

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **«РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГРАНУЛ З СУХИМИ**
ЕКСТРАКТАМИ»

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм20(4,10д)і у-01
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньо-професійної програми Фармація
Омар ДРІУА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів, к.
фарм. н., доцент
Ірина КРИКЛИВА

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

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 42 сторінки, 4 рисунки, 3 таблиці та список використаних джерел з 30 найменувань.

Метою нашої роботи є розробка складу та технології гранул з сухими екстрактами. В якості активних фармацевтичних інгредієнтів було обрано сухі екстракти актинїдії гострої, зірочника середнього та шпинату городнього. В якості допоміжних речовин було обрано - Гранулак 200, Ацесульфам калію 200, Плаздон К-29/32, крохмаль картопляний. Обґрунтовано технологію одержання гранул на основі лікарської рослинної сировини для лікування ферумдифецитної анемії

Ключові слова: ферумдифецитна анемія, гранули, сухі екстракти, склад, технологія

ANNOTATION

The qualification work contains 42 pages, 4 figures, 3 tables and a list of used sources with 30 names.

The purpose of our work is to develop the composition and technology of granules with dry extracts. Dry extracts of actinidia acute, star anise and spinach were selected as active pharmaceutical ingredients. Granulak 200, Acesulfame potassium 200, Plazdon K-29/32, potato starch were selected as excipients. The technology of obtaining granules based on medicinal plant raw materials for the treatment of iron deficiency anemia was substantiated

Keywords: iron deficiency anemia, granules, dry extracts, composition, technology.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	7
1.1. Ферумдифіцитна анемія. Етіопатогенез. Клінічна картина та лікування	7
1.2. Тверда лікарська форма - гранули. Визначення, класифікація та особливості технології	14
Висновки до розділу 1	18
Розділ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	19
2.1. Характеристика об'єктів дослідження	19
2.2. Характеристика методів дослідження	30
Висновки до розділу 2	31
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	
РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГРАНУЛ З СУХИМИ ЕКСТРАКТАМИ	32
3.1. Вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей АФІ для розробки гранульованої лікарської форми	32
3.2. Вибір допоміжних речовин для одержання гранул	33
3.3. Обґрунтування технології одержаних гранул з сухими екстрактами	37
Висновки до розділу 3	41
Висновки	42
Список використаних джерел	43
Додатки	46

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ- активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активні речовини

ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я

ДФУ – Державна фармакопея України

ЄФ – Європейська фармакопея

ФДА – ферумдефіцитна анемія

ЛЗ – лікарські засоби

ЛФ – лікарські форми

ЛРС – лікарська рослинна сировина

ССЕ – суміш сухих екстрактів

ВСТУП

Актуальність теми.

Ферумдифіцитна анемія (ФДА) – найбільш поширена форма анемії, що виникає при нестачі заліза в організмі та характеризується зниженням рівня гемоглобіну в одиниці об'єму крові і поєднанні з клінічними ознаками анемії.

Серед усіх анемії ФДА зустрічається найчастіше і становить близько 80%.

На такий вид анемії страждає половина населення земної кулі (переважно жінки), хвороба вражає практично всі вікові групи [3, 29].

В даний час рослинні лікарські засоби приймаються як альтернатива традиційним лікам для лікування стійких до лікарських препаратів захворювань. Для лікування ФДА використовується лікарська рослинна сировина (ЛРС) з якої потрібно готувати власноруч відвари або настої, що є трудомістним процесом. Отримані склади мають маленький термін придатності, до того ж вони мають низьку смакову привабливість і відповідно через великий об'єм при лікуванні створюють проблеми для його оптимального використання [17].

Метою даної роботи був підбір сухих екстрактів на основі ЛРС для лікування ФДА та розробка оптимальної твердої лікарської форми – гранули, з метою покращення доставки АФІ та зручності застосування [17].

Мета та завдання дослідження є розробка складу та технології гранул із сухими екстрактами плодів актинідії гострої, зірочника середнього та шпинату городнього.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз наукової літератури стосовно такого захворювання, як анемія та розглянути загальні підходи щодо лікування ферумдефіцитної анемії;
- розглянути гранули, як лікарську форму;

- розробити склад та технологію отримання гранул з сухими екстрактами плодів актинідії гострої, зірочника середнього та шпинату городнього для лікування анемії;
- скласти технологічну схему виробництва гранул відповідно до запропонованої технології.

Об'єкт дослідження. Сухі екстракти актинідії гострої, зірочника середнього та шпинату городнього.

Предмет дослідження. Вибір допоміжних речовин при розробці складу та технології лікарського засобу у формі гранул для лікування ферумдефіцитної анемії.

Методи дослідження. При виконанні кваліфікаційної роботи були використані фізичні, фізико-хімічні методи дослідження, які дозволяють оцінити вхідні речовини, напівпродукти та готову лікарську форму.

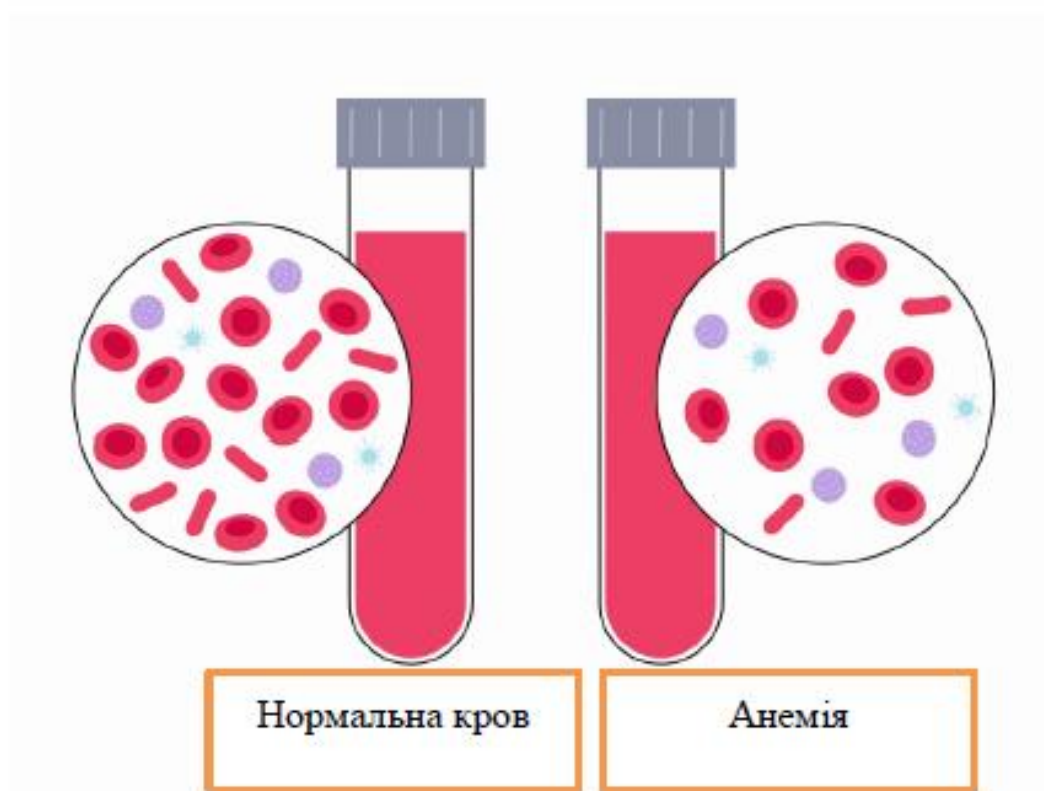
Апробація результатів дослідження і публікації. У збірнику наукових праць «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології», була опублікована робота на тему «Актуальність створення гранул для лікування ферумдефіцитної анемії», де була доведена доцільність розробки гранул на основі ЛРС.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 42 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Бібліографія включає 30 істочників літератури. Робота ілюстрована 3 таблицями та 4 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Ферумдефіцитна анемія. Етіопатогенез. Клінічна картина та лікування



Дефіцит феруму в організмі, або ферумдефіцитна анемія – це патологічний стан, для якого характерно зниження рівня феруму в організмі, що призводить до зменшення концентрації еритроцитів та гемоглобіну в крові. За даними ВООЗ, понад 2 мільярди людей у світі мають нестачу феруму в організмі [3, 30].

Патогенез

Ферум є найважливішим мікроелементом організму людини. Воно бере участь у роботі всіх біологічних систем. Саме від рівня феруму залежить

процес надходження кисню до клітин, антиоксидантний захист, робота нервової, імунної системи тощо. В середньому в організмі знаходиться близько 4 г мікроелемента. Більшість входить до складу гемоглобіну, менша до складу міоглобіну, менше 1% до складу ферментів. Решта феруму зберігається у тканинних депо (м'язи, печінка, селезінка, кістковий мозок, серце, легені, нирки) у вигляді гемосидерину та феритину. Невелика частина постійно знаходиться у плазмі. При нестачі феруму починають витрачатися запаси, які зберігаються у тканинних депо. Це допомагає підтримувати нормальну роботу організму протягом певного часу. Коли починають закінчуватися й запаси, збільшується активність кісткового мозку. При повному виснаженні починає знижуватись концентрація мікроелементу в крові, що призводить до порушення процесу перенесення кисню, зниження кількості гемоглобіну [4].

