose® 80) - для улучшения текучести таблеточной массы, крахмал преджелатинизированный - для обеспечения распадаемости, кальция стеарат

- скользящее, целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ) - для прессуемости. Количество каждого компонента определяли экспериментально (табл.3.4).

Таблица 3.4

Составы таблеточной массы

Составы масс, г	Текучесть с/100г	Прессуемость, Н	Распадаемость, мин.
1. Сухого экстракта березы – 0,05 Cellactose [®] 80 - 0,050 Крахмал преджелатин. - 0,0271 Кальцію <u>стеарату</u> - 0,0010 0,120	25±0,25	35±1,4	6±0,02
2. Сухого экстракта березы – 0,05 Cellactose [®] 80 - 0,1002 Крахмал преджелатин. - 0,028 Кальцію <u>стеарату</u> - 0,0018 0,1800	26±0,25	37±1,4	8±0,02
3. Сухого экстракта березы – 0,05 Cellactose [®] 80 - 0,1100 Крахмал преджелатин. - 0,0182 Кальцію <u>стеарату</u> - 0,0018 0,1800	24±0,18	45±2,5	9,0±0,03

Примітка: Кількість вимірювань n=5%, P=95%

Как показывают полученные образцы, достичь оптимальных результатов прессуемости удастся только увеличивая количество

наполнителя - Cellactose[®] 80 с 40% до 60% в массе. Однако, следует отметить, что подобное увеличение приводит к расслоению таблеточной массы и нарушается однородность дозирования. Поэтому необходимо использовать метод влажного гранулирования.

Для выбора оптимального увлажнителя были проведены исследования со следующими увлажнителями: ПВП К 25, ГПМЦ и крахмальный клейстер (табл.3.5).

Из проведенных исследований следует сделать вывод, что при добавлении в массу МКЦ и использования метода влажного гранулирования прочность и текучесть увеличивается.

Однако, лучшие показатели имели составы, где в качестве увлажнителя использовали 5% крахмальный клейстер, 2,5% раствор ГПМЦ и 10% раствор ПВП К25. Кроме того, последний образец (10% ПВП К25) хотя и имел хорошие показатели текучести и прессуемости, но гранулы были шероховатые и требовалось большее усилие прессования, что отражалось на внешнем виде полученных таблеток.

Внешний вид полученных гранул приведены на рис.3.4. Внешний вид показывает, что более однородные гранулы получили при использовании в качестве увлажнителя 2,5% раствор ГПМЦ. Для определения вида увлажнителя мы дополнительно провели исследования по гранулометрическому составу и распадаемости (табл.3.6). Результаты показали, что применении 2,5 % раствора ГПМЦ позволяет получить более равномерные гранулы. Распадаемость составляет около 11 мин. и может увеличиваться при большем усилии прессования.

Нами для уменьшения распадаемости в состав введены EMCOSOY[®] и Ludiflash[®]. Также увеличивали в составе крахмал преджелатинизированный (рис.3.5). Из рисунка видно, что лучшие показатели распадаемости были у EMCOSOY[®], на втором месте - Ludiflash[®] и крахмал преджелатинизированный на третьем месте.

Таблица 3.5

Результаты изучения технологических свойств полученных гранул

Наименование показателей и единицы измерения	Вид увлажнителя для получения гранул									
	Крахмальный клейстер, %			Раствор ГМЦ, %			Раствор ПВП К25, %			
	1	3	5	0,5	1,0	2,5	3	5	10	15
Текучесть, с/100г	22,0± 0,21	18,1± 0,15	13,1± 0,18	16,3 ± 0,09	15,7 ± 0,12	12,2 ± 0,11	23,4 ± 0,23	18,2 ± 0,16	15,3 ± 0,21	13,2 ± 0,16
Насыпная плотность, г/мл	0,56 ±0,02	0,54 ±0,03	0,53 ±0,02	0,56 ±0,01	0,54±0, 08	0,53±0, 04	0,55 ±0,02	0,54 ±0,03	0,53 ±0,01	0,52 ±0,03
Сила вытал- кивания, МПа	136± 1,1	120 ±1,2	115 ± 0,9	134± 2,3	133± 1,8	123± 1,2	128 ± 1,2	131 ± 1,9	138± 2,1	142 ± 1,9
Прессуемость, Н	35,0 ±2,1	45,0 ±1,5	60,0 ±1,3	45,0 ±2,3	55,0 ±1,5	60,0 ±1,5	38,0 ±1,5	56,0 ±2,0	65,0±2,1	70,0 ±2,0
Влагосодержание, %	2,8 ± 0,54	2,2 ± 0,42	2,3 ± 0,51	2,0 ± 0,35	1,8 ± 0,35	2,2 ± 0,35	3,0 ± 0,52	2,0 ± 0,45	2,3 ±0,21	2,0 ± 0,45

