

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра аптечної технології ліків**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ АНТИДІАБЕТИЧНОГО ЗАСОБУ У
ВИГЛЯДІ ТАБЛЕТОК»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс17 (5,0д) 04
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої
програми Фармація

Яна ГРЕЧКОСІЙ

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної
технології ліків, к.фарм.н., доцент Михайло МАРЧЕНКО

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
біотехнології, к.фарм.н., доцент Юлія АЗАРЕНКО

Харків – 2022 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена розробці технології антидіабетичного засобу у вигляді таблеток для лікування діабету II типу.

Робота містить: вступ, огляд літератури, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних джерел, додатки, викладена на 55 сторінках, включає 3 таблиці, 8 рисунків, 50 джерел літератури.

Ключові слова: інсулінорезистентність, цукровий діабет, глібенкламід, діакамф, таблетки.

ANOTATION

The qualification work is devoted to the study of the technological parameters of powders for the manufacture of a new drug with a hypoglycemic effect based on a combination of substances for the treatment of type II diabetes.

The work contains an introduction, a literature review, an experimental part, conclusions, a list of used literature, applications, is presented on 55 pages, includes 3 tables, 8 figures, 50 literature sources.

Key words: insulin resistance, diabetes mellitus, glibenclamide, diacampa, tablets

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 СТВОРЕННЯ ЦУКРОЗНИЖУЮЧИХ ПРЕПАРАТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	8
1.1. Цукровий діабет, етіологія і патогенез	8
1.2 Ознаки та симптоми розвитку СД.....	16
1.2.1 Причини розвитку СД	18
1.2.2 Діагностика і профілактика захворювання	19
1.2.3 Лікування цукрового діабету II типу	21
1.2.4 Лікарські препарати, що застосовуються для лікування ЦД	21
1.2.5. Комбіновані антидіабетичні засоби, що застосовуються для лікування проявів метаболічного синдрому	22
Висновки до 1 розділу	26
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА)	27
2.1 Об'єкти досліджень	27
2.1.1 Діючі речовини	27
2.1.2 Допоміжні речовини.....	30
Висновки до 2 розділу	33
РОЗДІЛ 3 ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ АНТИДІАБЕТИЧНОГО ЗАСОБУ	34
3.1. Визначення фізико-хімічних і фармако-технологічних параметрів порошоків діючих речовин	34
3.2. Методи оцінки фізико-хімічних і технологічних характеристик діючих та допоміжних речовин	34
3.3. Методи проведення мікробіологічних і фармакологічних досліджень	43
Висновки до 3 розділу	54
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	55
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	56

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДФУ - Державна фармакопея України

ЕФ - Європейська фармакопея

ІМТ - індекс маси тіла

ІР - інсулінорезистентність

МКЯ - методики контролю якості

МДФ - Міжнародна діабетична федерація

НФаУ - Національний фармацевтичний університет

НТГ - порушена толерантність до глюкози

НГН - порушення глікемії натщесерце

ТШХ - тонкошарова хроматографія

УФ - ультрафіолет

ФСО - фармакопейний стандартний зразок

ЦД - цукровий діабет

ВСТУП

Актуальність теми. Цукровий діабет II-го типу - це хронічне захворювання, обумовлене відносною недостатністю інсуліну в крові внаслідок поєднаного впливу різних ендогенних і екзогенних факторів, що призводять до порушення всіх видів обміну речовин, перш за все вуглеводного, нервів, різних органів і тканин, а так само ураження судин. Специфічним обов'язковим проявом захворювання є порушення вуглеводного обміну з прогресуючим підвищенням рівня глюкози в крові [3]. Цукровий діабет - «надмірне спускання сечі» це одне з перших захворювань, описаних в єгипетському манускрипті, датованому 1500 роком до н.е. [60,61]. Кажуть, що перші описані випадки стосуються діабету I-го типу [61]. Приблизно в той же час індійські лікарі визначили це захворювання і класифікували його як «високий рівень цукру в сечі», зауваживши, що сеча притягує мурах і має солодкуватий смак [61]. Термін «діабет» вперше був застосований в 230 році до н. е. греком Аполлоном [61].

Цукровий діабет (ЦД) - одне з найпоширеніших захворювань з неухильною тенденцією до зростання. За даними ВООЗ, частота його в середньому коливається від 1,5 до 3-4%, значно зростаючи в розвинутих країнах світу (до 5-6%). При цьому 90% припадає на хворих з СД II типу. У структурі ендокринних захворювань ЦД займає близько 60-70%. Україні налічується - до 1 мільйона, а в світі 150 000 000 хворих на діабет.

Тому, розробка нового ЛП на основі комбінації оригінальних субстанцій - глибенкламида і діакамфу для лікування діабету II типу є своєчасною і актуальною задачею і представляє науковий інтерес для сучасної фармацевтичної науки.

Мета і завдання дослідження. Метою даної роботи - дослідження технологічних параметрів порошків для виготовлення нового лікарського препарату цукрознижувальної дії на основі комбінації субстанцій для лікування діабету II типу. Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі завдання:

- узагальнити дані літератури та проаналізувати етіологію і патогенез діабету, побічних ефектів субстанцій, які застосовуються безпосередньо для їх лікування;

- провести комплексні дослідження по боснованію і вибору оптимального складу розроблюваного засобу;

- провести біофармацевтичні, фізико-хімічні, фармако-технологічні, дослідження субстанцій і таблеток.

Предмет дослідження: розробка теоретично і експериментально обгрунтованого складу, і технології комбінованого препарату у вигляді таблеток; вивчення його фармакотехнологічних і біологічних властивостей обгрунтування критеріїв стабільності препарату розробка технологічної інструкції.

Об'єкти дослідження. Субстанції глибенкламида і діакамфу, і допоміжні речовини для їх комбінацій у вигляді таблеток.

Методи дослідження. Під час виконання роботи використовували методи оцінки фізико-хімічних властивостей порошків (форма і розмір часток, вміст вологи, вологопоглинання) технологічних властивостей порошків і пігулок мас (кут природного укосу, плинність, насипний об'єм, пресуємость, сила виштовхування) методи дослідження показників якості таблеток згідно з вимогами ДФУ (зовнішній вигляд, однорідність маси і середня маса, розпадаємость, стираність).

Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики відповідно до вимог ДФУ.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше науково обгрунтовано та експериментально підтверджено склад і технологію одержання лікарського препарату, що володіє гіпоглікемічних ефектом.

Вперше на основі субстанцій глибенкламида і діакамфу був розроблений складу препарату у вигляді таблеток для лікування інсуліннезависимого цукрового діабету.

Практичне значення отриманих результатів. Створено для практичної медицини новий вітчизняний антидіабетичний лікарський препарат у вигляді таблеток. Розроблено технологічну схему виробництва таблеток цукрознижувальної дії.

РОЗДІЛ 1

СТВОРЕННЯ ЦУКРОЗНИЖУЮЧИХ ПРЕПАРАТІВ

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Цукровий діабет, етіологія і патогенез

Цукровий діабет (ЦД) - одне з найпоширеніших захворювань з неухильною тенденцією до зростання. За даними ВООЗ, частота його в середньому коливається від 1,5 до 3-4%, значно зростаючи в розвинутих країнах світу (до 5-6%). При цьому 90% припадає на хворих з СД II типу. У структурі ендокринних захворювань ЦД займає близько 60-70%. Україні налічується - до 1 мільйона, а в світі 150 000 000 хворих на діабет.

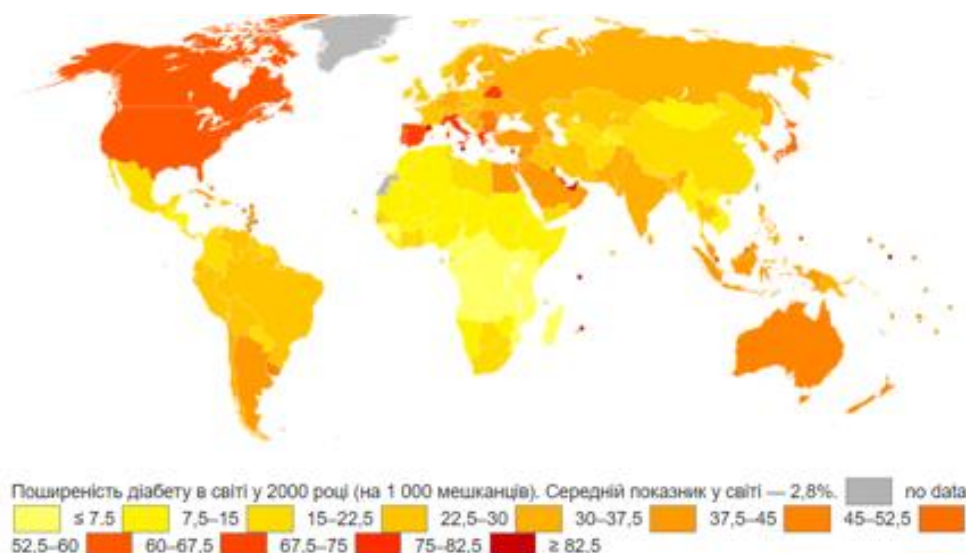


Рис. 1.1 Поширеність діабету в світі в 2021 році (на 1000 жителів).

Станом на 2015 рік 300 000 000 людей на світі хворіли на діабет II-го типу, що становило приблизно 90% випадків діабету [6]. Це дорівнює близько 6% дорослого населення світу [44]. Діабет поширений в розвинених, країнах, що розвиваються країнах, але він залишається нетиповим для країн третього світу [3,6].

Жінки, наприклад, жителі тихоокеанських островів, латино-американки і корінні америки більш схильні до розвитку цього захворювання [5]. Це може бути

обумовлено підвищеною чутливістю до західного стилю життя в певних етнічних групах [56]. Так само діабет II-го типу все частіше діагностують у дітей одночасно з підвищенням рівня ожиріння [6]. У США серед підлітків кількість діагностованих випадків діабету I-го і II-го типу приблизно дорівнює [3].

Рівень захворюваності на діабет, в 1990 році склав 30 000 000 випадків, збільшився до 220 000 000 в 2021 році [47]. Таке збільшення пов'язують з глобальним старінням населення, зменшенням фізичного навантаження і збільшенням маси тіла [57]. Цукровий діабет був визнаний глобальною епідемією ВООЗ [39].

Захворюваність вище серед осіб похилого віку. Населення України також невпинно старіє. За прогнозом американських експертів, у разі збільшення середньої тривалості життя до 80 років кількість хворих на ЦД II типу в США складе більше 19% всього населення. Вчені вважають, що через 25 років практично кожен третій житель країни буде старше 60 років.

З огляду на соціально-економічну та екологічну ситуацію в Україні, вірогідність непередбачуваного зростання ЦД, особливо II типу, дуже значна. Найбільший відсоток захворюваності спостерігається серед осіб з надмірною масою тіла. Так, у людей з помірним ступенем ожиріння частота діабету збільшується в 4 рази, з різко вираженим ожирінням - в 30 разів. Таким чином, надмірна маса тіла і похилий вік належать до основних факторів ризику, які зумовлюють схильність до розвитку СД.

Ряд дослідників вважає, що розвиток МС обумовлений існуванням одного або групи генів, що взаємодіють між собою, які можуть одночасно стимулювати розвиток усіх його компонентів. Проте, не дивлячись на значні успіхи в області генетики та молекулярної біології, питання про вплив генетичних факторів на ризик розвитку та особливості перебігу МС залишаються маловивченими [12].