Найчастішою причиною виникнення дефіциту феруму з подальшим розвитком анемії є неправильне чи незбалансоване харчування. Основну групу ризику складають вегетаріанці, люди, які дотримуються жорстких дієт з обмеженим набором продуктів в раціоні харчування, а також люди похилого віку - через зниження здатності кишечника до засвоєння феруму [27].

Крім того, порушення всмоктування феруму в шлунково-кишковому тракті може спостерігатися після резекції шлунка або тонкого кишечника, внаслідок атрофії слизової оболонки шлунка, зниження секреції соляної кислоти, а також внаслідок целиакії (вродженого захворювання, пов'язаного з непереносимістю глютену), ожиріння. Колонізація шлунка *Helicobacter pylori* призводить до збільшення втрати феруму та знижує його всмоктування. Негативний вплив на процеси травлення мають гельмінти, ускладнюючи, у тому числі, всмоктування феруму [28].

Ферумдефіцитна анемія нерідко діагностується у дітей, підлітків та вагітних жінок, оскільки у них щоденна потреба в ферумі вища, ніж у середньому у популяції. На другому місці серед причин ферумдефіцитної анемії стоїть крововтрата – як гостра, так і хронічна. Після тяжких травм, рясних носових та маткових кровотеч, кровохаркання розвивається дефіцит

феруму у зв'язку із втратою великої кількості еритроцитів, що містять ферум, та деяких білків плазми крові, які пов'язують ферум у крові [16].

До менш очевидних причин втрати феруму внаслідок крововтрати належать:

- ✓ порушення правил донорства;
- ✓ часті необґрунтовані забори крові для обстеження;
- ✓ рясні менструації; крововтрати при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, запальних захворюваннях кишечника (хвороби Крона та неспецифічному виразковому коліті);
- ✓ кровотеча із розширених гемороїдальних вен [27].

У дітей першого року життя можливою причиною хронічної крововтрати може стати використання для штучного вигодовування незбираного молока (коров'ячого, козиного та ін.) та неадаптованих молочних сумішей у вигляді розведеного молока та кефіру. Доведено, що при тривалому застосуванні такого харчування у немовлят розвиваються діapedезні кровотечі кишківника (підвищена проникність дрібних судин) із втратою феруму [27].

Класифікація ферумдефіцитної анемії

Клінічна класифікація ферумдефіцитної анемії:

1. Постгемораргічна анемія – розвивається на тлі регулярних (можливо і невеликих) крововтрат (носових кровотеч, кров'янистих виділень із сечового міхура тощо) або як наслідок значної крововтрати [19].

2. Анемія пов'язана з патологіями ШКТ- розвивається після резекції кишечника, гастроектомії та пов'язана з порушенням функції всмоктування феруму [19].

3. Анемія у вагітних і жінок, що годують – розвивається в результаті недостатнього надходження феруму, необхідного для розвитку ембріона [19].

4. Ювенільна анемія – розвивається, як правило, у підлітків жіночої статі та пов'язана з гормональною перебудовою організму [19].

5. Вторинні анемії – розвиваються і натомість запальних, інфекційних і онкологічних процесів внаслідок великої втрати феруму при розпаді пухлинних тканин чи підвищення потреби у залізі у вогнищах запалення [19].

6. Есенціальна (ідіопатична) анемія – діагностується у тих випадках, коли точно встановити причину нестачі феруму не вдається [19].

7. Аліментарна анемія – до факторів аліментарного порядку відносять вегетаріанство, дієти з обмеженим споживанням м'яса, зниження абсорбції чи транспортування феруму [19].

Будь-яка анемія підрозділяється *за ступенем важкості* залежно від рівня зниження гемоглобіну крові.

Для дітей старше 6 років та дорослих діє наступна класифікація:

- анемія легкого ступеня тяжкості, коли гемоглобіну становить від 90 до 120 г/л;
- анемія середнього ступеня тяжкості, коли гемоглобіну становить від 70 до 89 г/л;
- тяжка анемія, коли рівень гемоглобіну опускається нижче 70 г/л.

Для дітей віком до 6 років нормальний рівень гемоглобіну становить вище 110 г/л [19].

Ферумдефіцитну анемію класифікують за стадіями перебігу:

1-ша стадія. Втрата феруму більша, ніж його надходження, внаслідок чого його запаси в організмі знижуються, а всмоктування в кишечнику збільшується.

2-а стадія. Виснаження запасів феруму, кількість еритроцитів починає знижуватися.

3-тя стадія. Розвивається легкий ступінь анемії.

4-та стадія. Розвивається виражена анемія із явним зниженням насичення еритроцитів гемоглобіном.

5-та стадія. Тяжка анемія з циркуляторними порушеннями та тканинною гіпоксією [5].

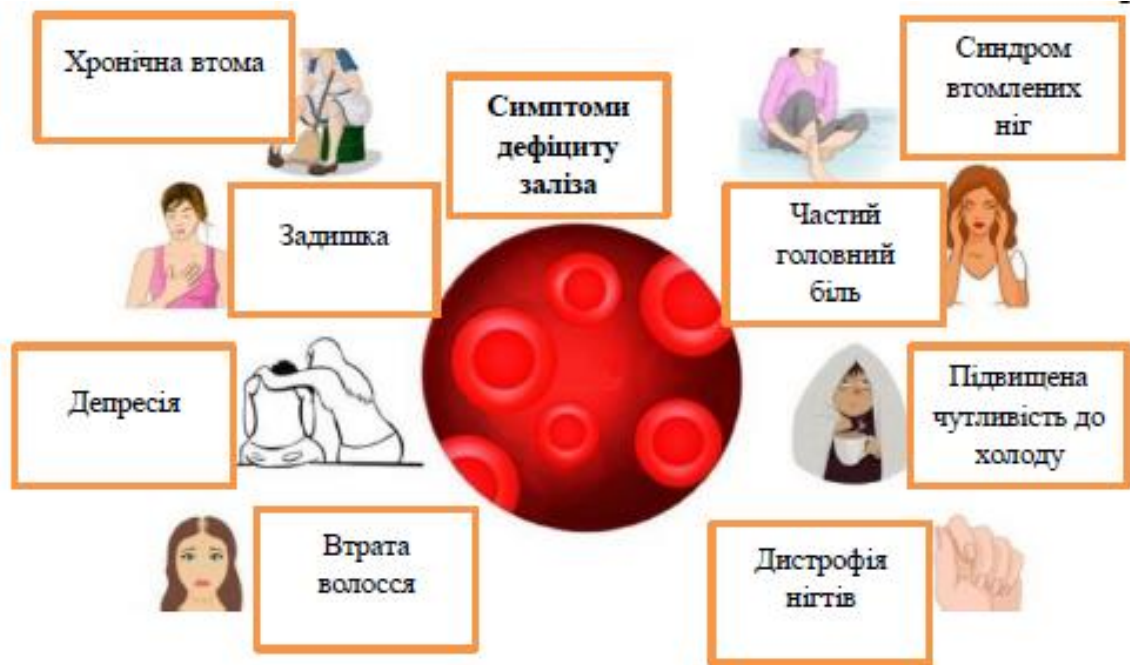


Рис. 1.1 Симптоми ферумдефіцитної анемії

Ферумдефіцитна анемія є захворюванням крові і проявляється численними симптомами, які об'єднані у два основні синдроми: анемічний та сидеропенічний [3, 30].

Анемічний синдром характеризується падінням рівня гемоглобіну та проявляється загальною слабкістю, підвищеною стомлюваністю, запамороченням, підвищеною чутливістю до холоду, шумом у вухах. При тяжкій анемії з'являється задихка, почуття нестачі повітря, прискорене серцебиття, мелькання «мушок» перед очима. У поодиноких випадках можливі непритомні стани та порушення свідомості. При тривалому перебігу та повільному розвитку ферумдефіцитної анемії можлива компенсація та відсутність суб'єктивних неприємних симптомів. Зовні людина, яка страждає на ферумдефіцитну анемію, бліда, губи і слизові порожнини рота блідо-рожеві,

артеріальний тиск може бути знижений, при дослідженні пульсу спостерігається його почастищення [4, 5].

Сидеропенічний синдром полягає у дефіциті феруму у багатьох тканинах організму. Це проявляється сухістю шкірних покривів, лущенням шкіри та тріщинами у куточках рота (заїдами, або ангулярним стоматитом). Іноді виникають скарги на сухість у роті, біль чи печіння язика. Нігті втрачають міцність і починають шаруватися. Нігтьова пластина набуває увігнутого, ложкоподібного зовнішнього вигляду (койлоніхія). Волосся стає ламким, посилено випадає. Дуже характерною ознакою є зміна смакових уподобань та збочений нюх. Люди з ферумдефіцитною анемією несподівано починають вживати незвичайні або непридатні для їжі речовини і предмети (найяскравіший приклад - поїдання крейди або землі), їм подобаються запахи фарби, бензину, ацетону. У важких випадках розвивається м'язова слабкість аж до нетримання сечі та порушення функції ковтання. Дітям ферумдефіцитна анемія небезпечна уповільненням психомоторного розвитку. Немовлята часто зригують їжу, у дітей старшого віку спостерігається незрозуміле блювання, розлади стільця, погане збільшення ваги [16].