Примечание: n = 5, P = 95 %.

Таблица 3.6

Изучение технологических характеристик гранул

Увлажнитель	Фракционный состав, %				Распада- емость, мин
	<3>1 мм	<1> 0,5мм	<0,5>0,25 мм	<0,25 мм	
5% раствор крахмального клейстера	26,00±0,61	11,50±0,80	61,50±2,15	1,00±1,30	> 15
2,5% раствор ГПМЦ	14,5±3,10	10,5±1,49	80,0±0,70	0,5±0,45	11,5±0,4

Примечание: n=5, P=95%



Рисунок 3.4. Внешний вид гранулятов с разным видом увлажнителя

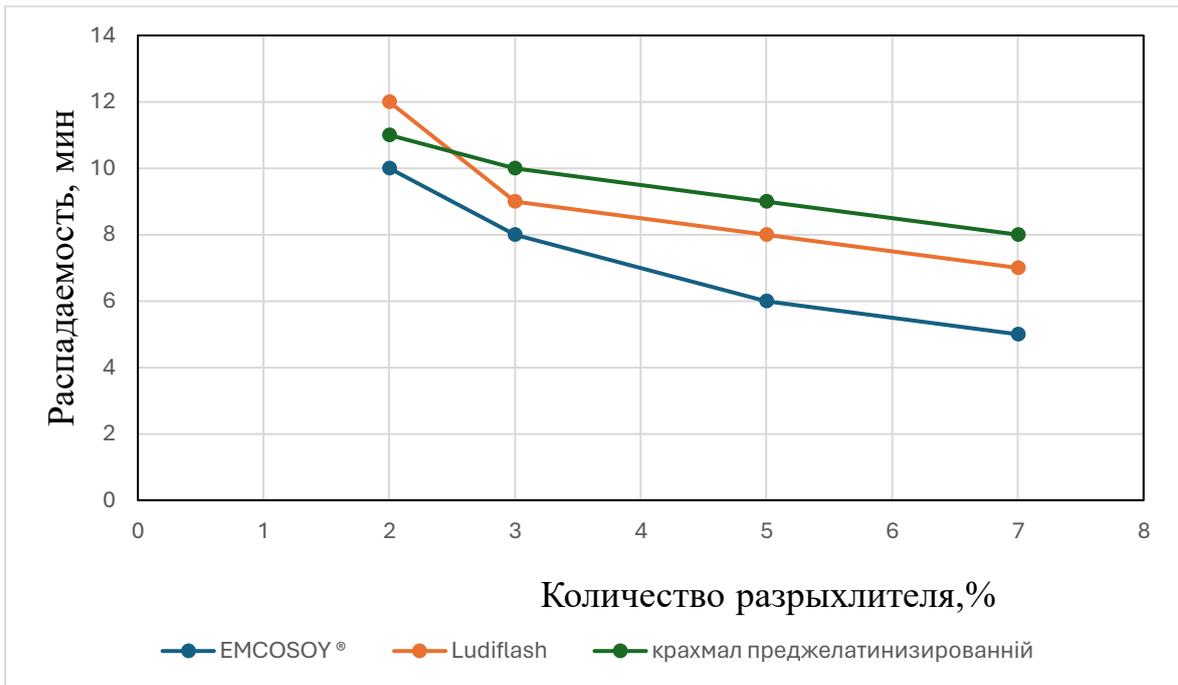


Рисунок 3.5. Зависимость распадаемости от вида разрыхлителя

Нами изучено влияние изменения количества кальция стеарата на силу выталкивания из матрицы (рис.3.5).