Головними факторами зовнішнього середовища, що провокують розвиток МС, є надлишкове харчування та низька фізична активність. В основі накопичення жирових мас в організмі лежить переїдання тваринних жирів, що містять насичені жирні кислоти [13].

Зниження фізичної активності – другий за значимістю після переїдання фактор зовнішнього середовища, що сприяє розвитку ожиріння та ІР. При гіподинамії відбувається уповільнення ліполізу та утилізації ТГ у м'язовій та жировій тканині, зниження транслокації транспортерів глюкози в м'язах, що й призводить до розвитку ІР.

З літературних джерел також є відомості, що у ряді випадків первинною ланкою у розвитку МС може бути АГ [14], так званий синдром обструктивного апное під час сну, що часто супроводжує МС і в даний час поєднання цих станів прийнято позначати як «синдром Z» [15]. В останні роки набуло розвитку вчення про роль функції ендотелію у формуванні та прогресуванні МС [14].

Поза сумнівом, за останні десятиріччя досягнуті істотні успіхи у вивченні патогенезу МС, розкрито багато тонких патофізіологічних механізмів, що лежать в основі розвитку цього симптомокомплексу. На сьогодні існують декілька гіпотез щодо його патогенезу. Перша пов'язана з ІР [16], а друга – з гормональними змінами, внаслідок яких розвивається абдомінальне ожиріння [17]. Але на сьогоднішній день загальноприйнято, що МС обумовлений зниженням чутливості периферичних тканин до інсуліну, тобто ІР.

Як зазначалось вище, одним з ключових моментів у розвитку МС є абдомінальний тип ожиріння, що поєднується з ГІ, ІР, АГ та дисліпідемією [13, 18].

Відомо, що з компонентами МС тісно пов'язані такі захворювання як неалкогольний стеатогепатит [19], синдром полікістозних яєчників [20], подагра

[21]. У даний час визнана роль ІР у розвитку ряду онкологічних захворювань, а також виявлені спільні патогенетичні ланки МС і канцерогенезу [22].

Підсумовуючи вищезазначене, можна зробити висновок, що МС – це комплекс взаємопов'язаних порушень вуглеводного та ліпідного обміну, а також механізмів регуляції артеріального тиску та функції ендотелію, механізм розвитку яких обумовлений зниженням чутливості тканин до інсуліну – ІР [23-28].

Термін ІР вперше використали Н. Р. Hirnsworth і R. В. Kerr у 1939 р. для характеристики незначного зниження рівня глюкози у відповідь на введення екзогенного інсуліну у хворих на ЦД з ожирінням [29]. На сьогодні під ІР розуміють недостатню біологічну відповідь клітин на дію інсуліну при його достатній концентрації в крові. У результаті порушуються основні метаболічні процеси в організмі – вуглеводний, ліпідний та білковий обміни, порушуються ріст, диференціювання, синтез ДНК, регуляція транскрипції генів тощо [30].

Таким чином, ІР обумовлює цілий ряд захворювань та фізіологічних станів. Але безперечно саме люди з МС мають підлягати найбільш агресивній профілактичній та лікувальній дії з метою попередження розвитку ЦД 2 типу [31] та серцево-судинних захворювань [32, 33].

Згідно останніх даних, до основних проявів МС відносяться: ІР, ГІ, порушення толерантності до глюкози, пізніше – порушення вуглеводного обміну, абдомінальний тип ожиріння, гіпертригліцеридемія, низький рівень ХС ЛПВЩ, АГ; ішемічна хвороба серця, мікроальбумінурія, гіперурікемія, зниження фібринолітичної активності крові, гіперлептинемія та резистентність до лептину.

Тяжкість МС визначається кількістю проявів і збільшується у міру підвищення їх числа [13, 14, 18, 23, 34-36]. Для встановлення діагнозу МС на

сьогодні використовуються критерії, рекомендовані ВООЗ, NCEP-АТР-III в рамках Національної освітньої програми по холестерину та МДФ [24-26].

Разом з тим, на сьогодні ще немає єдиного критерію для поставлення діагнозу МС, тому його профілактика та лікування являє собою складну задачу.

Зростання захворюваності, тяжкі, інвалідизуючих наслідки і висока летальність, особливо серед працездатного населення, призвели до того, що діабет увійшов до тріади хвороб, які є найчастішою причиною смертності (атеросклероз, рак). ВООЗ констатує, що діабет зумовлює підвищення смертності в 2-3 рази і скорочує тривалість життя мінімум на 10-30%. Боротьба з діабетом віднесена до медико-соціальних проблем. СД є важким тягарем для охорони здоров'я, при цьому 85% всіх витрат на обстеження і його лікування доводиться на хворих з ускладненнями. Тому в багатьох країнах світу розроблені спеціальні національні програми по СД. Причини, що впливають на зростання захворюваності на діабет, такі: збільшення в структурі населення осіб зі спадковою схильністю до ЦД; інтенсифікація темпів життя; зростання середньої тривалості життя людей похилого віку, які частіше хворіють на діабет; погіршення соціальної та екологічної ситуації, особливо в країнах, що розвиваються; лікування, характер харчування населення, забезпечує продовження життя хворих на діабет; в поєднанні з гіподинамією призводить до зростання числа осіб з ожирінням; підвищення частоти хронічних серцево-судинних захворювань (атеросклероз, гіпертонічна хвороба), що також є факторами ризику; поліпшення виявлення хвороби.

СД II типу (інсулінозалежний) є найпоширенішою формою ЦД, спостерігається переважно в осіб похилого віку. Він характеризується відносною недостатністю інсуліну і дуже часто поєднується з ожирінням. Хворі тривалий час, а іноді все життя не потребують інсулінотерапії. Незважаючи на чіткий

спадковий характер СД II типу, до сих пір не вдалося виявити його зв'язок з будь-якими конкретними генетичними маркерами. До зовнішніх факторів, які реалізують генетичну схильність до захворювання, відносять переїдання та гіподинамії, що призводять до ожиріння, внаслідок чого підвищується потреба в інсуліні, розвиваються гіпер інсулінемія і інсулінорезистентність. Ожиріння спостерігається майже у 85% хворих II тип діабету. Можливо, ожиріння та інсулінонезалежний цукровий діабет мають якийсь загальний етіологічний фактор (крім переїдання). Старіння і стареча гіподинамія сприяють виникненню ЦД.

До осіб з факторами ризику розвитку хвороби відносяться: - особи похилого віку; - однайцеві близнюки, з яких один хворіє на діабет; - особи, у яких обидва або один з батьків страждає СД і є хворі на ЦД у родоводі іншого батька; - жінки, які народили живу дитину масою 4,5 кг і більше; особи, які страждають на ожиріння, атеросклероз, гіперурикемією, гіпертонічною хворобою, подагру; - хворі з проявами метаболічного синдрому (інсулінорезистентність, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія гиперинсулінемія, мікроальбумінурія, гіперурикемія, підвищена агрегационная здатність тромбоцитів, ожиріння); - хворі із захворюваннями підшлункової залози, печінки і жовчних шляхів, хронічними інфекціями сечових шляхів, органів дихання, хронічними ураженнями нирок; - особи з нирковою та аліментарної глюкозурией, епізодичній гіперглікемією і глюкозурією, що виявляється в стресових ситуаціях; - хворі з невропатіями неясної етіології - хворі зі спонтанними гіпоглікемії.

В основі патогенезу ЦД II типу лежать два головні чинники - інсулінорезистентність і відносний дефіцит інсуліну, тобто як мінімум два види генетичних дефектів. Дефекти першого виду викликають інсулінорезистентність або ожиріння, яке призводить до інсулінорезистентності. Дефекти другого виду

стають причиною зниженою секреторною активності бета-клітин або їх нечутливості до гіперглікемії. Концентрація інсуліну в крові хворих часто буває досить високою, тому спостерігається гіперінсулінемія, яку можна розглядати як компенсаторну у відповідь на нечутливість тканин до інсуліну. Ці процеси мають полігенну природу.

Виділяють також моногенні форми: юнацький інсулінонезалежний цукровий діабет з аутосомно-домінантним успадкуванням і 3 різновиди діабету дорослого типу у молодих - Maturity-onset diabetes of the young. Вони характеризуються помірною дисфункцією бета-клітин, в молодому віці до 25 років, відсутністю ожиріння, кетонемії і інсулінорезистентністю. На частку юнацького типу інсулінонезалежного цукрового діабету припадає 15-20% випадків СД II типу.

Гіперінсулінемія зменшує число рецепторів на клітинах-мішенях і сприяє ожирінню. β -клітини поступово втрачають властивість реагувати на підвищення рівня глюкози. В результаті виникає відносний дефіцит інсуліну, виражається в порушенні толерантності до вуглеводів. Через дефіцит інсуліну знижується утилізація глюкози в тканинах і посилюються процеси глікогеногенезу і глікогенолізу в печінці, що підвищує продукцію глюкози і збільшує гіперглікемію. Розвивається клініка явного ЦД. Таким чином, гіперглікемія - кардинальний синдром СД II типу, розвивається і прогресує в результаті 3-х основних механізмів:

- зниження секреції інсуліну внаслідок функціональної недостатності інсулярного апарату;
- резистентності тканин до інсуліну і недостатньої утилізації глюкози
- компенсаторного підвищення продукції глюкози печінкою.

Крім форм СД II типу, з подібним механізмом розвитку гіперглікемії відомі види захворювання, що розвиваються спочатку за вказаними патогенезом, але в них виявляються імунологічні ознаки діабету I типу. Цей різновид СД отримала назву латентного аутоімунного діабету дорослих - *Latent autoimmune diabetes of adults*. Слід також сказати, що майже у 50% хворих на ЦД II типу через 10-15 років, а іноді і раніше, розвивається така інсулінова недостатність, яка потребує екзогенного введення інсуліну і викликає діабетичні ангіонейропатії. Таким чином, СД I і II типу, маніфестуючи по різним патогенезом, з роками приходять до єдиного фіналу, в основі якого лежить гіперглікемія.

Для хворих на ЦД II типу з ожирінням та інсулінорезистентністю характерна дісліпопротеїдемія, так як надлишок інсуліну стимулює липогенез і секрецію ліпопротеїдів низької щільності в печінці. Порушення обміну ліпідів є однією з важливих причин розвитку макроангіопатій - атеросклерозу та ішемічної хвороби серця.

СД являє собою енергодефіцитна стан, оскільки обмін основних постачальників енергії - вуглеводів і жирів - порушений через абсолютну або відносною інсуліновою недостатністю. В умовах інсулінового дефіциту ускладнюється транспорт глюкози в клітини м'язової та жирової тканин, порушується внутрішньоклітинний метаболізм глюкози, зменшується її утилізація, знижується синтез і підвищується розпад глікогену в печінці. Спостерігаються значні порушення жирового обміну. Білковий обмін характеризується посиленням катаболізму, неоглюкогенезу. Одночасно порушується водний і мінеральний обмін, змінюється водно-електролітний баланс. Нормоглікемія в здоровому організмі забезпечується гармонійним взаємодією інсуліну з іншими гормонами, насамперед контрінсулінових і шлунково-кишковими. Зниження секреції інсуліну порушує цю рівновагу, що

призводить до гіперпродукції контрінсулінових гормонів і посилення метаболічних розладів.

Цукровий діабет II-го типу називають інсулінонезалежний або діабетом дорослих - порушення метаболізму, для якого характерний при резистентності до інсуліну високий рівень глюкози в крові і відносній недостатності [2]. Ця відмінність його від цукрового діабету I-го типу, при якому існує абсолютна нестача інсуліну через руйнування інсулоцитів в підшлунковій залозі [3]. Явними симптомами є постійне відчуття голоду, спрага, часте сечовипускання і т.д. Діабет II-го типу становить близько 92% випадків діабету, інші 8% складають, в першу чергу, діабет I-го типу. Вважається що ожиріння є основною причиною діабету II-го типу у людей, що мають генетичну схильність до захворювання.