Діагностика та лікування

Для діагностики ферумдефіцитної анемії можуть бути призначені такі лабораторні та інструментальні обстеження:

- клінічний аналіз крові (визначення рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, їх розміру, насичення гемоглобіном, форми, рівня гематокриту, швидкості осідання еритроцитів, кількості тромбоцитів та підрахунок лейкоцитарної формули);
- біохімічний аналіз крові з метою визначення рівня С-реактивного білка, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ);
- вміст сироваткового феруму у крові;
- вміст феритину та трансферину в сироватці крові;
- гастроскопія (ЕГДС) та колоноскопія – при підозрі на ураження шлунково-кишкового тракту;

- УЗД органів черевної порожнини;
- електрокардіографічне дослідження (ЕКГ) [5].

Лікування ферумдефіцитної анемії призначається лікарем після обстеження та включає збалансовану дієту та терапію захворювання або стану, що призвело до розвитку дефіциту феруму, а також заповнення запасів феруму в організмі. Препарати двовалентного та тривалентного заліза призначаються курсом не менше 1,5-2 місяців, потім, якщо вдалося нормалізувати рівень гемоглобіну, їх дозування зменшують удвічі, але продовжують приймати ще мінімум 4-6 тижнів. При тяжких станах вдаються до гемотрансфузійної терапії [19].

Препарати феруму для парентерального застосування мають більшу терапевтичну ефективність, ніж пероральні препарати, проте вони можуть викликати різні небажані явища, найчастіше алергічні реакції, лихоманку, артралгії, міалгії [27].

Ускладнення ФДА

Легкий ступінь ферумдефіцитної анемії зазвичай не викликає серйозних ускладнень, проте тривалий дефіцит феруму може негативно впливати на фізичний розвиток дитини. Тяжкі ступеня ферумдефіцитної анемії здатні привести до порушень роботи серця: аритмій, зниження скорочувальної здатності серця і навіть інфаркту міокарда і серцевої недостатності. Для вагітних ферумдефіцитна анемія небезпечна зміною тону м'язів матки, а також затримкою розвитку плода [28].

Профілактика

Профілактика ферумдефіцитної анемії полягає у вирішенні основної проблеми розвитку дефіциту феруму – недостатньо надходження феруму до організму. Важливо дотримуватись адекватного та збалансованого харчування. Щоденна потреба дорослої людини у залізі становить 1-2 мг, дитини від 0,5 до 1,2 мг на добу. Повноцінне харчування за відсутності захворювань здатне

заповнювати природні втрати заліза, причому важливо не кількість феруму у продукті, а доступність для всмоктування в кишечнику [28]. Найкраще всмоктується гемове залізо, чи інакше – залізо тваринного походження. Основними джерелами гемового заліза є яловичина, баранина, печінка, меншою мірою – риба та сир. Залізо що міститься в продуктах рослинного походження, має нижчу біодоступність. Посилує всмоктування заліза вітамін С. Всмоктування заліза погіршується при вживанні великої кількості чаю, кави та деяких лікарських препаратів, наприклад антацидів [30].

Для профілактики дефіциту заліза у дітей розроблено рекомендації щодо додаткового введення заліза з 4-х місячного віку та до введення прикорму – каш, збагачених залізом [30].

На штучному вигодовуванні усі діти до 12 місяців мають отримувати адаптовані молочні суміші, збагачені залізом. У рамках профілактики вчасно проходити обстеження та лікування захворювання, що призводять до хронічної крововтрати [30].

1.2. Тверда лікарська форма – гранули. Визначення, класифікація та особливості технології

Гранули - тверда дозована або недозована лікарська форма у вигляді крупинок (агрегатів частинок порошку) круглої, циліндричної чи неправильної форми, що містить одне або декілька активних фармацевтичних інгредієнтів із додаванням допоміжних речовин [21, 26]. Гранули призначені для вживання перорально або для приготування рідких лікарських форм. Гранули мають бути однорідними за забарвленням, якщо немає інших вказівок у фармакопейних статтях або нормативної документації. Розмір гранул має бути зазначений у фармакопейній статті чи нормативній документації у відповідному розділі. Гранули можуть випускатися в однодозовій або багатовдозовій упаковці [22, 26].

Залежно від наявності оболонки розрізняють гранули без оболонки (гранули) та гранули, вкриті оболонкою. За характером вивільнення діючої

речовини розрізняють гранули зі звичайним вивільненням та гранули з модифікованим вивільненням [22, 26].

Гранули, вкриті оболонкою, - гранули, вкриті одним або декількома шарами, що складаються із суміші різних допоміжних речовин, призначені для прийому внутрішньо [22, 26].

Гранули з модифікованим вивільненням діючої речовини – гранули, покриті спеціальними оболонками або містять спеціальні речовини, або приготовані з використанням спеціальної технології, що дозволяє регулювати швидкість та/або час та/або місце вивільнення діючої речовини, призначені для вживання. Серед гранул з модифікованим вивільненням розрізняють гранули з пролонгованим та відстроченим вивільненням [21].

Гранули кишковорозчинні – гранули, стійкі до дії шлункового соку та вивільняють діючу речовину під дією кишкового соку, що забезпечується покриттям гранул відповідним матеріалом чи іншим способом [21].

Гранули для приготування рідких лікарських форм для вживання в середену – гранули, призначені для отримання розчинів або суспензій для вживання, які отримують шляхом їх розчинення або диспергування у відповідному розчиннику [22].

Гранули шипучі – гранули, до складу яких введені речовини кислотного та основного характеру (карбонати або гідрокарбонати), які у присутності води розкладаються із виділенням вуглецю діоксиду. Гранули шипучі призначені для розчинення у воді перед вживанням. До складу гранул шипучих можуть бути введені коригенти смаку, стабілізатори, консерванти, барвники [21].

Особливості технології

Грануляція – надання різними способами речовині форми дрібних шматків – гранул для полегшення навантаження та транспортування, можливості використання матеріалу дрібними порціями, запобігання спіканню, доданню [21, 26].

Звичайною практикою є використання розчину для гранулювання, оскільки він ефективніший у порівнянні з такою ж кількістю сполучного сухого

порошку. Змішування порошку у поєднанні з когезійними властивостями сполучного забезпечує утворення гранул. Спосіб вологої грануляції являє собою процес збільшення розміру, при якому частинки тонкого порошку агломеруються або об'єднуються в більшу, міцну і відносно постійну структуру, яка називається гранулами, з використанням відповідної нетоксичної рідини для гранулювання, такої як вода, ізопропанол або етанол (або їх суміші). Гранулююча рідина може використовуватися окремо або як розчинник, що містить сполучну або гранулюючий агент. Вибір гранулюючої рідини багато в чому залежить від властивостей матеріалів, що гранулюються. Змішування порошку, у поєднанні з когезійними властивостями гранулюючого агента, забезпечує утворення гранул. Характеристики та характеристики кінцевого продукту значною мірою залежать від ступеня, в якому частинки порошку взаємодіють один з одним із утворенням агрегатів (гранул) [22,26].

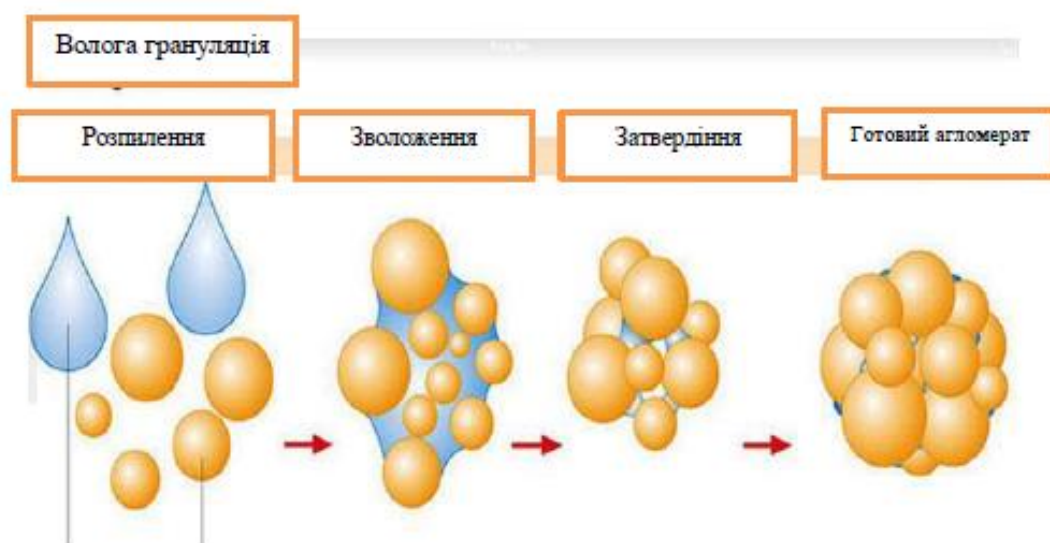


Рис.1.2 Схема вологої грануляції

Найважливішою тенденцією, яка на сьогоднішній день домінує у технологічних процесах виробництва ліків взагалі та у вологій грануляції зокрема є принцип безперервності технологічного процесу. У зв'язку з чим обладнання, яке розробляється для цих технологічних процесів, повинне забезпечувати безперервність виробничого циклу [22,26].