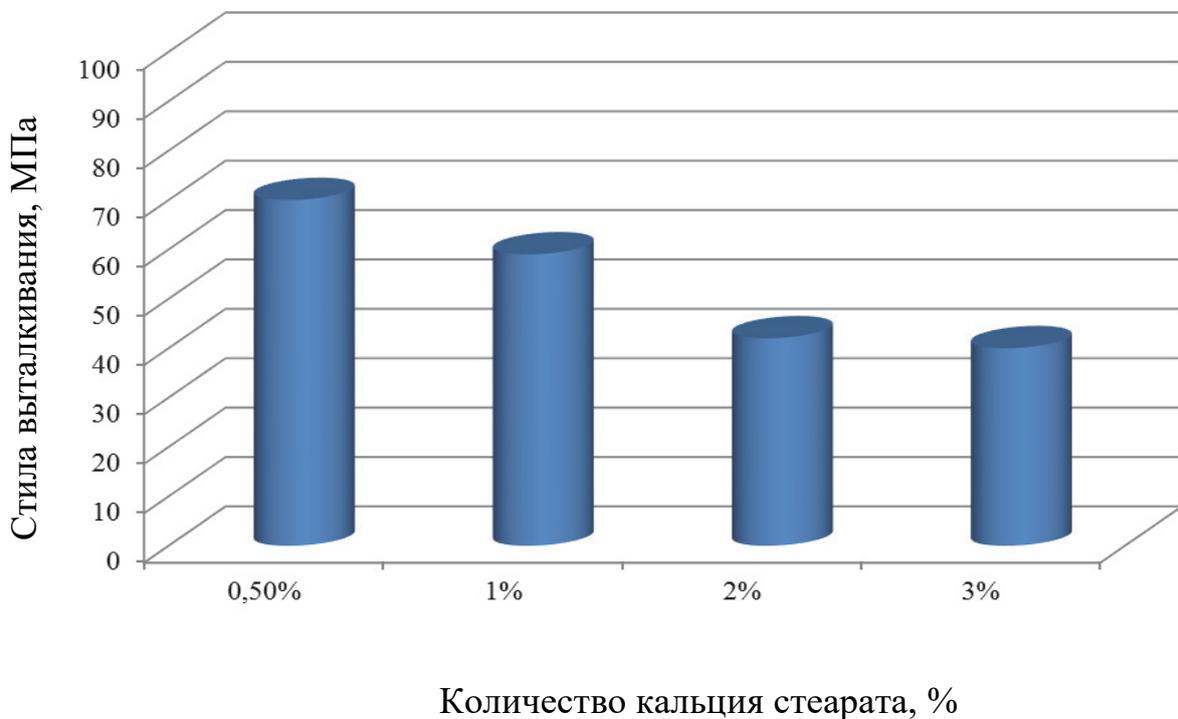


Рисунок 3.6 Влияние содержания кальция стеарата на силу выталкивания массы для таблетирования

Из полученных данных видно, что увеличение количества кальция стеарата снижает силу выталкивания, в состав таблеток было введено 1%.

Таким образом выбран состав таблеток. Состав на одну таблетку:

№п/п	Наименование компонентов	г
1	Сухого экстракта березы	0,050
2	Cellactose 80	0,1100
3	ГПМЦ	0,0060
4	Крахмал преджелатинизованный	0,0143
5	EMCOSOY®.	0,0125
6	МКЦ	0,0250
7	Кальция стеарат	0,0022
	Масса таблетки	0,22

3.4. Краткое описание технология производства таблеток

Подготовку производства проводили в соответствии с НТД на производство твердых лекарственных форм. Подготовка производства включает в себя:

1. Подготовку вентиляционного воздуха, осуществляемую в соответствии с Методическими рекомендациями по подготовке вентиляционного воздуха производственных помещений.

2. Подготовку производственных помещений, осуществляемую в соответствии с Методическими рекомендациями по подготовке производственных помещений.

3. Подготовку технологического оборудования, осуществляемую в соответствии с Методическими рекомендациями по подготовке технологического оборудования.

4. Подготовку одежды персонала, работающего в производственных

помещениях, осуществляемую в соответствии с Методическими рекомендациями по подготовке одежды персонала, работающего в производственных помещениях.