З діабетом II-го типу борються на ранній стадії шляхом зміни режиму харчування і більш інтенсивними вправами. Якщо чого рівень цукру в крові не знизиться досить, і може знадобитися лікування такими відомими препаратами як інсулін або метформін. При лікуванні інсуліном необхідно регулярно перевіряти рівень глюкози в крові.

За останні 50 років рівень захворюваності діабетом паралельно з надмірною вагою значно збільшився. На 2015 рік було близько 290 000 000 хворих на, в порівнянні 1985 роком близько 30 мільйонами хворих. Довгострокові ускладнення від підвищеного рівня глюкози можуть включати інсульты, діабетичну ретинопатію, захворювання серця, ураження зору, недостатній кровообіг в кінцівках, ниркову недостатність, при якій може бути необхідний діаліз, що призводить до ампутації [4]. У будь-якому випадку, може мати місце неметодічно гіперосмолярна кома.

1.2 Ознаки та симптоми розвитку СД

Симптомами діабету є часте сечовипускання (поліурія), надмірна спрага (полідипсія), надмірне почуття голоду (поліфагія) і втрата ваги. [5] Інші симптоми, часто присутні в діагнозі, включають: свербіж, розфокусованне зір, періодичні вагінальні інфекції, периферійну невропатію, втома. Періодично, багато людей протягом перших кількох років не мають симптомів і хвороба діагностується під час стандартного обстеження. У хворих на діабет II-го типу, дуже рідко може мати місце стан, в якому спостерігається дуже високий рівень цукру в крові, пов'язаний зі зниженим рівнем свідомості та низьким кров'яним тиском (гіперосмолярна кома). [3]

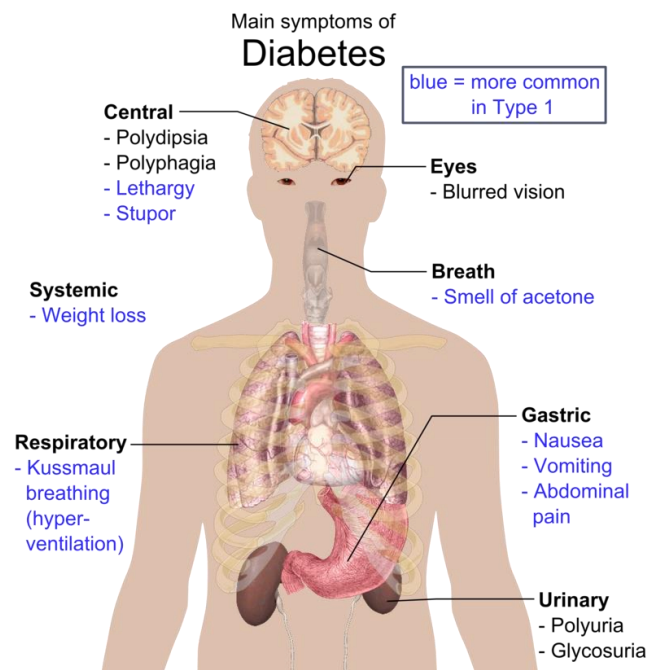


Рис. 1.2 Симптоми діабету

Зазвичай діабет II-го типу є хронічною хворобою, яку пов'язують зі скороченням життя років на десять [6]. Частково це пов'язано з великою кількістю типових ускладнень, включаючи ризик серцево-судинних захворювань, ішемічну хворобу серця та інсульт, вище раз в 20 ризик ампутації нижніх кінцівок і підвищений ризик госпіталізації [6]. У всіх розвинених країнах, діабет II-го типу

є найбільш вагомою причиною ниркової недостатності і атравматической сліпоти [7]. З ним також пов'язують через хворобу Альцгеймера підвищений ризик когнітивної дисфункції і деменції і судинної деменцією [8]. Інші ускладнення включають: сексуальну дисфункцію, і часті інфекції [5].

1.2.1 Причини розвитку СД

Причина розвитку діабету II - типу - поєднання чинників способу життя і генетики [7,9]. Деякі з них можна контролювати: режим харчування і ожиріння, інші, такі як приналежність до жіночої статі, генетика, збільшення віку, перебувають поза нашим контролем [6]. Також з діабетом II-го типу пов'язували недостатність сну [10]. Режим харчування матері в період розвитку плоду (вагітність) також може зіграти свою роль, оскільки одним з можливих механізмів є зрада метіляція ДНК [11].

Деякі фактори стилю життя відіграють важливу роль у розвитку діабету II-го типу, включаючи: ожиріння (при якому індекс маси тіла перевищує тридцять), стрес і урбанізації, погане харчування, недостатню фізичну активність [6]. З надлишком ваги в організмі пов'язують виникнення діабету у 30% хворих, що походять з Китаю і Японії [3]

Фактори режиму харчування також впливають на ризик захворювання на діабет II-го типу. Надмірне споживання напоїв, що містять цукор, пов'язують з підвищенням ризику [12,13]. Є теорія, що значна кількість білого рису в харчуванні також грає свою роль в підвищенні ризику захворювання [14]. Відсутність фізичних вправ є причиною 7% випадків захворювання [15].

У більшості випадків до захворювання діабетом залучено багато генів, кожен з яких робить свій внесок у збільшення можливості стати діабетиком [6]. Якщо один з однойцевих близнюків хворий на діабет, ймовірність того, що в іншого розвинеться діабет протягом життя перевищує 90%, в той час як для

двійнят вона становить 25-50% [3]. У 2014 р, було визначено більше 40 генів, які несуть в собі ризик захворювання діабетом II-го типу [16]. Всі ці гени разом все ж складають лише 15% загального спадкового компонента хвороби. Більшість з генів, пов'язаних з діабетом, пов'язані з функціями бета-клітин [3].

Діабет зрілого віку у молодих людей становить 1-5% всіх випадків захворювання молодих людей діабетом [17].

Існує кілька типів медичних препаратів і проблем зі здоров'ям, які можуть спровокувати діабет [18]. Наприклад, це можуть бути: статини, тіазиди, глюкокортикоїди, атипіві нейролептики, бета блокатори і т. Д. [19,20]. Люди, у яких раніше був гестаційний діабет, знаходяться в групі високого ризику розвитку діабету 2-го типу [5]. Інші проблеми зі здоров'ям, які пов'язують з діабетом, включають: феохромацітому, синдром Кушинга, акромегалией, гіпертеріоза, і деякі види раку, такі як глюкагонома [18]. Недолік тестостерону також пов'язують з діабетом 2-го типу [21, 22].

Діабет II-го типу виникає через недостатню вироблення підшлунковою залозою інсуліну з бета клітин в умовах резистентності до інсуліну [3]. Резистентність до інсуліну, є нездатністю клітин адекватно реагувати на звичайні рівні інсуліну, має місце в м'язах, печінці і жировій тканині [23]. У печінці інсулін звичайно послаблює вивільнення глюкози, проте, в умовах резистентності до інсуліну, печінку вивільняє глюкозу в кров неналежним чином [6]. Співвідношення резистентності до інсуліну і дисфункції бета клітин відрізняється у різних людей, адже в деяка значна резистентність до інсуліну поєднується з лише незначним дефектом секреції інсуліну, а в інших спостерігається легка резистентність до інсуліну на тлі значного дефіциту секреції інсуліну [3].

1.2.2 Діагностика і профілактика захворювання

ВООЗ визначає діабет (I-го і II-го типу) як сукупність одноразового підвищеного рівня глюкози в крові і певних симптомів або підвищення показників при двох вимірах одного з наступного [24]: визначення концентрації глюкози в плазмі натще $\geq 7,0$ ммоль / л (126 мг / дцл) або при пробі на толерантність до глюкози, через дві години після прийому дози рівень глюкози плазми $\geq 11,1$ ммоль / л (200 мг / дцл).

Поріг показників в діагностиці діабету базується на відношення між результатами проби на толерантність до глюкози, рівня глюкози в крові натще або HbA1c і такими ускладненнями, як проблеми з сітківкою [6]. Лише один раз певний показник глюкози в крові і показник глюкози в крові натще переважають над провідками проб на толерантність до глюкози, тому що вони більш зручні для людей [6]. За оцінками, 20% населення США, хворого на діабет, не підозрюють про свою хворобу [6].

Цукровий діабет II-го типу характеризується високим вмістом глюкози в крові в контексті інсулінової резистентності і відносної інсулінової недостатності [2]. Це протилежними цукровому діабеті типу I, що володіє абсолютна інсулінова недостатність через руйнування інсулоцитів в підшлунковій залозі, а також цукровий діабет вагітних - виявленим вперше високим показникам цукру в крові, викликаним вагітністю [3]. Діабет I-го і II-го типу розрізняється по наявних обставин [26].

Захворювання на діабет II-го типу можна відстрочити або запобігти, застосовуючи правильне харчування і фізичні вправи [31,32]. Різким поліпшенням способу життя можна зменшити ризик більше, ніж наполовину [7]. Користь від фізичних вправ отримують особи з будь-якою вагою, які вже втратили вагу [33]. Користь дієти доведена, але за умови, що дієта повинна бути багата зелені листяні овочі і має бути обмеження у вживанні напоїв з вмістом

цукру [12,34,35]. Дієта і вправи самі по собі і в сукупності з метформіном у осіб з порушенням механізму засвоєння глюкози знижують ризик розвитку захворювання [7,36]. Поліпшення способу життя є набагато більш ефективним, ніж прийом метформіну [7].

1.2.3 Лікування цукрового діабету II типу

Лікування діабету II-го типу фокусується на зміні способу життя, зниження серцево-судинних факторів ризику і стабілізації рівня глюкози в крові [7].

Виявляється, що інтенсивне зниження цукру в крові (HbA1C <6%), в протилежності стандартному (HbA1C 7-7,9%), не змінює ризик смертності [40,41]. Метою лікування захворювання зазвичай є досягнення і утримання HbA1C на рівні меншому, ніж 7%, але ці цілі можна змінювати після професійної медичної консультації, беручи до уваги тривалість життя і певні ризики гіпоглікемії [5]. Хворим на діабет II-го типу слід регулярно проходити офтальмологічне обстеження.

1.2.4 Лікарські препарати, що застосовуються для лікування ЦД

Існує кілька класів протидіабетичних лікарських засобів. Таблетки Метформіну зазвичай рекомендують в якості першочергового терапії, тому що існують відомості, що він зменшує смертність [7]. Якщо метформіну недостатньо, то можна застосовувати пероральний засіб іншого класу [46]. Серед інших класів ліків: нессульфонілсечовинні стимулятори секреції, сульфонілсечовина, альфа-глюкозидази, інгібітори, тiazолідінедіони [7, 47] З серйозними проблемами нирок або печінки Метформін не застосовуються [5]. Інсулін можна застосовувати окремо або додати до пероральних медикаментів [7].

На початку лікування інсулін не потрібен більшості людей [3]. Його зазвичай беруть на ніч, при цьому продовжується лікування пероральними засобами [5,7]. Для досягнення ефекту дозування збільшують (точний контроль

рівня цукру в крові) [7]. Існують інсуліни тривалої дії, наприклад: гларгин і детемір. Чи не є більш ефективним нейтральний інсулін-протаміну Хагедорна (НПХ), проте за даними на 2010 рік вони значно дорожче, що робить їх не завжди доступними [48].