Упаковка

Якщо до складу гранул входять леткі речовини або речовини, що вимагають захисту від впливу повітря, упаковка повинна бути непроникною. Шипучі гранули зберігають в упаковці, що забезпечує захист від проникнення вологи [21].

Зберігання

В упаковці, що забезпечує стабільність протягом зазначеного терміну придатності лікарського засобу, у захищеному від світла місці при температурі від 8 до 15°C, якщо немає інших вказівок у фармакопейній статті чи нормативній документації [22].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Узагальнено дані літературних джерел щодо анемій, а само патофізіології ферумдефіцитної анемії, клінічних проявів та підходів лікування.

2. Описана тверда лікарська форма – гранули. Наведена їх класифікація та особливості технології виробництва.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика об'єктів дослідження

При розробці лікарських гранул були застосовані такі активні фармацевтичні інгредієнти, які представлені в табл. 2.1 та використані допоміжні речовини, які наведені в табл. 2.2.

Таблиця 2.1

Активні фармацевтичні інгредієнти

Назва	Характеристика
1	2
Актинідія гостра 	<i>Актинідія гостра</i> дерев'яниста листопадна ліана, зі стовбуром 10-15(18) см в діаметрі, що піднімається до висоти 25(30) м. Кора світло-коричнева, з сизим нальотом, лущиться, відшаровується поздовжніми смужками або листуватими шматками. Пагони світло-сірі, світло-бурі, з численними поздовжніми та точковими світлими чечевичками (1-8 мм завдовжки), гладкі, матові; серцевина від білої до коричневої. Молоді пагони опушені, часто закручуються спіралью. Почкі дрібні, приховані у листових рубцях. Листорозташування чергове. Листя 6-15 × 3-10 см, округло-

	яйцеподібні, яйцеподібні, широкоеліптичні, щільні, злегка шкірясті, з 5-7 парами бічних дугоподібно висхідних жилок, по краю один раз або частково двічі дрібнозубчасті (зубці щетинкоподібні або притиснуті), з зовні в гострокінець верхівкою і округлим, ширококлиноподібним, слабо серцеподібним, іноді скошеним основою. Зверху вони темно-зелені, блискучі, голі, знизу зелені, з видатними жилками, з «бородками» рудуватих волосків у кутах жилок або з рідкісними щетинкоподібними волосками по жилках. Черешок 3-6(10) см завдовжки, рожево-коричневий, голий, рідше з рудувато-повстаним або щетинкоподібним опушенням. Актинідія гостра цвіте у червні – липні. Рослини дводомні. Суцвіття - дихазій, пазушний, пухкий, 2-7-квітковий, або квітки поодинокі. Плоди дозрівають у вересні – жовтні. Плід – ягода, 12–30×12–27 мм, куляста або циліндрична, стиснута з боків, з притупленою верхівкою або зі сплюснутим з боків носиком (до 0,5 мм завдовжки),
--	--

	гола, гладка, темно-зелена, зеленувато-жовта, пурпурно-червона, без поздовжніх смужок, з тонким ароматом; містить до 120 (180) насінин. Актинідія багата такими вітамінами та мінералами, як: вітаміном С – 1111,1 % (більше, ніж в апельсині чи смородині), калієм – 12 %, магнієм – 11,3 %, марганцем – 1110 %, цинком – 105,8 %. • Вітамін С бере участь в окисно-відновних реакціях, функціонуванні імунної системи, сприяє засвоєнню заліза. Дефіцит призводить до пухкості та кровоточивості ясен, носових кровотеч внаслідок підвищеної проникності та ламкості кровоносних капілярів. • Калій є основним внутрішньоклітинним іоном, що бере участь у регуляції водного, кислотного та електролітного балансу, бере участь у процесах проведення нервових імпульсів, регуляції тиску. • Магній бере участь в енергетичному метаболізмі, синтезі білків, нуклеїнових кислот, має стабілізуючу дію для мембран,
--	--

**Сухий екстракт плодів актинідії
гострої**



Зірочник середній



необхідний для підтримки гомеостазу кальцію, калію та натрію. Недолік магнію призводить до гіпомагніємії, підвищення ризику розвитку гіпертонії, хвороб серця [1,18,20,23,25].

Сухий екстракт плодів актинідії гострої - дрібнодисперсний порошок зеленуватого кольору з сядкуватим, який був отриманий із плодів актинідії.

Зірочник середній представляє собою однорічну трав'янисту рослину зі стрижневим розгалуженим коренем і циліндричним гіллястим стеблом, що стелиться, що досягає у висоту 10-30 см. Листя супротивне, яйцевидне, загострене, розміром до 2 см як у довжину, так і в ширину. Нижнє листя розташоване на черешках, верхнє – сидяче. Дрібні білі квітки, схожі на зірочки, мають довгі квітконіжки та п'ять

	двороздільних пелюсток. Чашолистки досягають 4 мм у довжину. Віночок коротший за чашки, а іноді й зовсім відсутній. Тичинок від трьох до п'яти, колір тичинок червоно-фіолетовий або пурпурно-червоний. У деяких випадках їхня кількість може досягати десяти штук. Цвіте рослина з травня до вересня, плоди дозрівають у серпні-вересні. Плод - коробочки округлими бурими насінням. Одна рослина дає до 15 тисяч насіння, здатних зійти протягом 2-5 років. Через це зірочник вважається злісним бур'яном у садівників. Зірочник середній або мокриця містить 23 мг каротину (на 100 г трави), 114 мг вітаміну С, 44 мг вітаміну Е, вітамін К, а також такі мікроелементи як магній, мідь, калій, хлор, кобальт, селен, кремній та ферум. Крім того, у складі рослини присутні дубильні речовини, тритерпенові сапоніни, синапова кислота, аліфатичні спирти, органічні кислоти, алкалоїди, ліпіди, флавоноїди (сапонаретин, витексин), віск та ефірні олії. Зірочник – кладязь
--	--

	вітамінів і мінералів, має антисептичну, кровоспинну і заспокійливу дію. Ця рослина має здатність розчиняти склеротичні бляшки в судинах, що благотворно впливає на обмін речовин, покращує склад крові, піднімає гемоглобін [1,18,20,23,25].
Сухий екстракт зірочника середнього  Шпинат городній 	<i>Сухий екстракт зірочника середнього</i> – порошок від світло-рожевого до кремового відтінку та має трав'янистий запах. Однорічна рослина з родини Амарантових зі стрижневим коренем і стовбуром прямостоячим висотою близько 30-60 см. Висота рослини становить від двадцяти п'яти до шістдесяти сантиметрів. На початку вегетації шпинат городній дає розетку соковитого листя, а пізніше – квітуче стебло. Листя темно-зелене, має трикутно-списоподібну або довгасто-ййцеподібну форму, від гладких до гофрованих.

	Стебло може бути простим або розгалуженим. Рослина це роздільностатеві і, як правило, дводомна. Пестичні квітки сидячи, скупчені в клубочки в пазухах листя. Вони без оцвітини, з ниткоподібними приймочками, виявити їх досить складно. Шпинат має дуже низьку калорійність, містить лише 22 кілокалорії на 100 гр листя. У шпинаті багато мінеральних речовин, таких як: селен, кальцій, марганець (приблизно 45% добової норми 100 г продукту), магній (близько 20% 100 г), мідь, натрій, цинк, калій (приблизно 30 %), фосфор. Він має такі властивості: м'які проносні, сечогінні, загальнозміцнюючі, вітамінізуючі, а також посилює захисну та кровотворну функції організму [1,18,20,23,25].
Сухий екстракт шпинату городнього 	<i>Сухий екстракт шпинату городнього</i> - порошок світло-зеленого кольору, має приємний смак та запах притаманний шпинату.