5. Обработку рук персонала, работающего в производственных помещениях, осуществляемую в соответствии с Методическими рекомендациями по обработке рук персонала, работающего в производственных помещениях.

6. Подготовку к работе персонала, осуществляемую в соответствии с Методическими рекомендациями по подготовке к работе и правил поведения персонала.

7. Подготовку материалов для первичной упаковки, осуществляемую в соответствии с Методическими рекомендациями по подготовке материалов для первичной упаковки.

8. Контроль содержания микроорганизмов и частиц в воздухе производственных помещений, осуществляемый в соответствии с Методическими рекомендациями по контролю содержания микроорганизмов и частиц в воздухе производственных помещений.

В процессе взвешивания сборник с отвешенным компонентом сразу герметизировали, закрутив каждый полиэтиленовый вкладыш, закрывали крышкой с зажимным обручем и закрывали на замок. В кармашек для этикеток вложить карточку «Производство» с указанием наименования компонента, его кода, номера серии, порядкового номера сборника, массы (нетто) компонента, общего количества сборников данной серии, даты и подписи аппаратчика. Фактические показатели массы взвешенных веществ фиксировать в протоколе производства серии.

После выполнения каждой технологической операции проводится запись в протоколе производства серии.

В начале процесса просеивания произвести контроль правильности установки сита с регламентированным размером отверстий и скоростью

крыльчатки 800 об/мин, загружая вручную из сборников в приемную воронку установки порционно вещества.

Во время процесса просеивания осуществлять визуальный контроль качества просеянных компонентов.

В процессе просеивания сборники с компонентами лекарственной формы сразу герметизировать закрутив каждый полиэтиленовый мешок-вкладыш, закрыть крышкой, в кармашек для этикеток поместить карточку «Производство» с указанием наименования просеянного компонента, кода, номера серии даты и подписи.

Все компоненты лекарственной формы передать на стадию гранулирования.

Приготовление увлажнителя производят в отдельном помещении (класс D) при включенных приточно-вытяжной вентиляции и местных вытяжных системах, с применением индивидуальных средств защиты.

В емкость для приготовления увлажнителя загружают ГПМЦ, подают воду очищенную нагретую до температуры 60°C - 70°C, перемешивают до полного растворения желатина. Определяют объем полученного увлажнителя.

Загружают сырье в ротогранулятор, включают мешалку и смешивают компоненты в течение 10–15 мин.

Сушку смеси производят продувкой аппарата чистым сухим воздухом при включенном контуре теплоносителя и температуре 50-60°C при включенной мешалке до остаточной влажности не более 3%.

Сухое гранулирование производят в помещении класса чистоты D на установке для дробления и просеивания с перфорированными конусами с размером отверстий: 2,35 мм. Высушенный гранулят подают в установку для дробления и просеивания для калибровки гранул, выгружают откалиброванный гранулят самотёком в сборники для промежуточного продукта, взвешивают, плотно закрывают крышками.

Таблеточную массу до опудривания помещают в смеситель, добавляют последовательно кальция стеарат. Смесь тщательно перемешивают в течение 15–20 мин. Выгружают массу из смесителя самотеком в промаркированные сборники для промежуточного продукта «Масса для таблетирования».

По окончании процесса опудривания сборники с полученной таблеточной массой закрывают крышкой и прикрепляют этикетки идентификации с указанием фармацевтического препарата, названия полупродукта, номера серии, смены, времени начала и окончания операции, даты, фамилии и подписи аппаратчика, мастера и при помощи тележки транспортируют на операцию опудривания массы для таблетирования.

Массу прессовали в промышленных условиях на таблеточном прессе, пуансонами диаметром (8,0) мм. Полученные таблетки обеспыливали, а некондиционные таблетки передавали на регенерацию.

Таблетки расфасовывают по 6 штук в блистеры из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной с нанесенной маркировкой согласно регистрационным документам (оригинал - макет).

Упаковка блистеров в пачки производится автоматически на линии упаковки по 5 блистеров вместе с листом-вкладышем в пачку из картона.

В процессе фасовки и упаковки контролируют: количество таблеток в блистере, герметичность упаковки, правильность маркировки и правильность нанесения номера серии и срока годности.