1.2.5. Комбіновані антидіабетичні засоби, що застосовуються для лікування проявів метаболічного синдрому

Недосконала система охорони здоров'я України та недбале відношення населення до власного здоров'я ще більше погіршують ситуацію щодо проявів МС. До лікаря, як правило, пацієнти звертаються вже з розвиненими ЦД 2 типу та тяжкими його ускладненнями.

За експертними даними ВООЗ у переважної більшості хворих не досягається компенсація ЦД, хоча загальне самопочуття хворих може залишатися задовільним. Такий стан може продовжуватися декілька років та обернутися згодом інвалідністю або навіть летальним результатом. Пацієнт не завжди усвідомлює значення самоконтролю, а дослідження глікемії здійснює, як правило, від випадку до випадку. Ілюзія відносного благополуччя, що ґрунтується на задовільному самопочутті, відстрочує початок медикаментозної терапії у багатьох хворих на МС, який ускладнений ЦД 2 типу.

Донедавна основними показниками якості компенсації ЦД 2 типу були рівні глюкози натщесерце та глікозильованого гемоглобіну, проте за останні роки встановлено, що не менше значення як фактор ризику пізніх діабетичних ускладнень має постпрандіальна гіперглікемія. Тому зважаючи на гетерогенність та пізню діагностику МС, використання одного препарату в його терапії є недостатнім. Одночасне застосування двох або більше лікарських засобів з різним механізмом фармакологічної дії є більш раціональнішим.

Дослідження UKPDS виявили, що «агресивна» (інтенсивна) терапія ЦД 2 типу, а саме комбінована (цільове значення рівня глікогемоглобіну HbA1c < 6,5 %), знижує летальність від усіх пов'язаних з діабетом ускладнень на 12 %, інфаркту міокарда на 16 %, мікросудинних ускладнень на 25 %. Застосування комбінованої терапії дозволяє позитивно впливати на гіперглікемію, надмірну масу тіла, АТ, ліпідний профіль крові та ін. Також за умов комбінованої терапії можливо знизити побічні дії лікарських засобів за рахунок зниження їх терапевтичних доз [108].

На сьогоднішній день пропонуються різні комбінації пероральних гіпоглікемічних препаратів. Найбільш доцільно комбінувати препарати з різних груп, які мають різні механізми дії. Широкого клінічного застосування набула комбінація препаратів сульфонілсечовини та метформіну [19, 10]. Вказане поєднання зазначених засобів дозволяє одночасно впливати на дві патогенетичні ланки ЦД 2 типу. Похідні сульфонілсечовини стимулюють секрецію інсуліну в β -клітинах підшлункової кислоти, а метформін пригнічує глюконеогенез у печінці та зменшує ІР. Подібними ефектами володіє комбінація метформіну та похідних метиглініду (натеглілід, репаглілід) [11, 12]. Основною перевагою зазначених комбінацій є їх сильна гіпоглікемічна дія. Разом з тим, їх застосування асоціюється з підвищеним ризиком виникнення гіпоглікемічних станів. Також пацієнтам з МС вказані комбінації можна приймати тільки за умов розвитку ЦД 2 типу, тим більше їх не можна приймати для профілактики МС.

Перспективним є комбінування метформіну з препаратами тіазолідиндіону. Зазначена комбінація пригнічує глюконеогенез у печінці та зменшує ІР [13, 14]. Перевагою поєднання метформіну та похідних тіазолідиндіону є їх вибірковий позитивний вплив на чутливість клітин до інсуліну, а також можливість профілактики та лікування хворих на МС, що неускладнений ЦД 2 типу. До

негативних сторін такої комбінації відноситься незначний клінічний досвід її застосування та побічні ефекти, що властиві глітазонам.

Також з літературних джерел відомі комбінації препаратів похідних метиглініду та тiazолідиндіону [15], сульфонілсечовини та тiazолідиндіону [16], препаратів акарбози або миглітолу та метформіну [17] та ін.

Проте застосування роздільної комбінованої цукрознижуючої терапії має певні недоліки та обмеження. За призначення роздільної комбінованої терапії хворий вимушений приймати велику кількість пігулок, що знижує дотримання хворим лікарських рекомендацій [11-12].

У зв'язку з цим великий інтерес викликають комбіновані антидіабетичні засоби з фіксованими дозами, що містять дві та більше діючих речовин [12, 22].

Так, за останні роки вже створено декілька комбінованих антидіабетичних препаратів, які також представлені на фармацевтичному ринку України (табл. 1.5). Оригінальним є препарат глюкованс виробництва компанії Merck [23]. Однак в Україні першим на ринку з'явився генеричний препарат глібомет виробництва компанії Berlin-Chemie AG [24].

Аналізуючи дані табл. 1.5, слід відмітити незначну кількість (шість) комбінованих антидіабетичних препаратів, що дозволені до медичного застосування на території України. На полицях аптек серед зазначених препаратів головним чином присутні глібомет, глюкованс та діанорм-М.

У складі всіх зазначених препаратів міститься метформін. Наведене свідчить, що серед упроваджених засобів, які впливають на ІР він поки що є препаратом вибору для лікування проявів МС та ЦД 2 типу. Як інші діючі речовини використовують похідні сульфонілсечовини (глібенкламід, гліпізид, гліклазид) та глітазону (розиглітазон). Лікарською формою вказаних лікарських засобів є таблетки вкриті оболонкою (глібомет, глюкованс, авандамет) та без оболонки (дуотрол, дибізид,

діанорм). Дози діючих речовин у комбінованих препаратах такі ж, як і у їх монопрепаратах. Виключенням є глібOMET, де доза метформіну знижена до 400 мг. Препарат глюкованс (глібенкламід / метформін) представлений двома дозованими лікарськими формами по 2,5/500 та 5/500 мг та препарат авандамет (роzigлітазон / метформін) також існує у двох дозах по 2/500 та 4/1000 мг.

Однак, лікування даними препаратами не вирішує проблеми МС в цілому, адже їх застосування можливе лише за умов розвитку ЦД 2 типу. Дози діючих речовин у них такі ж, як і за умов роздільної терапії, що зберігає їх побічні ефекти. Також вказані комбіновані препарати не показані для профілактики МС, що є важливим фактором у попередженні його розвитку.

До негативних сторін існуючих комбінованих препаратів слід також віднести відсутність у їх механізмах дії позитивного впливу на відновлення або збереження фізіологічної активності панкреатичних β -клітин, а також недостатній спектр терапевтичної дії, що примушує додатково застосовувати гіполіпідемічні, антигіпертензивні та засоби для зменшення маси тіла.

Слід також зазначити, що серед виробників комбінованих антидіабетичних препаратів відсутні вітчизняні фармацевтичні компанії, тому розробка та стандартизація нових комбінованих препаратів для лікування проявів МС є пріоритетним напрямком роботи вітчизняних науковців. Не менш важливим у їх розробці є використання вітчизняних оригінальних субстанцій, наприклад таких як діакамф.

Висновки до 1 розділу

1. На основі вивчення та аналізу даних літературних джерел по етіології, патогенезу та принципів лікування ЦД визначено, що проблема зазначеного патологічного стану є актуальною, захворюваність населення СД, в тому числі в Україні, має тенденцію до зростання і за даними ВООЗ набуває епідеміологічного характеру.

2. Лікування хворих повинно бути комплексним, тривалим і включати в себе систему заходів, що охоплюють різні сфери повсякденного життя. В основі цієї системи лежать: застосування цукрознижуючих препаратів, профілактичні заходи, дієтичне харчування.

3. За даними літератури наведено порівняльну характеристика асортименту цукрознижуючих препаратів.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА)

Завданням розробки нового лікарського засобу є теоретичне обґрунтування наукового дослідження з метою підбору діючих, допоміжних речовин і оптимальної технології приготування препарату. План експерименту має наступну структуру:

- визначення діючих речовин препарату
- вивчення технологічних і фізико-хімічних властивостей діючих речовин
- підбір допоміжних речовин для оптимального складу лікарського препарату;
- визначення основних показників контролю якості таблеток;

Етапом дипломної роботи стало вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей діючих речовин, а також їх суміші дозволили нам підібрати технологічні прийоми виготовлення лікарського засобу. Підбір допоміжних сумішей, а також умови виготовлення препарату сприяли отриманню стабільної ЛФ з відповідною ефективністю.

Проведення досліджень відповідно до розробленого плану дозволили отримати новий лікарський засіб з гіпоглікемічної активністю у вигляді таблеток.

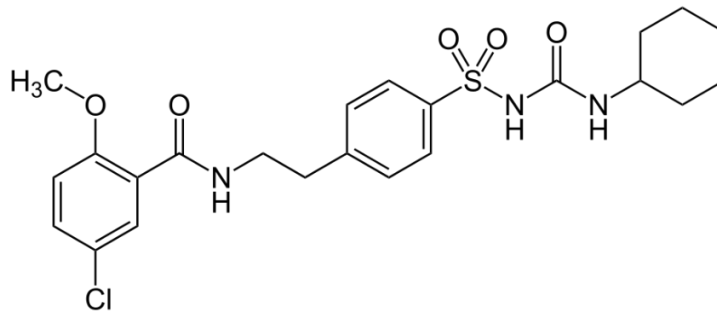
2.1 Об'єкти досліджень

В результаті об'єктів наших досліджень були обрані лікарські речовини глібенкламід, і оригінальне вітчизняна лікарська речовина діакамфу.

2.1.1 Діючі речовини

Одним з основних діючою речовиною розробленого протидіабетичного препарату у вигляді таблеток є субстанція вчених НФаУ (проф. Черних В.П., проф. Мерзлікін С.І.) діакамфу.

Глібенкламід ($C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$) - представник другого покоління похіднихсульфонілсечовини, один з найпопулярніших і вивчених цукрознижувальних препаратів, 1969 року народження широко застосовується в багатьох країнах світу як надійне і перевірений засіб терапії СД II типу при неефективності заходів щодо зміни способу життя.



Основний механізм дії глібенкламіду, як і інших представників препаратів сульфонілсечовини, добре вивчений на молекулярно-рецепторном рівні. Глібенкламід блокує АТФ-залежні калієві канали (K^+ -АТФ-канали), що локалізуються на плазматичній мембрані β -клітин підшлункової залози. Неоднакова афінність препаратів сульфонілсечовини до рецепторів β -клітин обумовлює їх різну цукрознижувальну активність. Глібенкламід має найвищий спорідненості з рецепторами сульфонілсечовини на β -клітинах і найбільш вираженим сахароснижуючим ефектом серед препаратів сульфонілсечовини.

Ефект стимуляції секреції інсуліну безпосередньо залежить від прийнятої дози глібенкламіду і проявляється як в умовах гіперглікемії, так і при нормоглікемії або гіпоглікемії.

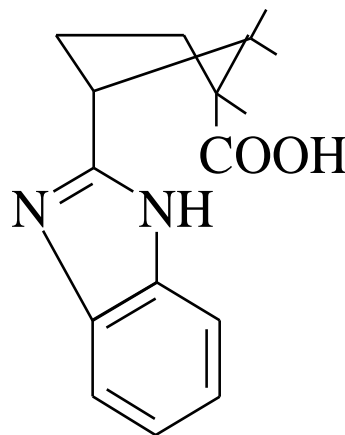
Вся препарати групи сульфонілсечовини в тій чи іншій мірі надають периферичні, внепанкреатіческім ефекти, які полягають у підвищенні чутливості

периферичних тканин, в першу чергу м'язової і жирової, до дії інсуліну і поліпшення засвоєння клітинами глюкози.