Таблиця 2.2

Допоміжні речовини

Назва	Характеристика
1	2
Фруктоза	Безбарвні кристали з дуже солодким смаком, без запаху добре розчиняються у воді. Температура плавлення – 103°C, Щільність – 1,69 г/см ³ . За своїми хімічними властивостями фруктоза є типовою кетозою; відновлюється з утворенням суміші маніту та сорбіту, з фенілгіdraзином вона утворює фенілозакон, ідентичний фенілозаконам глюкози та маннози. Містить у солодких плодах, меді. Солодше сахарози в 1,5 рази і глюкози в 3 рази. Має добру розчинність в етанолі, тому використовується для підсолодження лікарських засобів, до складу яких входить спирт. Широко використовується в різних галузях фармацевтичної, косметологічної та харчової промисловості [9].
Глюкоза	Безбарвна кристалічна речовина, що має солодкий смак, добре розчинна у воді [для α-D-глюкопіранози: 32,3 г/100 мл (0 °C), 82 г/100 мл (25 °C), для β-D -глюкопіранози: 154 г/100 мл (15 °C)], розчинно в 80 %-му етиловому спирті [2 г/100 мл (α-D-глюкопіраноза), 4,9 г/100 мл (β-D-глюкопіраноза))], гарячому етиловому

	спирті, гарячому піридині, малорозчинно в метиловому спирті, нерозчинно в ацетоні, діетиловому ефірі. У промислових масштабах глюкозу одержують шляхом кислотного або ферментативного гідролізу картопляного або кукурудзяного крохмалю. Глюкоза є вихідною сполукою під час виробництва аскорбінової кислоти; застосовується у харчовій промисловості. Перетворення глюкози в умовах бродіння лежать в основі біотехнологічного одержання етилового спирту та інших цінних продуктів. Глюкозу застосовують у медицині: для заповнення втрати крові у вигляді ізотонічного розчину, при явищах серцевої недостатності, шоці, отруєннях та ін. У фармацевтичній промисловості глюкоза використовується як допоміжний компонент, вона покращує процес таблетування і підвищує якість таблеток і як коригент смаку. Кристалічна глюкоза також використовується під час виробництва антибіотиків [9].
Ацесульфам калію 200	Безбарвний або білого кольору кристалічний порошок без запаху, солодкий на смак. Фізичні властивості: $T_{пл}$ - 250 °C; розчиняється в етанолі 96% (1:1000), етанолі 50% (1:10), етанолі 15% (1:4,5), воді (при 0 °C – 1:6,7; при 20 °C – 1:3,7; при 100 °C – 1:0,77). Ацесульфам калію одержують

	синтетичним шляхом. На відміну від аспартаму він термостабільний, що робить його придатним для використання у випічці та інших продуктах, що потребують термічної обробки. Високий ступінь солодощі: у 200 разів солодший за цукор. Термостабільність: не розкладається при нагріванні, що дозволяє використовувати його у випічці. Гарна розчинність: легко розчиняється у воді. Застосовують як коригент смаку [9].
Крохмаль картопляний	Білий сипучий порошок під мікроскопом видно типові зерна крохмалю. Запах властивий крохмалю. Не має смаку і не розчиняється у холодній воді. Якщо стиснути порошок, можна почути характерне скрипіння від тертя частинок між собою. У гарячій воді крохмаль набухає, утворюючи клейку масу, його калорійність дорівнює 313 ккал на 100 г. Крохмаль є основним резервним вуглеводом рослин, у формі глікогену міститься у печінці. Отримують мокрим помелом зерна чи бульб. Водну суспензію звільняють від білка та великих частинок; зерна крохмалю відфільтровують, миють і сушать. Масова частка вологи, %, трохи більше: 17-20, Масова частка загальної золи, %, трохи більше: 0,30-1,0. Кислотність: 6-20. Служить сировиною для глюкози, декстринів тощо;

	дешевого наповнювача, компонента покриття. Також використовується для виробництва модифікованих (фізично, ферментативно, гідролітично) крохмалів та похідних крохмалю (етерифікованих, зшитих крохмалів), а також глюкози (сиропів), сорбітів та багатьох інших похідних. У фармацевтичній промисловості використовується як загусник, стабілізатор, засіб для капсулювання, наповнювач, носій, покриття [9].
Плаздон К-29/32 (повидон)	Порошок білого або злегка жовтуватого кольору зі слабким специфічним запахом. Синтетичний полімер, який складається переважно з лінійних 1-вініл-2-піролідонів груп. Гігроскопічний. Легко розчинний у воді, етанолі, хлороформі, практично нерозчинний в ефірі. Має високу адгезійну здатність. Здатен покращувати розчинення та біодоступність лікарських засобів за рахунок утворення водорозчинних комплексів [9].
Гранулак 200	Подрібнена лактоза моногідрат (Гранулак 200), просіяна через сито 200 меш. Порошок білого кольору, практично нерозчинний у хлороформі, етанолі, ефірі; розчинна у воді; кут питомого обертання C° : від $+54,4^\circ$ до $+55,9^\circ$ для 10% розчину. Гранулак 200 складаються з дрібних частинок з гострими краями і мають когезивні властивості, які

	можуть бути корисними в процесі грануляції. Застосовується при вологій грануляції, суміші, премікси, пакетики-саші, тритурації та покращення смаку [7,9].
Вода очищенна	Прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху. Ткіп - 100 °С. Використовується у фармацевтичній промисловості як розчинник; змішується з усіма полярними розчинниками [7,9].

2.2. Характеристика методів дослідження

Для оцінки якості фіто субстанцій і розроблених гранул, при виконанні експериментальних досліджень було використано сучасні методики фармакотехнологічних, фізико-хімічних досліджень:

Фракційний склад – ДФУ 2.0 п. 2.9.12, С. 422 [7].

Текучість та кут природнього укосу – ДФУ 2.0 п. 2.9.36, С. 477 [7].

Насипний об'єм – ДФУ 2.0 п. 2.9.34, С. 473 [7].

Визначення вологовмісту – ДФУ 2.0 п. 2.2.32, С. 96 [7].

Розпадання – ДФУ 2.0 п. 2.9.1, С. 395 [7].

Статистична обробка результатів – ДФУ 2.0 С. 840 [7].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. На підставі хімічного складу та фармакологічної активності сухих екстрактів ЛРС теоретично обґрунтовано вибір активних фармацевтичних інгредієнтів у складі лікарського засобу у формі гранул для лікування ферумдифецитної анемії.

2. Охарактеризовано фізико-хімічні та фармако-технологічні методи дослідження, які використовуються при розробці твердої лікарської форми.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГРАНУЛ З СУХИМИ ЕКСТРАКТАМИ

3.1. Вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей АФІ для розробки гранульованої лікарської форми

Робота над розробкою лікарської форми гранули ми починали з вивчення вихідних лікарських екстрактів ЛРС, які багато в чому визначають вибір асортименту та кількості допоміжних речовин [2].

В табл. 3.1 наведено результати фізико-хімічних та технологічних субстанцій, такі як насипна маса, сипкість та вміст вологи.

Таблиця 3.1

Технологічні властивості АФІ, які входять до складу розробляємих гранул

№п/п	Найменування екстракту	Вологовміст, %	Текучість, с/100г зразка	Насипна маса, г/мл
1	Сухий екстракт актінідії гострої	4,52±0,01	127±0,22	0,48±0,11
2	Сухий екстракт зірочника середнього	3,15±0,06	76,8 ± 0,01	0,55± 0,22
3	Сухий екстракт шпинату городнього	4,81 ± 0,02	90,1 ± 0,02	0,49 ± 0,03
4	Суміш сухих екстрактів (CSE)	4,23 ±0,03	94,3 ± 0,04	0,47 ±0,11

Примітка: n=5, P=95%

Результати табл. 3.1 свідчать про те, що всі представлені зразки сухих екстрактів відповідають вимогам ДФУ і мають допустимі значенні вологи – не

більше 5%. Стосовно текучості сухих екстрактів можна зробити висновок, що цей показник низкий у всіх зразків.

3.2. Вибір допоміжних речовин для одержання гранул

Застосування сухих екстрактів із рослинної сировини у виробництві лікарських препаратів, як правило пов'язане з певними труднощами, спричиненими фізико-хімічними, структурними та технологічними характеристиками екстрактів.

Вирішенням проблеми може стати прийом гранулювання рослинних екстрактів із допоміжними речовинами [2,14].

При вивченні допоміжних речовин виходили з того, що вони повинні надавати масі для гранулювання необхідні технологічні властивості, гарне дозування і забезпечувати одержання гранул, що відповідають вимогам ДФУ [22].

Для одержання якісного лікарського засобу у гранульованій формі необхідне використання відповідних допоміжних речовин: наповнювачів, зв'язуючих речовин, розпушувачів, антифрикційних речовин та ін.

При цьому зв'язувальні речовини повинні використовуватись в кількостях, що забезпечують високу плинність, але в той же час, не повинні провокувати склеювання та сильне спресування гранул. В якості зволожувачів нами були запропоновані загальновідомі та широко застосовуємі у фармацевтичній технології речовини – крохмальний клейстер та Плаздон К-29/32.

Розраховану кількість обраних сухих екстрактів змішували та зволожували крохмальним клейстером та Плаздоном К- 29/32 в концентрації 3, 5 та 7%. Зволожену масу перетерали через сито з розміром отворів 2-3 мм і сушили до залишкового вмісту води 1- 2 та проводили калібрування через сітку з розміром отворів 1,5-2,0 мм. Отримані гранули вивчалися за такими показниками, як текучість та кут природнього укосу, розпадання. Результати дослідження наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2.