Проводят упаковку пачек в ящики вручную на столе для упаковки готовой продукции в соответствии с нормами для групповой транспортной упаковки.

Упакованную продукцию идентифицируют желтой карточкой «Карантин» с указанием наименования продукта, кода, серии, срока годности и транспортируют на склад готовой продукции в зону

карантинного хранения.

Контролер ОКК отбирает среднюю пробу от серии готовой продукции на соответствие ее требованиям МКЯ.

Готовую продукцию направляют на карантинное хранение в помещение карантинного хранения готовой продукции до получения результатов контроля качества по всем показателям согласно МКЯ к регистрационному удостоверению на лекарственное средство.

Критическими этапами для производства таблетированных лекарственных форм являются этапы смешивания ингредиентов и прессование таблетки (таблетирование).

Технологическая схема получения таблеток приведена на рис. 3.7. Полученные таблетки оценивали по внешнему виду, средней массой, однородности массы, истираемости, стойкости к раздавливанию и распадаемости (табл. 3.7). Результаты показывают, что полученные таблетки соответствуют требованиям ГФУ.

Таблица 3.7

Показатели качества полученных таблеток

Исследуемые параметры	Результат
Внешний вид	Соответствует
Средняя масса, г	$0,22 \pm 0,01$
Однородность массы	Соответствует
Истираемость (не более 1%), %	$0,18 \pm 0,01\%$
Стойкость к раздавливанию (Н)	$51 \pm 0,05$
Время распадаемости, с	228 ± 10