Глібенкламід - затребуваний лікарський препарат, розробка для нього пролонгованої лікарської форми у вигляді таблеток здатна розширити вибір лікарських форм, що важливо для хворих на ЦД і забезпечити регульоване вивільнення глібенкламіда і комфортність застосування, що є одним із важливих завдань створення лікарських форм з регульованим вивільненням, що особливо значимо для лікування таких серйозних захворювань як СД.

Результати досліджень є експериментальним обґрунтуванням для розробки готової лікарської форми глібенкламіду пролонгованої дії.

Діакамфу - (\pm) -ціс-3 (2'-бензімідазолу) -1,2,2-триметилціклопентан-карбонова кислота (АНД, розроблений і затверджений НФаУ, ДП «Завод хімреактивів» НТК «Монокрістал», серія № 030201) [22 , 36]:



Діакамфу містить не менше 98,5% (\pm) -ціс-3 (2'-бензімідазолу) -1,2,2-триметилціклопентанкарбоновою кислоти, в перерахунку на суху речовину.

Діакамфу являє собою білий або майже білого кольору кристалічний порошок. Температура плавлення близько 255 0С. Добре розчинний в 96% етанолі в співвідношенні (1:17), мало розчинний в хлороформі і практично не розчинний у воді.

2.1.2 Допоміжні речовини

При розробці оптимального складу і технології одержання лікарського засобу необхідно використовувати допоміжні речовини [6, 7].

Лактоза - білий або майже білий кристалічний порошок без запаху, слабо солодкого смаку. Легко, але повільно розчинний у воді, практично нерозчинний в спирті, хлороформі і ефірі [42].

МКЦ - білий або майже білий порошок або гранули, практично нерозчинний у воді, етанолі, толуолі [42].

Вода очищена (ДФУ I вид., С. 307) - безбарвна прозора рідина без по-паху і смаку, рН від 5,0 до 7,0 [41].

Полівінілпіролідон - пластівці жовтувато-білого або білого кольору; гігроскопичен; легко розчинний у 96% спирті, воді та метанолі, мало розчинний в ацетоні [42].

Стеарат кальцію - без смаку і запаху білий порошок, мало розчинний в органічних розчинниках і спирті, практично нерозчинний у воді, розчинний в оліях [42].

Аеросил - аморфний, білий, індиферентний порошок, непористий, розпорошується, не розчиняється у кислотах, воді і розведених лугах [42].

Кроскармелоза натрій - сірувато-білий або білий порошок, практично нерозчинний у спирті, толуолі і воді [42].

Використані в роботі розчинники, реактиви і розчини відповідали вимогами ДФУ [41].

При виборі допоміжних речовин слід орієнтуватися на їх роль в складі лікарського засобу і прогнозований виробничий процес. При їх виборі також необхідно звернути увагу на те, що деякі допоміжні речовини можуть виконувати і функцію активних речовин [31].

Допоміжні речовини контактують з органами і тканинами організму, тому до них пред'являються такі вимоги:

- відповідність медичним призначенням лікарського засобу (забезпечувати прояв його відповідного фармакологічної дії);
- використовувані кількості повинні бути біологічно нешкідливі і біосумісні з тканинами організму, а також не повинні надавати алергізуючих і токсичної дії;
- повинні надавати лікарській формі необхідні властивості, і, таким чином, забезпечувати біодоступність;
- не повинні негативно впливати на органолептичні властивості лікарських препаратів: смак, запах, колір і ін;
- відсутність хімічного і фізико-хімічної взаємодії з лікарськими речовинами, пакувальними засобами, а також матеріалом технологічного устаткування в процесі виробництва і зберігання лікарських препаратів;
- відповідність вимогам гранично допустимої мікробної контамінації в залежності від ступеня чистоти кінцевого продукту;
- економічна доступність [31].

Допоміжні речовини в ідеальних умовах повинні проявляти фармакодинамічно індиферентність. Однак наукові дані вказують на те, що допоміжні речовини беруть активну участь в фармакодинаміке лікарських препаратів. У деяких лікарських формах вони становлять понад 90% обсягу і регулюють всі основні властивості, в тому числі повноту і швидкість всмоктування діючих речовин. У зв'язку з цим, вимоги до їх якості повинні бути не нижче, ніж до якості активних інгредієнтів [31].

Відомо, що лікарська терапія нерозривно пов'язана з питанням вибору раціональної форми, в якій лікарська речовина або комплекс речовин повинні проявляти лікувальний (або профілактичний) ефект [31]. Очевидно, що одночасно

з розширенням і зміною номенклатури активних фармацевтичних інгредієнтів і вдосконаленням методів лікування розширився спектр лікарських форм і їх технологія.

Лікарська форма - це матеріальна форма прояву єдності діючих та допоміжних речовин і відповідних технологічних операцій [31]. Біофармація, обґрунтувавши наукове трактування лікарської форми, вимагає ретельного дослідження відповідності зазначених компонентів (діючі та допоміжні речовини, методи приготування) в лікарській формі для забезпечення оптимального дії препарату, іншими словами, отримання найбільш раціональних лікарських форм.

Вибір лікарської форми (таблеток) для розроблюваного лікарського препарату ґрунтувався на даних літературних джерел. По-перше, дана фармацевтична форма має ряд технологічних і біофармацевтичних переваг, а подруге, у зв'язку з високою токсичністю використання таблеток в оболонці дасть можливість отримати якісний лікарський препарат, який збереже фармакологічну активність протягом усього терміну придатності [6, 7, 19].

Висновки до 2 розділу

1. Наведено властивості основних діючих (видів ЛРС) та допоміжних речовин, які були використані при розробці лікарського засобу у формі таблеток.
2. Визначено необхідні методи досліджень і умови проведення фармако-технологічних та фізико-хімічних досліджень; описані методи статистичного аналізу, які дозволяють об'єктивно оцінювати якість розробленого препарату і науково обґрунтувати склад і технологію таблеток основі діакамфа та глібенкламіду.

РОЗДІЛ 3

ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ АНТИДІАБЕТИЧНОГО ЗАСОБУ

3.1. Визначення фізико-хімічних і фармако-технологічних параметрів порошків діючих речовин

Пероральне застосування лікарських засобів не пов'язаний для людини з больовими відчуттями.

Для розробки оптимального складу препарату стало необхідним дослідження фізико-хімічних і технологічних властивостей певних субстанцій, які вивчалися за методиками, наведеними в розділі 2.

Кристаліграфічні характеристики порошків визначають розмір і форму кристалів порошків, в свою чергу впливає на об'ємні властивості і плинність субстанцій [9]. Дослідження проводилися за допомогою мікроскопа «біолампами» при збільшенні в 100 разів. На малюнках 3.1 і 3.2 наведені зразки діючих речовин, діакамфу та метформіну відповідно.

3.2. Методи оцінки фізико-хімічних і технологічних характеристик діючих та допоміжних речовин

З метою теоретичного обґрунтування складу і технології таблеток нами були вивчені основні фізико-хімічні і технологічні властивості зразків субстанції [6, 7]. Ці властивості взаємопов'язані і певним чином можуть впливати на процес отримання якісних таблеток з необхідним терапевтичним ефектом.

Фізико-хімічного і фармако-технологічного дослідження піддавалися субстанція - порошок глібенкламід та діакамфу.

Вирішальне значення для вибору схеми виробництва таблеток мають такі технологічні властивості порошків, як:

- фракційний склад;
- сипкість;

- насипний об'єм;
- обсяг після усадки;
- здатність до усадки;
- Насипна щільність;
- щільність після усадки;
- вологовміст;
- вологопоглинання [37, 40].

Одним з найбільш інформативних методів дослідження порошкоподібної субстанції є мікроскопічне дослідження.

Сучасні методи мікроскопічного дослідження дають можливість ідентифікувати кристалічна або аморфний стан порошків, прогнозувати механізм взаємодії частинок і структуроутворення в дисперсійних системах [48].

Кристаліграфічні властивості порошків визначали згідно ДФУ, вид. 1, дод. 2, п. 2.9.37, С. 175-177, з урахуванням методики, розробленої в ДП «ДНЦЛЗ» [27], за допомогою оптичної кристаліграфії і мікрофотографування з використанням лабораторного мікроскопа «Konus-Academy» при збільшенні окуляра в 40-60 разів, оснащеного камерою. Обробка фотографій здійснювалася в програмі Score Photo. Характеризували форму і поверхню частинок, а також середній лінійний розмір домінуючих фракцій. Мікроскопія дала можливість також диференціювати кристали за характером поверхні.

Дисперсність порошків оцінювали за сукупністю двох характеристик: середній лінійний розмір кристалів і фракційний склад досліджуваного порошку.

Насипна (об'ємна) щільність - це маса одиниці об'єму вільно-насипаного порошку і залежить від щільності речовини, форми і розміру часток, їх укладання. Дозування таблеткових мас в таблетпресах машинах здійснюється за обсягом, тому важливо знати насипну масу, від якої залежить вибір та маса таблетки.

Насипну (об'ємну) щільність порошку визначали на пристрої для вібраційного ущільнення порошків RT-TD фірми PHARMA TEST (Німеччина) згідно ДФУ, 1 вид., Доп. 3, п. 2.9.34, С. 53-56 [28].

При таблетуванні одним з визначальних технологічних властивостей є сипучість і здатність до компактного формуванню під тиском, що визначає точність наповнення таблеток пресу вмістом [7, 9, 10, 12, 15].

Сипучість характеризує здатність матеріалу висипатися з ємкості (воронки) під силою власної ваги в заданих умовах. Сипучість порошків є комплексною характеристикою, обумовленою дисперсністю і формою частинок, вологістю мас, гранулометричним складом, коефіцієнтом межчастичного і зовнішнього тертя, насипною щільністю [7, 10].

Визначення сипучості порошку проводили на віброустройства для зняття характеристик сипучих матеріалів ВП-12А (МЗТО, Україна) згідно ДФУ, вид. 1, дод. 3, п. 2.9.36, С. 56-60 [28].

Непрямої характеристикою сипучості є кут природного укосу. При висипанні порошкоподібного матеріалу з воронки на горизонтальну площину він розсипається, набуваючи вигляду конусоподібної гірки. Кут між твірною і підставою цієї гірки і називається кутом природного укосу. Величина кута природного укосу, виражена в градусах, може бути визначена за допомогою кутоміра, обчислена по висоті гірки і радіусу її заснування або виміряна тим же приладом, що і сипучість. Чим менше кут укосу, тим вище сипкість.

Остаточні висновки за показниками сипучості і кута природного укосу проводять виходячи з п'яти повторних вимірювань.