Вибір оптимального зволожувача та його концентрації

Зволожувач	Концентрація зволожувач, %	Текучість, с/100г зразка	Кут природнього укусу, град	Розпадання, хв
Крохмальний клейстер	3	43±0,22	42±1,44	6±1,60
	5	39±1,55	38±2,00	9±1,40
	7	34±1,02	34±0,11	13±1,22
Плаздон К-29/32	3	34±1,6	36±0,22	5±0,44
	5	29±1,11	28±1,60	7±2,00
	7	26±2,00	25±2,00	10±1,44

Примітка: n=5, P=95%

Дані табл. 3.2 свідчать про те що кращі результати за всіма показниками, які досліджували показав Плаздон К-29/32. Але, зі збільшенням концентрації Плаздон К - 29/32 час розпадання гранул збільшується, що негативно може позначитись на біодоступності лікарського засобу.

При застосуванні 7% Плаздон К-29/32 гранули виходили міцними і повністю розпались через 10 хвилин. Найшвидше розпались гранули, отримані за допомогою 3% Плаздон К-29/32 – 5 хвилин, проте вони представляли собою крихкі маси, що є неприємною при дозуванні гранул в упаковку. Таким чином, оптимальною якістю і часом розпадання мають гранули, одержані за допомогою Плаздон К-29/32 у концентрації 5% – час розпаду склав – 7±2,00 хв. та текучість зразка склала 28± 1,60 с/100г зразка.

На наступному етапі ми обирали оптимальний коригент смаку. В якості коригентів смаку нами досліджувались такі речовини – глюкоза, фруктоза та ацесульфам калію 200.

Оцінку коригуючої властивості обраних для дослідження речовин проводилась органолептичним методом. Дві групи дегустаторів, дотримуючись усіх правил дегустації, оцінювали смак лікарської форми із кригентом та без

нього. Кожна група оцінювала смак згідно з емоційними відчуттями за 5-ти бальною системою: дуже приємний – 5; приємний – 4; непоганий – 3; поганий – 2; дуже поганий – 1. Дані оцінок обох груп дегустаторів вводились у таблиці і розраховувався числовий індекс смаку та основного смаку. Індeksi розраховувались як середньоарифметичне значення всіх показників. Чим більший індекс смаку, тим вищий коригуючий потенціал підсолоджуючих агентів. Подвійна оцінка коригуючих потенціалів маскуючих речовин забезпечувала об'єктивність і надійність методу. Результати досліджень наведені у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Вплив коригентів на смак гранул

Коригент смаку	Значення числового індексу	
	Відчуття смаку	Відчуття основного смаку
Фруктоза	4,1	4,2
Глюкоза	3,8	4,1
Ацесульфам калію 200	4,7	4,5

Дані табл. 3.3 показують, що найкращі коригуючі властивості притаманні ацесульфаму калію 200 і який нами був обраний як коригент смаку в складі гранул.

Для запобігання злипанню гранул їх необхідно опудрювати ковзкою речовиною, із групи антифрікційних речовин. В якості речовини для опудрювання нами був обраний крохмаль картопляний. Визначення оптимальної кількості крохмалю картопляного було наступним етапом нашої роботи. Крохмаль картопляний брали у кількості 1-3% та досліджували вплив різних концентрацій на плинність мас. Результати досліджень наведено на рисунку 3.1.

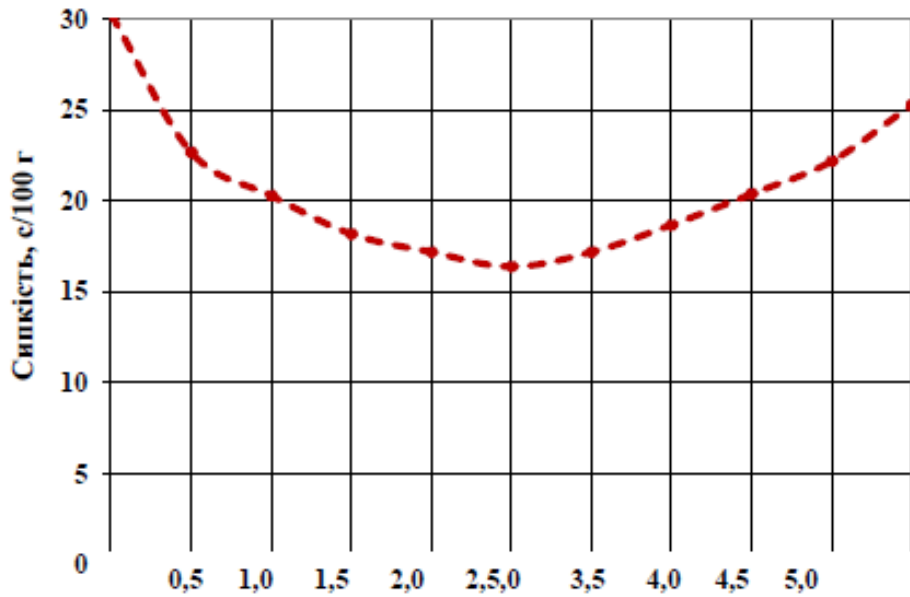


Рис. 3.1 Вплив кількості крохмалю картопляного на показник плинності грануліруємих мас

З даних рисунку 3.1 видно, що крохмаль картопляний у кількості 2,5% покращує плинність гранул, а при подальшому збільшенні його концентрації, плинність починає повільно погіршуватись, що можна пояснити значною дисперсністю крохмалю та його здатністю обволікати гранули – за рахунок цього і відбувається вирівнювання шорстких поверхонь частинок компонентів маси для гранулювання. При цьому зменшується внутрішнє тертя та зчеплення між частинками при їх русі – покращується плинність матеріалу. Тому оптимальною кількістю крохмалю як лубриканта у досліджуваній масі було вибрано 2,5%.

Отже, в результаті проведених експериментальних робіт з розробки складу гранул в одnodозових пакетах визначено наступний склад гранул:

Сухий екстракт плодів актинідії гострої

у перерахунку на суху речовину) - 0,155

Сухий екстракт зірочника середнього

(у перерахунку на суху речовину)	- 0,155
Сухий екстракт шпинату городнього	
(у перерахунку на суху речовину)	- 0,155
Гранулак 200	- 0,160
Ацесульфам калію 200	- 0,300
Плаздон К-29/32	- 0,050
Крохмаль картопляний _____	- 0,025
Маса однодозового пакета:	- 1,00 г

3.3. Обґрунтування технології гранул з сухими екстрактами

Процес отримання гранул складається з сукупності стадій, що послідовно здійснюються:

Стадія 1. Підготовка сировини

На вагах відважують сухі екстракти актінідії, зірочника, шпинату, крохмалю картопляного, гранулака 200, ацетосульфам калію 200 і просівають крізь сито з відповідним діаметром отворів.

Стадія 2. Підготовка зволожувача

У реактор завантажують Плаздон К-29/32 і очищену воду, попередньо відміряну за допомогою мірника. Отримують 5% розчин, який використовують для зволоження маси. Готовий розчин передають на стадію одержання вологої маси.

Стадія 3. Змішування та зволоження суміші

Зважену кількість сухих екстрактів, взятих у співвідношенні 1:1:1, гранулак 200, ацетосульфам калію 200 завантажують у змішувач і перемішують суміш протягом 15 хв., після чого розчин Плаздон К-29/32 зі стадії 2 і зволожують масу до рівномірного розподілу зволожувача.

Стадія 4. Вологе гранулювання і сушіння грануляту

Вологу масу, отриману на стадії 3, піддають вологому гранулюванню за

допомогою вертикального гранулятора через сітку з розміром 2,0 мм і передають на стадію сушіння. Гранулят сушать у сушарці при температурі 50-60° С до залишкового вмісту води 1-2%. Висушену масу передають на стадію сухого гранулювання.

Стадія 5. Сухе гранулювання та калібровка гранул

Висушену масу гранулюють на універсальному вертикальному грануляторі через сітку розміром отворів 1,5 мм. Готові гранули збирають у ємності та передають на стадію опудрювання.

Стадія 6. Опудрювання грануляту

Одержані гранули висипають у змішувач і опудрюють розрахованою кількістю крохмалю картопляного протягом 2-3 хвилини. Готову опудрену масу збирають у попередньо приготовлені ємності та передають на стадію пакування.

Стадія 7. Фасування гранул в однодозові пакети

Фасування гранул проводять на автоматі у однодозові пакети з термозварювальних плівкових матеріалів у однодозові пакети з термозварювальних плівкових матеріалів.

Принцип роботи автомата: дві стрічки змотуються з бабінотримачів і надходять в зону термосклеювання за допомогою вузла протяжки з утворенням трьох горизонтальних і одного вертикального швів, утворюючих кармани майбутньої упаковки. В утворенні кармани через вібруючі лійки завантажують гранули. Вздовж крайових швів на склеєній стрічці залишаються відбитими номери серії та терміну придатності. Стрічка потрапляє у вузол поперечної різки, де за допомогою ножиць відрізаються упаковки, які падають на стрічку транспортера. Точність дозування автомата перевіряють через кожні 45-50 пакетів шляхом розкриття їх і зважування на вагах. Точність дозування становить $\pm 10\%$, що відповідає вимогам ДФУ.

Стадія 8. Групове пакування та маркування готової продукції

Проводять групове пакування та маркування готової продукції.