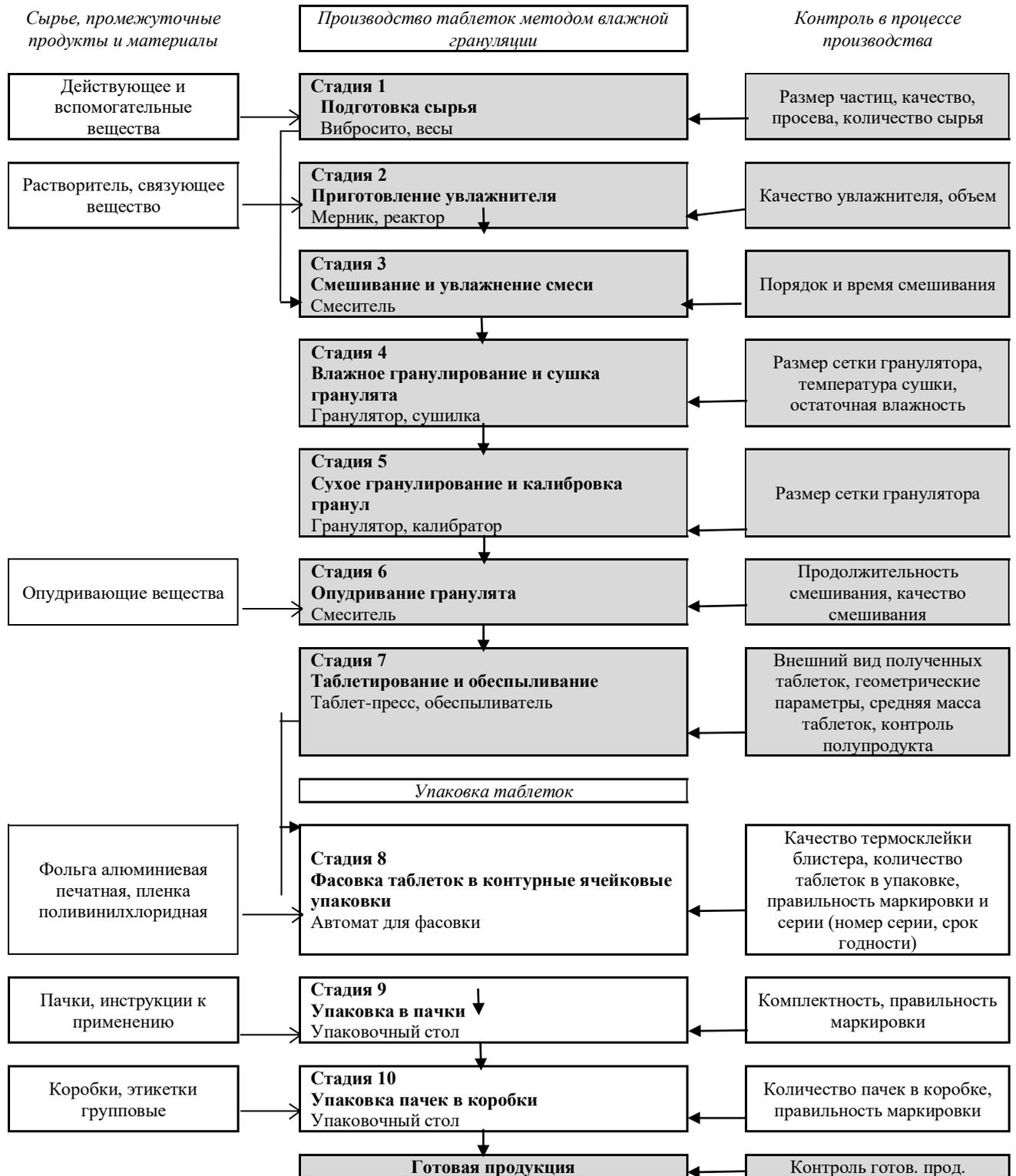


Рисунок 3.7 Технологическая схема получения таблеток

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3

1. Проведено изучение фармакотехнологических свойств сухого экстракта листьев березы, что позволило подобрать вспомогательные вещества и использовать метод влажного гранулирования.

2. Изучено влияние каждого выбранного вспомогательного вещества на текучесть, прессуемость, внешний вид, гранулометрический состав, прочность к раздавливанию и распадаемость.

3. Результаты экспериментальных исследований позволили в состав ввести следующие вещества: Cellactose 80, ГПМЦ, крахмал преджелатинизированный EMCOSOY[®] и МКЦ. Представлена технологическая схема производства таблеток.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Согласно литературному обзору установлены причины заболевания почек, симптоматика и лечение. Рассмотрены растения, применяемые для лечения и профилактики. Выбран экстракт березы, как перспективное растительное сырье для создания новых препаратов.

2. Изучение фармакотехнологических свойств сухого экстракта листьев березы (форма и размер частиц, гранулометрический состав масс, текучесть, насыпная плотность) позволили выбрать способ приготовления таблеток и выбрать рациональные вспомогательные вещества. В качестве формообразующего вещества выбрано Cellactose 80, МКЦ – для улучшения прочности, для улучшения распадаемости введено EMCOSOY[®]. В качестве увлажнителя выбран 2,5 раствор ГПМЦ. Проведен контроль качества полученных таблеток. По всем показателям таблетки соответствуют требованиям ГФУ.

3. Проведенные исследования позволили выбрать технологию производства таблеток на основе сухого экстракта листьев березы. Предложена технологическая схема производства.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Phytochemistry and polypharmacology of cleome species: a comprehensive ethnopharmacological review of the medicinal plants / J. Chand et al. *J Ethnopharmacol.* 2022. № 282. P. 114600.
2. A network pharmacology approach to investigate the anti-inflammatory mechanism of effective ingredients from / S. Cui et al. *Int Immunopharmacol.* 2020. № 81. P. 106040.
3. Effect of different extraction techniques on total phenolic and flavonoid contents, and antioxidant activity of betelvine and quantification of its phenolic constituents by validated HPTLC method / S. Das et al. *3 Biotech.* 2019. № 9(1). P. 37.
4. Methods of Betulin Extraction from Birch Bark / O. T. Demets et al. *Molecules.* 2022. № 27(11). P. 3621.
5. The Risk of Chronic Kidney Disease Associated with Urolithiasis and Its Urological Treatments / G. Gambaro et al. *J. Urol.* 2017. № 198(2). P. 268–273.
6. Kumaraswamy M. V., Satish S. Free radical scavenging activity and lipoxygenase inhibition of *Woodfordia fruticosa* Kurz and *Betula utilis* Wall. *African Journal of Biotechnology.* 2008. № 7(12). P. 2013–2016.
7. Chemical constituents and antimicrobial potential of essential oil from *Betula utilis* Growing in high altitude of Himalaya (India) / P. Mahesh et al. *Journal of essential oil-bearing plants.* 2015. № 18(5). P. 1078–1082.
8. Effect of the herbal combination Canephron N on diabetic nephropathy in patients with diabetes mellitus: results of a comparative cohort study / L. Martynyuk et al. *J. Altern. Complement Med.* 2014. № 20(6). P. 472–478.
9. Biological activity of Bulgarian *Folia Betulae* dry extract / D. Penkov et al. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2015. № 7(7). P. 289–94.
10. The efficiency of combined regimens for the treatment of urinary tract infections in women using the herbal drug / T. V. Shatytko et al. *Urologiia.* 2021. № 6. P. 51–56.