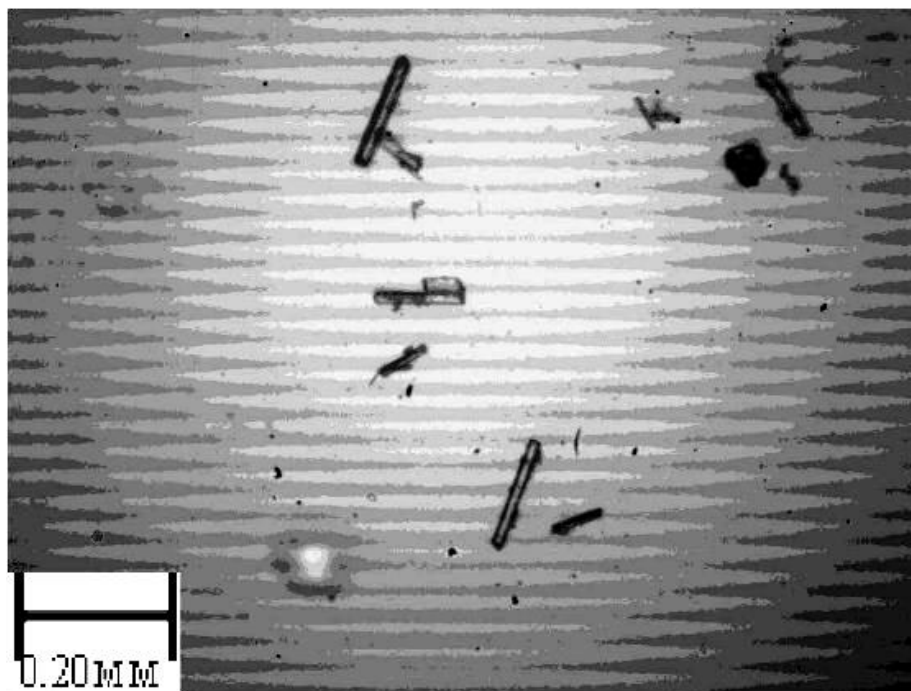


Рис.3.1 Вид часток глібенкламіду

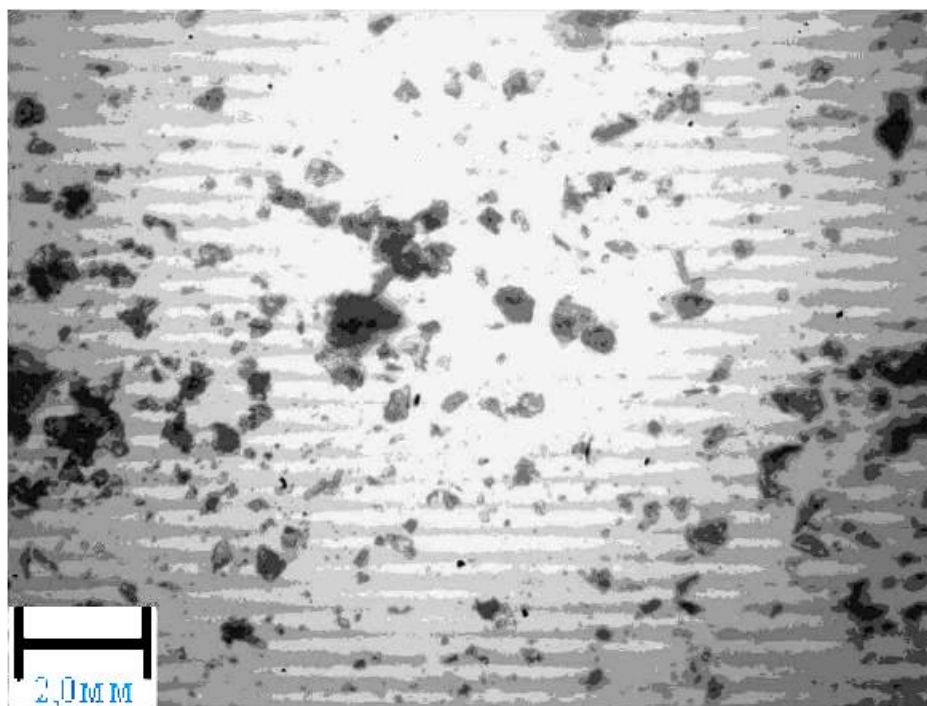


Рис.3.1 Вид часток діакамфа

Результати проведених досліджень показали, субстанція діакамфу - являє собою полідисперсний кристалічний порошок з частинками анізодіаметричної форми. Поверхня кристалів слабо шорстка. Лінійні розміри частинок порошку мають розбіжність від 0,02 до 0,20 мм.

Субстанція глібенкламідум також полідисперсний порошок кристалічної структури, частки якого мають ізодіаметричну форму. Поверхня кристалів трохи шорстка, близька до гладкою. Така форма і розміри кристалів дає можливість припустити, що речовина буде мати поганий плинність. Лінійні розміри частинок порошку мають розбіжність від 0,04 до 0,75 мм.

Від форми і розміру часток порошоків залежить їх фракційний склад, тому наступним етапом було вивчення фракційного складу субстанцій [9]. Для оцінки фракційного складу використовували ситовий аналіз відповідно до вимог ДФУ 1 видання. Отримані результати наведені в таблиці 3.1

Таблиця 3.1

Фракційний склад порошків

Назва субстанції	№ сита	Маса, г
Глібенкломід	1400	0
	355	2±0,1
	180	6±0,1
	125	89±0,5
	90	2,5±0,1
	Приемник	0,5±0,02
Діакамф	1400	0
	355	0
	180	2±0,1
	125	96±0,5
	90	1,5±0,1
	Приемник	0,5±0,02

Прмітка: n = 5, P = 95%

Наведені дані свідчать, що в фракційному складі порошків як метформіну, так і діакамфу переважають фракції з розміром частинок від 0,125 до 0,180 мм, що свідчить про те, що ці субстанції відносяться до дрібних порошків.

Значення вмісту вологи та кінетики вологопоглинання порошків впливає на їх фізичну і хімічну стабільність, а також на технологічну поведінку при виготовленні препарату. Визначення кінетики вологопоглинання субстанцій проводили при різній відносній вологості повітря за методикою, наведеною в розділі 2. Для дослідження брали наважку порошків в кількості 100 г і досліджували приріст їх ваги при 45%, 75% і 100% відносній вологості повітря протягом 8 годин.

Результати проведення визначення вмісту води порошків показали, що вміст води в метформіну становить $0,63 \pm 0,07\%$, а в діакамфу - $2,10 \pm 0,05\%$. Отримані дані з вологопоглинання порошків приведені на рис. 3.35-3.36.

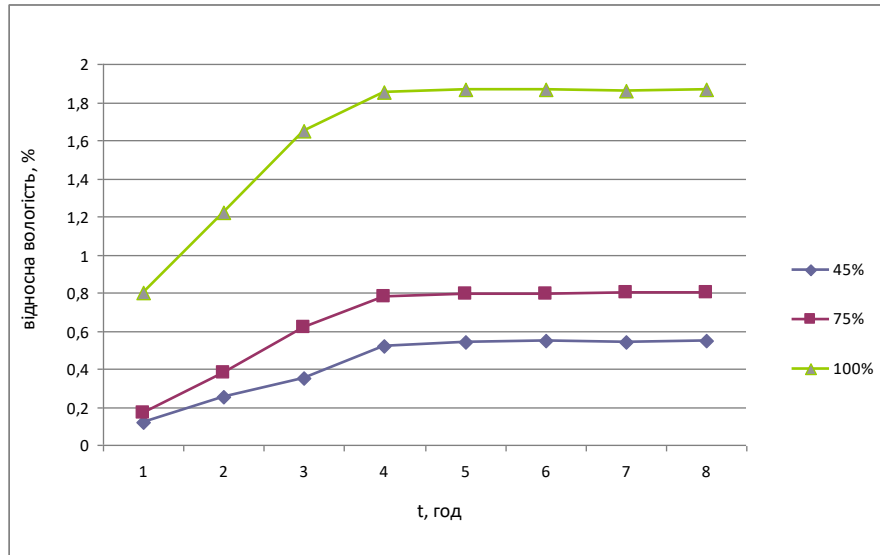


Рис 3.3 Динаміка вологопоглинання глібенкламіда при відносній вологості повітря 45, 75, 100%

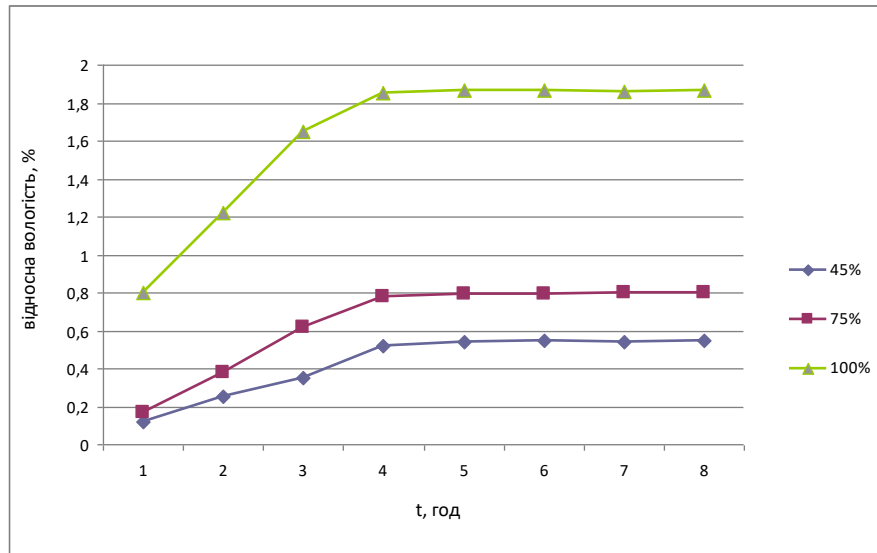


Рис. 3.4 Кінетика вологопоглинання діакамфу при відносній вологості повітря 45, 75, 100%

З отриманих даних видно, що метформін протягом години експерименту приріст вмісту води при 45% відносній вологості несуттєвий, з часом він змінюється і досягає максимуму (майже 0,5%) з 4:00, після чого залишається на

тому ж рівні. Подібна картина спостерігається і при 75% відносної вологості, але там результати дещо вище. При 100% відносної вологості повітря вже через годину метформин збільшує вміст води до 1%, а максимальний приріст води терміну експерименту доходить майже до 2%. За діакамфу, то можна зробити висновок, що він характеризується невеликими значеннями вологопоглинання (при 100% відносній вологості повітря максимальний приріст води майже не перевищує 0,5%, а при 75% і 50% вологості результати ще нижче).

Така поведінка порошоків може бути пояснено різною хімічною будовою субстанцій. Вода в них може бути гідратаційна і утримуватися на поверхні молекулярними силами, а може бути вода, що міститься слабкими водневими зв'язками. Це, безумовно, впливатиме на поведінку взаємодії порошоків з водою. До того ж при розробці складу і технології виготовлення лікарського засобу слід враховувати той факт, що готовий препарат теж матиме здатність до вологопоглинання. Розробку технології порошоків неможливо здійснити без таких важливих показників, як плинність, щільність, ущільненість і насипний об'єм [9].

Визначення плинності порошоків проводили використовуючи прилад ВП-12А з вібруючою лійкою. Нерухому воронку для даних досліджень використовувати неможливо через дрібнодисперсність досліджених субстанцій та їх погану плинність. До того ж в фармацевтичному виробництві устаткування, яке застосовується при виготовленні твердих лікарських форм, піддається вимушеній вібрації, і таким чином отримані результати будуть максимально корелювати з умовами виробничого процесу. Разом з показниками плинності ми визначали кут природного укосу, який характеризує рівновагу всіх сил, що діють на частинки порошку, і є косв характеристикою плинності. Отримані результати досліджень наведені в таблиці 3.1.

Плинність порошків діючих речовин

Речовина	Плинність, с/100г	угол укоса, градус
Глібенкламід	56,8±2,2	46±1
Діакамф	61,2±1,4	48±1

З таблиці видно, що субстанції мають низькі показники плинності, які можна пояснити дрібним розміром і формою кристалів порошків.

При виготовленні препарату в умовах виробництва на порошки діють вібраційні рухи обладнання, відображається на таких показниках, як насипна щільність, насипна щільність після усадки і ущільненість. Дослідження цих технологічних параметрів ми проводили за методиками, які наведені в розділі 2, результати наведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Технологічні властивості порошків

Вещество	Насыпная плотность, г / мл	Плотность после усадки, г / мл	уплотнённость, г / мл
Метформин	0,70±0,02	0,81±0,02	0,30±0,02
Диакамф	0,52±0,02	0,68±0,02	0,32±0,02

Примітка: n = 5, P = 95%

Аналізуючи отримані результати можна зробити висновок, що субстанції метформіну і діакамфу мають невеликий розмір, погану плинність, про що свідчать результати дослідження по плинності, кут природного укосу і результати щільності і ущільненості (дані ущільненості 0,30 і 0,32 г / мл знаходяться в межах 0,29 - 0,37, що характерно для субстанцій з поганою плинністю).