Технологічна схема виробництва гранул представлена на рисунку 3.2



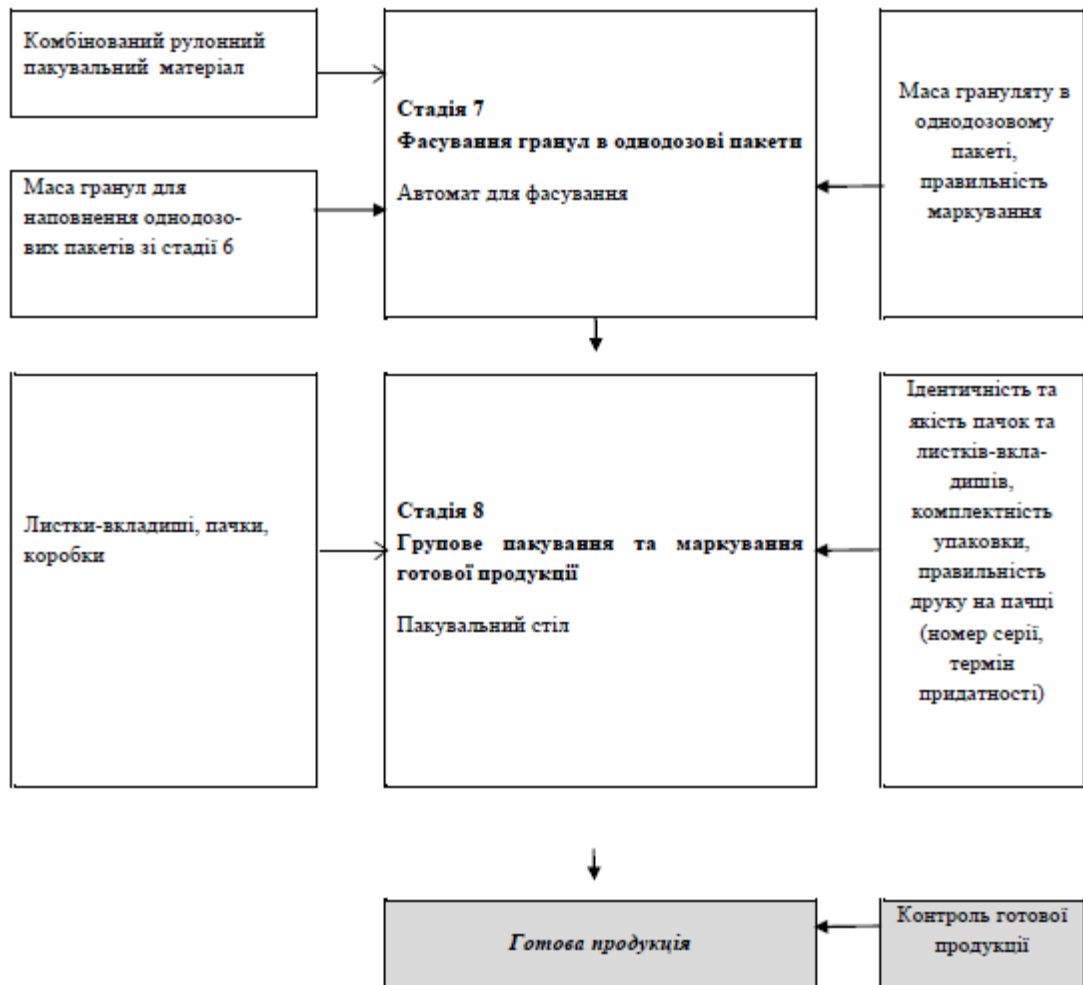


Рис. 3.2 Технологічна схема виробництва гранул

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. На підставі даних літератури обґрунтовано концентрацію сухих екстрактів актінідії, зірочника та шпинату, а також обрано раціональний спосіб введення їх до складу гранул.

2. Вивчено фармако-технологічні властивості АФІ, допоміжних речовин та отриманих гранул.

3. За даними експериментальних досліджень визначено оптимальне співвідношення допоміжних речовин у складі гранул: зволожувач Плаздон К-29/32 у концентрації 5%, коригент смаку – ацетосульфам калію 20-30%, ковзка речовина – крохмаль картопляний у концентрації 2,5%.

4. Розроблено технологію отримання гранул, на підставі якої було складено технологічну схему їх виробництва.

ВИСНОВКИ

1. В результаті створення раціональної технології і запропонованої схеми виробництва існує можливість розширення номенклатури вітчизняних препаратів у формі гранул в одnodозових пакетах для лікування ферумдефіцитної анемії.

2. Вивчення фармако-технологічних властивостей сухих екстрактів актінідії, зірочника та шпинату дозволило обґрунтувати вибір допоміжних речовин для отримання гранул.

3. Підібрано склад допоміжних речовин та експериментально підтверджено їх оптимальні концентрації у складі розробляємих гранул.

4. Для одержання гранул використано метод вологої грануляції. В якості золотувача було обрано 5% розчин Плаздон К-29/32.

5. Обґрунтовано склад гранул з сухими екстрактами для лікування ферумдефіцитної анемії.

6. Розроблено технологію виробництва гранул з використанням методу вологого гранулювання, що забезпечує отримання якісних гранул.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аннамухамедова О. О., Аннамухамедова А. О. Лікарські рослини в таблицях та схемах : навч. посіб. Житомир : Вид-во ЖДУ ім. І. Франка, 2016.187с.
2. Бурсова А. О., Зубченко Т. М., Марченко М. В. Жослідження впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні показники екстемпоральних гранул на основі ехінації. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2018. Вип.4. С.45–49.
3. Бульда В. І., Дземан М. І., Радіонова І. О. Гематологічні захворювання в клінічній практиці. Київ : Медкнига, 2023.196 с.
4. Видиборець С. В. Метаболізм заліза і ферумдефіцитні стани : монографія. Boston : Published by Primedia eLaunch, 2022.267 с.
5. Височина І. Л., Ніколієнко– Камишова Т. П., Башкірова Н. С., Росицька О. А. Ферумдефіцитні стани при анеміях в практиці лікаря загальної практики-сімейної медицини : навч. – мет. посіб. Дніпро: Журфонд, 2023.162 с.
6. Гурєєва С. М., Демчук М. Б., Грошовий Т. А., Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. *Фармацевтичний часопис*. 2013. №1. С.63–68.
7. Державна Фармакопея України : у 3 т. Т.1. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : Державне підприємство « Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015, 1128 с.
8. Державний реєстр лікарських засобів. Інформаційний фонд. URL : [http:// www. drlz. com. ua/](http://www.drlz.com.ua/) (дата звернення : 15.01.2015).
9. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О.А. Рубан та ін.; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016.720 с.
10. До питання комбінованих лікарських засобів / А. Б. Зіменковський та ін. *Клінічна фармація та медична стандартизація*. 2014. № 3 – 4. С. 8–15.

11. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України / О. І. Лукашів та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3. С.50–54.
12. Дубель Н. І., Грицик Л. М., Грицик А. Р., Сас І. А. Обгунтування складу та розроблення технології гранул на основі екстракту трави приворотня зарубчастого. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2022. Т.8, №2. С.11–18.
13. Зубченко Т. М., Вітко А. М., Ель Айяді Абделхай. Біофармацевтичні дослідження гранул на основі фітоекстрактів для терапії запальних захворювань шлунку. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних лікарських засобів* : матеріали V Міжнар.наук.-практ. дистанц. конф. Харків : НФаУ, 2021. С.43–45.
14. Коваль В. М., Тихонов О. І., Шпичак О. С., Богдан Н. С. Розробка технології гранул противиразкової дії. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО П.Л. Шупика*. 2017. Вип. 30. С. 58–67.
15. Компендіум. Лікарські препарати України. URL : <http://www.compendium.com.ua/uk> (дата звернення : 17.01.2025).
16. Марушко Ю., Московенко О. Проблеми ферумдефіцитних станів у підлітків : діагностика, якість життя, лікування (огляд літератури). *Сімейна медицина. Європейські практики*. 2023. №2. С. 57–63.
17. Омар Дріуа, Криклива І. О., Манський О.А. Актуальність створення гранул для лікування ферумдефіцитної анемії. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : матеріали V міжнар. наук-практ. інтернет-конф., м. Харків, 28 берез. 2025р. Харків : НФаУ, 2025. С.181.
18. Основи фармакогнозії та фітотерапії : навч. посіб. / Т. П. Гарник та ін. Житомир : Рута. 2015. 456 с.
19. Патологічна фізіологія. Лекції : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / за ред. Н. М. Кононенко. Харків : НФаУ. 2021. 453 с.
20. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.

21. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : у 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2 - ге вид. перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.

22. Тринус Д. С., Буткевич Т. А. Лікарські засоби у формі гранул : аналіз фармацевтичного ринку України. *Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності : проблеми та перспективи* : зб. тез доп. Всеукр. наук. - практ. конф. з міжнар. участю, 12-13 жовт. 2021р. Рівне : КЗВО «Рівненська медична академія», 2021. С. 325–328.

23. Фармакогнозія : базовий підруч. для студентів ВНЗ (фармацевт. ф-тів.) IV рівня акредитації / В.С. Кисличенко та ін. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. 736 с.

24. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; ред. рада. : В. П. Черних (голова), І. М. Перцев; ред - упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3-тє вид. допов. Київ : МОРІОН, 2016. 1952 с.

25. Фітотерапія : сучасні тенденції до використання в лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку / В. А. Туманов та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2012. №1. С. 4–11.

26. Bansal A. K., Balwani G., Sheokand S. Critical Vferial Attributdes in Wet Granulation. London : Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation, 2019. P. 421–453.

27. Bellakhal S., Ouertani S., Antit S. Iron deficiency anemia : clinical and etiological features. *Tunis Med*. 2019. Vol. 97, № 12 P. 1389–1398.

28. Cancado R. D. Iron deficiency anemia in women : pathophysiological, diagnosis, and practical management. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2023. Vol. 16, № 1. P. 37–46.

29. Cappellini M. D., Santini V., Braxs C. Iron metabolism and iron deficiency anemif in women. *Fertil. Steril*. 2022. Vol.118, № 4. P. 607– 614.

30. Malik M. T., Malik R. T., Tariq A. Iron deficiency anemia: the psychological menace. *J. Pak. Med. Assoc*. 2023. Vol. 73, №o 7. P.1568.

ДОДАТКИ

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний

Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня професійна програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

**Завідувачка кафедри
промислової технології ліків
та косметичних засобів**

Олена РУБАН

« 15 » травня 2024 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

Омара ДРІУА

1. Тема кваліфікаційної роботи «Розробка складу та технології гранул з сухими екстрактами», керівник кваліфікаційної роботи Ірина КРИКЛИВА, к. фарм. н., доцент, затверджений наказом НФаУ від «27» вересня 2024 року № 237
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи травень 2025 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: як активні фармацевтичні інгредієнти-сухі екстракти актінідії острої, зірочника середнього та шпинату городнього. В якості допоміжних речовин було обрано - гранулак 200, апесульфам калію 200, плаздон К-29/32, крохмаль картопляний.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти і методи досліджень, експериментальна частина, висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 3 таблиці, рисунки.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Ірина КРИКЛИВА, доцент закладу вищої освіти кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів	травень 2024 р.	травень 2024 р.
2	Ірина КРИКЛИВА, доцент закладу вищої освіти кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів	грудень 2024 р.	грудень 2024 р.
3	Ірина КРИКЛИВА, доцент закладу вищої освіти кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів	лютий 2025 р.	лютий 2025 р.

7. Дата видачі завдання: «15» травня 2024 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Ферумдефіцитна анемія. Етіопатогенез. Клінічна картина та лікування. Тверда лікарська форма - гранули. Визначення, класифікація та особливості технології. Оформлення розділу 1.	вересень-листопад 2024 р.	Виконано
2.	Характеристика об'єктів та методів дослідження. Методи дослідження. Оформлення розділу 2.	грудень -січень 2024р-2025 р.	Виконано
3.	Вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей АФІ для розробки гранульованої лікарської форми. Вибір допоміжних речовин для одержання гранул. Обґрунтування технології гранул з сухими екстрактами. Оформлення розділу 3.	лютий-квітень 2025 р.	Виконано

Здобувач вищої освіти

Омар ДРІУА

Керівник кваліфікаційної роботи

Ірина КРИКЛИВА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 237
По Національному фармацевтичному університету
від 27 вересня 2024 року

Затвердити теми кваліфікаційних робіт здобувачам вищої освіти 5-го курсу Фм20(4,10д) 2024-2025 навчального року, освітньо-професійної програми – Фармація, другого (магістерського) рівня вищої освіти, спеціальності 226 – Фармація, промислова фармація, галузь знань 22 Охорона здоров'я, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом (мова навчання англійська та українська) згідно з додатком № 1.

Прізвище, ім'я здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи		Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи
по кафедрі промислової технології ліків та косметичних засобів				
Дріуа Омар (укр)	Розробка складу та технології гранул з сухими екстрактами	Development of the composition and technology of granules with dry extracts	доц. Криклива І.О.	доц. Калюжна О. С



Ректор
Вірно: Секретар

ВИСНОВОК

**експертної комісії про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

«08» квітня 2025 р. № 330945253

Проаналізувавши кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти Омара ДРТУА, групи Фм(4,10)-01ін, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, освітньої програми «Фармація» навчання на тему: «Розробка складу та технології гранул з сухими екстрактами / Development of the composition and technology of granules with dry extracts», експертна комісія дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіювання).

Голова комісії,
проректор ЗВО з НІР,
професор



Інна ВЛАДИМИРОВА

ВІДГУК

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

Омара ДРІУА

на тему: «Розробка складу та технології гранул з сухими екстрактами»

Актуальність теми. Ферумдефіцитна анемія (ФДА) – найбільш поширена форма анемії, що виникає при нестачі феруму в організмі та характеризується зниженням рівня гемоглобіну в одиниці об'єму крові у поєднанні з клінічними ознаками анемії. Метою нашої роботи стало наукове обґрунтування складу та розробка раціональної технології твердої лікарської форми, а саме гранул для ферумдефіцитної анемії.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо проведення раціональної фармакотерапії такого захворювання, як ФДА, доведена актуальність розробки вітчизняного лікарського засобу у формі гранул. Експериментально обґрунтований склад гранул з сухими екстрактами актинідії гострої, зірочника середнього та шпинату городнього для лікування даної патології. Розроблена технологія одержання гранул і складена технологічна схема виробництва.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота виконана на достатньо високому науковому рівні. Результати експериментів статистично оброблені та представлені у роботі у вигляді таблиць та рисунків. Висновки узагальнено, що є логічним завершенням теоретичних та експериментальних досліджень.

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

Науковий керівник

Ірина КРИКЛИВА

«13» травня 2025р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Омара ДРІУА

на тему: «Розробка складу та технології гранул з сухими екстрактами»

Актуальність теми. Серед усіх анемій ферумдефіцитна анемія (ФДА) зустрічається найчастіше і становить близько 80%. На такий вид анемії страждає майже половина населення земної кулі (переважно жінки), хвороба вражає практично всі вікові групи. Автором роботи доведено високу поширеність на таке захворювання як ФДА.

Дана кваліфікаційна робота присвячена важливій проблемі – розробці складу та технології виробництва гранул з сухими екстрактами для лікування ФДА.

Теоретичний рівень роботи. Базуючись на літературних даних, автором обґрунтована доцільність створення та застосування у терапії ФДА лікарського засобу у формі гранул до складу яких входять АФІ на основі ЛРС, що дозволить поповнити асортимент вітчизняних препаратів для лікування даної патології.

Пропозиції автора з теми дослідження. У якості АФІ автором запропоновано сухі екстракти актинідії гострої, зірочника середнього та шпинату городнього, які чинять комплексну дію. Здобувачем вищої освіти запропоновано використовувати у складі гранул в якості наповнювача – Гранулак 200, коригента смаку – Ацесульфам калію 200, зволожувача – Плаздон К-29/32, змащувальної речовини – крохмаль картопляний, що дозволяє швидко і легко створювати однорідну суміш з АФІ і одержувати високоякісні гранули.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на експериментальних даних і логічно витікають з отриманих результатів.

Недоліки роботи. У тексті зустрічаються граматичні помилки та невдалі вирази.

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

Рецензент

доц. Ольга КАЛЮЖНА

«15» травня 2025 р.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 12

«16» травня 2025 року

м. Харків

засідання кафедри

промислової технології ліків та косметичних засобів

ПРИСУТНІ: проф. Рубан О.А., проф. Бобрицька Л.О., проф. Гриценко В.І., проф. Кухтенко О.С., проф. Сліпченко Г.Д., проф. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О, доц. Ніколайчук Н.О., доц. Січкара А.А., доц. Безрукавий Є.А., доц. Манський О.А., доц. Солдатов Д.П., доц. Кутова О.В., доц. Трутаєв С.І., доц. Петровська Л.С., ас. Пономаренко Т.О.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

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

СЛУХАЛИ: здобувача вищої освіти 5 курсу групи Фм20(4,10)-01ін Омара ДРІУА про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Розробка складу та технології гранул з сухими екстрактами». (Керівник: к.фарм.н., доцент Ірина КРИКЛИВА).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., проф. Ковалевська І.В., ас. Пономаренко Т.А.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм20(4,10)-01ін Омара ДРІУА на тему: «Розробка складу та технології гранул з сухими екстрактами».

Голова

Завідувачка кафедри ПТЛ та КЗ

Олена РУБАН

Секретар

Антоніна СІЧКАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Омар ДРІУА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою професійною програмою Фармація на тему: «Розробка складу та технології гранул з сухими екстрактами»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Омар ДРІУА в процесі роботи встановив загальні напрямки профілактики та лікування ферумдефіцитної анемії, обґрунтував доцільність створення та застосування гранул з сухими екстрактами. Автором був обґрунтований оптимальний склад гранул та розроблена раціональна технологія їх отримання. Здобувач вищої освіти Омар ДРІУА допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ірина КРИКЛИВА

«13» травня 2025 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів

Олена РУБАН

«16» травня 2025 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« » _____ 2025 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Володимир ЯКОВЕНКО/