11. Cellulose nanocrystals as an innovative superdisintegrant for oral dispersible tablets / L. A. Susana et al. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2024. Vol. 96. P. 105694.
12. Антибіотирезистентність грампозитивної мікрофлори, виділеної у хворих на хронічну хворобу нирок VD стадії: поширеність і наслідки / І. М. Шіфріс та ін. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2015. № 2. С. 13–21.
13. Бойко А. І. Впровадження Закону України «Про лікарські засоби» як фактор розвитку фармацевтичної інформатики в національній системі охорони здоров'я : Повідомлення 1. Динаміка стану і перспектива розвитку теорії та впровадженнь результатів досліджень із фармацевтичної інформатики в охорону здоров'я України. *Фармацевтичний часопис*. 2023. № 1. С. 12–23.
14. Бузина чорна: корисні властивості та застосування. URL: <https://fitomarket.com.ua/fitoblog/buzina-chernaja-poleznie-svoystva-i-primenenie> (дата звернення: 21.11.2023).
15. Вишневська Л. І. Технологічні дослідження лікарської рослинної сировини та її композицій у створенні нових препаратів. *Вісник фармації*. 2008. № 4. С. 33–38.
16. Гурєєва С. М., Лукашів О. І., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, що зареєстровані на території України : Повідомлення 1. Дослідження асортименту лікарських форм та допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток (без оболонки). *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 4. С. 178–183.
17. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
18. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 30.10.2023).

19. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів ВНЗ фармацевт. ф-тів / І. А. Перцев та ін. ; за ред. І. А. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
20. Дослідження впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас при розробці технології таблеток екстракту грушанки круглолистої / Н. Дарзулі та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 2. С. 32–40.
21. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 19.11.2023).
22. Кухтенко О. С., Гладух Є. В. Маркетингові та екологічні дослідження – пріоритетні напрямки в розвитку виробництва фітопрепаратів. Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики : матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25–26 жовт. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 132–134.
23. Лікарські засоби рослинного походження у клінічній і народній медицині : навч. посіб. / за заг. ред. д. мед. н., проф. Т. П. Гарник. Житомир : Видавець Євенок О. О. 2017. 500 с.
24. Мінарченко В. М., Бутко А. Ю. Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів рослинного походження. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 1. С. 30–36.
25. Салижин Т. І., Яцишин Р. І. Оцінка якості життя у хворих на хронічну хворобу нирок, кореговану амбулаторним гемодіалізом, із супутньою хронічною серцевою недостатністю та без неї. *Галицький лікарський вісник*. 2015. Т. 2, № 4(2). С. 66–71.
26. Синдром неспокійних ніг та якість життя у пацієнтів із хронічною хворобою нирок VД ст., яких лікують гемодіалізом / І. О. Дудар та ін. *Вісник наукових досліджень*. 2012. № 1. С. 47–52.
27. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : «Друкарня Мадрид», 2016. 580 с.

28. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: діагностика та корекція недостатності харчування : Наказ МОЗ України від 11.02.2016р. № 89. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2016. № 4. С. 11–27.
29. Хронічна хвороба нирок. URL: (<https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/vnutrishnya-medsina/5-rozdil-zakhvoriuvannia-nyrok/hronichna-hvoroba-nirok/>) (дата звернення: 15.11.2023).
30. Чистик Т. Кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з коморбідними станами: особливості корекції. *Артеріальна гіпертензія та серцево-судинні захворювання*. 2021. Т. 14, № 5. С. 9–11.

ПРИЛОЖЕНИЕ