Після дослідження субстанцій метформіну і діакамфу ми провели визначення технологічних параметрів їх суміші. Дослідження суміші

проводились за методиками, які наведені в розділі 2, аналогічно досліджень окремих субстанцій. Результати представлені в таблиці 3.3.

3.3. Методи проведення мікробіологічних і фармакологічних досліджень

Згідно з діючими виданням Європейської, Британської та Української фармакопеї, при виробництві, упаковці, зберіганні та реалізації таблеток повинні бути застосовані відповідні заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відповідно до статті «Мікробіологічна чистота лікарських засобів», Категорія 3 А (ДФУ, п. 5.1 .4, N) [25, 28].

Вивчення мікробіологічної чистоти препарату проводили на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології НФаУ під рук. проф. Філімонової Н.І. згідно ДФУ 2.6.12, 2.6.13 (N) [25].

Для перевірки придатності методики використовували такі штами тест-мікроорганізмів: *B. cereus* ATCC 10702, *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 6538, *Ps. aeruginosa* ATCC 9027, *S. typhimurium* 144, *C. albicans* ATCC 885-653, *A. brasiliensis* ATCC 16404.

Фармакологічні методи дослідження. Експериментальні дослідження по вивченню цукрознижувальної дії і впливу таблетованої лікарської глібенкламиду та діакамфу на функціональну активність шлунково-кишкового тракту проводили в лабораторії морфо-функціональних досліджень при кафедрі біології, фізіології та анатомії людини НФаУ, яка сертифікована НААУ (атестат № 2Н502, 2006) і ЦНДЛ НФаУ, під рук. проф. Малоштан Л.М. Експерименти були проведені відповідно до вимог комісії з біоетики НФаУ та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для

експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) [18, 30, 37].
Методики наведені в розд. 5.

Статистична обробка результатів. Статистичну обробку результатів фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень проводили відповідно до загальноприйнятих методик, описаних в ДФУ вид. 1, дод. 1, п. 5.3 з використанням прикладних комп'ютерних програм STATISTIKA 8,0 і MS EXCEL 7,0 [26].

При виготовленні таблеток як правило застосовуються 2 основні методи обробки вихідних речовин: - пряме пресування - власне, пресування порошків без попередньої обробки; - гранулювання - цілеспрямоване укрупнення частинок вихідних речовин для додання їм необхідних технологічних властивостей. Гранулювання може бути сухим і вологим. Сухе гранулювання (компактування, брикетування), процес, в результаті якого, грануліруєміє речовини піддаються пресуванню, шляхом пропускання порошків через спеціальне обладнання, одержувані в результаті напівпродукти (брикети, пластинки) подрібнюються до гранул необхідного розміру. Перевагою такого методу є відсутність розчинника, що виключає стадію сушки. [42], [45]

З удосконаленням технологічного обладнання, що дозволяє більш якісно контролювати процес і появи ряду нових допоміжних речовин [11], [12], [14], відзначається значне збільшення застосування цього методу для отримання готових лікарських форм, так як він може бути застосовний до численних завдань - пресування неорганічних матеріалів і рослинних екстрактів, для отримання «звичайних» таблеток і таблеток з модифікованим вивільненням, а також, що актуально в даний час, може бути застосований для поліпшення розчинення активних фармацевтичних субстанцій [12,16].

Вологе гранулювання полягає в зволоженні вихідних порошків за допомогою зволожувача (зволожувач як правило, складається з дозволеного до застосування у фармацевтичній промисловості розчинника, який часто включає в себе спеціальні сполучні речовини), що призводить до укрупнення вихідних частинок, які потім піддають сушці і подрібнення до необхідного розміру гранул. Сам процес вологої грануляції в свою чергу можна розділити за апаратурним оформлення процесу як волога грануляція в високошвидкісному міксері або в псевдозрідженому (киплячому шарі) [11] [42]. Найбільш оптимальним вважається пряме пресування, оскільки такий процес дозволяє скоротити число стадій в порівнянні з іншими методами, що приводить до економії часу, ресурсів, площ, займаних устаткуванням. Також такі таблетки характеризуються, як правило, більш високою терапевтичною активністю, оскільки при розпаданні утворюються частинки, за своїми розмірами близькі до вихідних речовин. Однак застосування прямого пресування обмежена з огляду на те що більша частина вихідних порошків, застосовуваних в таблетуванні, не пристосована для прямого пресування, це може бути виправлено з появою сучасних допоміжних речовин, які покращують технологічні характеристики таблетіруемой суміші [22,41].

Також в останні роки все частіше знаходить застосування метод екструзії розплаву, який дозволяє домогтися як поліпшення технологічних параметрів оброблюваних матеріалів, [16], так і нерідко дозволяє домогтися поліпшення біодоступності активних фармацевтичних субстанцій (АФС), в тому числі і щодо АФС II класу по біофармацевтичній класифікації, до яких також відноситься і глібенкламід [38, 48].

Дуже широке застосування цей метод знайшов в технології модифікованого вивільнення, так як у багатьох випадках дозволяє досягти результатів, які не вдається отримати за допомогою інших методів.

Одним з альтернативних методів є технологія мікрокапсулювання полімером, здатним набухати, і сповільнювати вивільнення активної субстанції з мікрокапсули - один із способів створення пролонгованих форм. Як матеріал оболонки можуть використовуватися будь-які дозволені до застосування у фармацевтиці [18-33].

Набирають популярність методи, як одні з сучасних і перспективних, із застосуванням нанотехнологій, це дозволяє домогтися зменшення побічних ефектів і токсичності, але на даний момент, не до кінця зрозумілий вплив самих наночастинок на органи і клітини, що є обмеженням подібних методів і вимагає більш ретельного вивчення для забезпечення безпеки такого лікарського засобу [50].

Методи дослідження

Глібенкламід є дрібнокристалічним порошком білого кольору (або білого з кремовим відтінком), практично не розчиняється у воді, мало розчинний в спирті етиловому (96%). Розчинність глібенкламіда, який є слабкою кислотою, залежить від багатьох факторів, одними з найважливіших є рН і наявність у складі лікарського засобу, речовин, що поліпшують розчинність [27]. При цьому, збільшення температури надає негативний ефект на розчинність глібенкламіда, яка знижується зі збільшенням температури [11,33,38]. Таким чином довідкова розчинність глібенкламіда, що приводиться в різних джерелах, не відповідає реальній розчинності глібенкламіда при проведенні тесту розчинення, який згідно ГФ XII проводиться при температурі 37 ± 1 С. [14]

Розчинність глібенкламіда зростає з розведенням лужних розчинів, як показано в таблиці 2.2, де наведені деякі приблизні експериментальні значення розчинності глібенкламіда в різних розчинниках при температурі 25 ° С, отримані при проведенні дисертаційних досліджень. Дані результати були

отримані і використовувалися при підборі розчинника при розробці аналітичних методик визначення глібенкламида в готовій лікарській формі. Таблиця 2.2 приблизна експериментальна розчинність глібенкламида в різних розчинниках при 25С.

Розчинник	Розчинність глібенкламида
N- метилпіролідон	2 мг / мл
Ацетон	1,2 мг / мл
Фосфатне буфер (рН 6,8)	0,20 мг / мл
0,5 М розчин натрію гідроксиду	0,20 мг / мл
0,2 М розчин натрію гідроксиду	0,25 мг / мл
0,1 розчин натрію гідроксиду	0,40 мг / мл
0,05М розчин натрію гідроксиду	0,50 мг / мл
Етиловий спирт (96%)	0,30 мг / мл
Метиловий спирт	0,50 мг / мл
Метиленхлорид	0,70 мг / мл

За біофармацевтичної класифікації (BCS) глібенкламід належить до II класу, має малу розчинність і високою проникністю [43,70]. При цьому, як уже зазначалося вище має тенденцію до погіршення розчинності зі збільшенням температури, і згідно з експериментальними дослідженнями, при 37С розчинність глібенкламида приблизно в 4,7 разів нижче його розчинності при 25С. Що створює додаткові складності при розробці його лікарських форм [16, 17]. На малюнку 2.2 показана різниця в розчинності глібенкламида в воді щодо його положення по біофармацевтичної класифікації при різній температурі.

Як видно з малюнка 2.2 при розчинності глібенкламида при температурі 25 ° С, для розчинення 5 мг дозування потрібно близько 160 мл розчинника (вода), однак, зі збільшенням температури до 37С, об'єм розчинника збільшується до 750 мл на розчинення 5 мг глібенкламіду. Біодоступність немікронізованого глібенкламида залежить від прийому їжі. Так, біодоступність глібенкламіду знижується при прийомі жирної їжі і навпаки, підвищується при прийомі їжі, багатой карбогідратами. Мікронізований глібенкламід менш чутливий до ефектів прийому їжі. Дія розвивається через 2 год після прийому, досягає максимуму через 7-8ч і триває 8-12ч (для мікронізованих форм до 24 год).

Швидко і практично повністю абсорбується з шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Максимальна концентрація в плазмі крові після одноразового прийому досягається через 1-2 год. Практично не проникає через плацентарний бар'єр. Канцерогенні властивості - не виявлені (18 місячне вивчення на щурах з дозуванням до 300 мг / кг тіла в день. Дворічне вивчення канцерогенних властивостей на мишах).

Оцінка впливу типу наповнювача і полімеру на вивільнення глібенкламида з матричних таблеток

Планувалася оцінка отриманих таблеток також за показниками: зовнішній вигляд, міцність, стиранистість, пористість і межа міцності, але оскільки все експериментальні серії мали прийнятними показниками при будь-якій використаній комбінації обраних наповнювачів і полімерів для пролонгації, вони були виключені з дослідження Серії глібенкламида 1-12 (GL1-GL12) напрацьовані в рамках експериментального дизайну за визначенням найбільш раціонального складу (у всіх випадках використовувалася субстанція глібенкламида, подрібнена спільно з гідроксиетилцелюлозою).

Серії 13 та 14 (GL13, GL14) є відтворенням центральної точки експерименту для підтвердження відтворюваності.

Серії 15-17 (GL15-GL17) напрацьовані для обраного, найбільш ефективного складу для перевірки впливу розуміли субстанції глібенкламида на профіль вивільнення. Серія 15 (GL15) з неподрібнених субстанції. Серія 16 (GL16) з подрібненою субстанції. Серія 17 (GL17) з субстанції глібенкламида подрібненої спільно з гідроксиетилцелюлозою (3 варіанти з різними марками мікрокристаллической целюлози МКЦ 101 (GL17-1), МКЦ 102 (GL17-2), МКЦ 200 (GL17-3)).

Серії 18 та 19 (GL18, GL19) є відтворенням обраного серії GL17, (17-2 з МКЦ 102) для отримання результатів триразового відтворення остаточно обраного складу лікарської форми глібенкламіду 5 мг пролонгованої дії. У таблиці 3.2 зазначені основні варійовані параметри і результати розчинення у відповідних контрольних точках.

На першому етапі були сплановані послідовні експерименти (GL1-GL12) з комбінацією варійованих параметром і триразовим повторенням (GL12-GL14) центральної точки експерименту, для визначення збіжності результатів. Всі експериментальні зразки контролювалися в 2 точках, початкове розчинення (1 година) і кінцевий результат (кількість вивільненого глібенкламіда протягом 24 годин). Результатом даного етапу був відбір найбільш перспективних комбінацій для подальших досліджень і доопрацювання, у разі необхідності. За результатами даного етапу тільки одна комбінація -Співвідношення полімерів (ДЕЦ - ГПМЦ 1: 1) і наповнювачів - (розчинної-нерозчинного 3: 1) дала необхідні значення в обох точках контролю, даний результат був відтворений тричі, в результаті була підтверджена відповідність отриманих результатів і даний склад був взяти за основу для подальших досліджень.

Результати серії експериментів із зазначенням варійованих параметрів і отриманих результатів представлені в таблиці 3.2 Р: Н - співвідношення розчинного (Р) і нерозчинного (Н) наповнювачів, в дужках вказано їх співвідношення один до одного, також і для співвідношення пролонгують полімерів.

Як розчинної наповнювача використовувався лактозимоногідрат, як нерозчинного - мікрокристалічна целюлоза. Порядок проведення експериментів присвоюється системою в довільному, випадковому порядку для більшої об'єктивності отриманих результатів та побудови в цілому більш адекватної

моделі, мінімізуючи вплив експериментатора на набір експериментів.
Інтерпретація отриманих результатів

Для досягнення лінійного профілю вивільнення, вимогою до першої години було не більше 10% вивільнити субстанції, при цьому протягом 24 годин субстанція повинна була вивільнятися в кількості не менше 80%, що підтверджувало б можливість повного вивільнення субстанції глибенкламида з даної матриці. На даному етапі для більшої зручності використовувався пункт контролю о 24 годині, незважаючи на те, що для готової лікарської форми малося на увазі повне вивільнення (не менше 80%) субстанції глибенкламида з матричних таблеток.

Технологічна схема виробництва таблеток глибенкламида 5 мг, пролонгованої дії.

Тест розчинення Аналіз літературних даних показав, що USP 36 NF 31 містить 5 різних методик для визначення розчинення глибенкламида [167]. У НД на Манініл включена методика, яка не відповідає жодному з варіантів, запропонованих в USP 36 NF 31 [32]. Для первинної оцінки отриманого результату, використовувалася методика ВЕРХ, максимально наближена до методики по НД, адаптована до наявного обладнання. Надалі використовувався метод визначення за допомогою УФ-спектрофотометрії, в літературі описані способи контролю якості лікарської форми з використанням УФ спектрофотометрії, на підставі цих даних була розроблена методика визначення глибенкламида.

Як середовище розчинення використовувався фосфатний буфер з рН = 8, обсяг середовища розчинення 500 мл. У USP 36 NF 31 рекомендується використовувати обсяг середовища розчинення 900 мл для НЕ мікронизированной субстанції і 500 мл для мікронізуемой. Оскільки в якості

препарату порівняння використовувався Манініл 3,5, в якому використовується мікронізована субстанція, було вирішено використовувати для даного тесту такий же обсяг середовища розчинення, незважаючи на те що субстанція глібенкламида НЕ мікронізованими. Порядок проведення процедури описаний у відповідному розділі, результати представлені в таблиці 4.5. Побудова калібрувальних графіків. Для теста «Розчинення» для використання в якості методу аналізу УФ спектрофотометрії була побудована залежність поглинання УФ випромінювання розчином субстанції глібенкламида від концентрації. Як розчинник була використана система 0,05 М розчин натрію гідроксиду і фосфатний буфер (рН = 8,0). При підборі розчинника основним завданням було підібрати такий розчинник, щоб розчинити субстанцію глібенкламида в достатній концентрації і при цьому розчинник повинен бути, максимально близький до середовища розчинення. Розбавлені розчини лугу, (найкращі результати в розчиненні глібенкламида демонструє 0,05М розчин NaOH) використовували в поєднанні з буферним розчином для теста розчинення, як найбільш близький за складом розчинник до середовища розчинення, щоб мінімізувати похибка вимірювання. З огляду на обмеженою розчинності глібенкламида в даній системі калібровану криву будували в діапазоні 1-25 мкг / мл, що є достатнім, оскільки при проведенні тесту розчинення максимальна концентрація глібенкламиду в розчині не повинна перевищувати 10 мкг / мл.

Для тесту «кількісне визначення» і «однорідність дозування» Розчинники, використані при тесті «розчинення» в даному випадку не використали, оскільки водні системи також розчиняють і високомолекулярні полімери, що входять до складу таблетки і тим самим збільшують похибка вимірювань і створюють додаткові складності з фільтрацією, оскільки значно зростає в'язкість таких розчинів, також як уже було зазначено, розчинність глібенкламида в водних

системах обмежена і не дозволяє отримати розчини з концентрацією, достатньою для отримання необхідної величини абсорбції, при цьому по можливості не розчиняти допоміжні речовини і при цьому бути оптично прозорим в досліджуваному діапазоні довжин хвиль.

Були проведені практичні дослідження по розчинності глібенкламида (таблиця 2.2, стор 38), найкращими розчинниками з точки зору розчинності глібенкламида є N-метилпіролідон і ацетон, але на увазі оптичної непрозорості в необхідному діапазоні УФ випромінювання їх використання не представляється можливим.

Таким чином, найкращими розчинниками, що задовольняють всім висунутим вимогам для проведення тесту «кількісне визначення» і «однорідність дозування» були обрані метиленхлорид і метанол, але з причини високої летючості метиленхлорида, остаточний вибір був зроблений на користь метанолу.

На малюнках 4.1 і 4.2 представлені графіки залежності оптичної щільності субстанції глібенкламида в системі 0,05М NaOH / Фосфатне буфер з концентрацією 1-25 мкг / мг і в метанолі в діапазоні концентрацій 2-100 мкг / мл відповідно.

Субстанція глібенкламізда в системі NaOH / фосфатний буфер 2,0 - 1,8 - 1,6 - 1,4 - 1 мкг / мл 2мкг / мл Ч. 5 мкг / мл \ 10 мкг / мл 1,0 -. \ 15 мкг / мл Ч \ 20 мкг / мл 0,8 - \ \ 25 мкг / мл 0,6 - 0,4 - 0,2 -0,0 -2 зг- 0 230 250 270 290 310 330 350 Довжина хвилі А, нм Рис4.1 спектр поглинання глібенкламида в системі NaOH / Фосфатне буфер Рис. 4.2. Спектр поглинання глібенкламида в метанолі На графіку (рис 4.2) присутні 3 максимуму поглинання -229 нм, 300 нм і слабовиражений максимум при 275 нм. При цьому при довжині хвилі 229 нм лінійність дотримується до концентрації 50 мкг / мл. При великих концентраціях оптична щільність не підкоряється закону Ламберта-Бугера 101.

Бера і не може бути використана. При цьому на кривих поглинання розчину таблеток глибенкламида, а також на спектрі в розчині NaOH / Фосфатне буфер пік на 229 нм відсутній. На малюнку 4.3 представлений графік оптичної щільності розчину таблеток глибенкламида в відповідних точках розчинення: 1,2,4,8,12, і 24 години.

Для ідентифікації неявно виражених піків застосовується в тому числі похідна спектрофотометрія, яка дозволяє ідентифікувати приховані і неявно виражені піки. Максимальний порядок похідної, який можна отримати для спектра визначається можливостями приладу, сучасні спектрофотометри комплектуються програмним забезпеченням, здатним проводити обчислення до похідної 9 порядку. Однак на практиці таке використовується рідко, оскільки одним з негативних ефектів диференціювання є виникнення побічних піків, так званих сателітів, кількість яких зростає пропорційно ступеня диференціювання і ускладнює ідентифікацію цільового піку.

Висновки до 3 розділу.

1. Визначено загальну методологію досліджень по розробці комбінованого лікарського засобу на основі діакамфу та глібенкламід.
2. Провели фізико-хімічні, фармако-технологічні, дослідження субстанцій.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. На основі вивчення та аналізу даних літературних джерел по етіології, патогенезу та принципів лікування ЦД визначено, що проблема зазначеного патологічного стану є актуальною, захворюваність населення СД, в тому числі в Україні, має тенденцію до зростання і за даними ВООЗ набуває епідеміологічного характеру.

2. Лікування хворих повинно бути комплексним, тривалим і включати в себе систему заходів, що охоплюють різні сфери повсякденного життя. В основі цієї системи лежать: застосування цукрознижуючих препаратів, профілактичні заходи, дієтичне харчування.

3. За даними літератури наведено порівняльну характеристика асортименту цукрознижуючих препаратів.

4. Наведено властивості основних діючих (видів ЛРС) та допоміжних речовин, які були використані при розробці лікарського засобу у формі таблеток.

5. Визначено необхідні методи досліджень і умови проведення фармако-технологічних та фізико-хімічних досліджень; описані методи статистичного аналізу, які дозволяють об'єктивно оцінювати якість розробленого препарату і науково обґрунтувати склад і технологію таблеток на основі діакамфа та глібенкламід.

6. Визначено загальну методологію досліджень по розробці комбінованого лікарського засобу на основі діакамфу та глібенкламід.

7. Провели фізико-хімічні, фармако-технологічні, дослідження субстанцій.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Асатов, С. И. Совершенствование технологии получения таблеток папаверина гидрохлорида на основе микрокристаллической целлюлозы / С. И. Асатов, А. М. Усубаев, Х. М. Камилов // Химико-фармац. журнал. – 2001. – №10. – С. 34 – 35.
2. Балаболкин М. И. Роль инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета типа 2 / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова // Тер. архив. – 2004. – № 10 – С. 54–58.
3. Браткович, С. Т. Визначення впливу ступеня подрібнення на швидкість вивільнення і біологічну доступність амінофіліну / С. Т. Браткович, Н. Д. Кривчинський // Фармац. журн. – 1991. – №1. – С. 55 – 58.
4. Вплив діакамфу на інсулінорезистентність у щурів з індукованими фруктозою проявами метаболічного синдрому / Т. В. Соколюк, Н. І. Горбенко, Д. Г. Подгайний та ін. // Укр. журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2008. – № 3. – С. 81-84.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
6. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм. – Львів: Львів. держ. мед. універ., 1996. – 88 с.
7. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: посібник / Ф. Жогло, В. Возняк, В. Попович та ін. – Львів: Видео «Центр Європи», 1996. – С. 82 – 83.
8. Зимин Ю. В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х / Ю. В. Зимин // Кардиология. – 1998. – № 6. – С. 71-81.
9. Искрицкий, Г. В. Изучение линейных размеров и формы частиц порошков / Г. В. Искрицкий, Н. А. Бугрим, Р. М. Сафиулин // Фармация. – 1977. – №5. – С. 16 – 19.

10. Использование нового гипогликемизирующего средства диакамфа в комплексном лечении больных ИНЗСД / А. И. Щербак, С. И. Мерзликин, П. Н. Боднар и др. // Человек и лекарство: Тез. докл. IV Рос. конгр. – Москва, 1997. – С. 19.
11. Інформація надана ВАТ «Фармак» та представництвом «Польфа-Кутно». Метаболічний синдром Х // Український медичний часопис. – VII/VIII 2001. – № 4 (24). – С. 93-96.
12. Кармалита Е. Е. Потребление гипогликемизирующих препаратов в Украине (анализ рынка аптечных продаж) / Е. Е. Кармалита // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 2 (58). – С. 60-65.
13. Компендиум 2008 – лекарственные препараты / Под. ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2008. – 1920 с.
14. Корнеева О. Н. Неалкогольный стеатогепатит при метаболическом синдроме / О. Н. Корнеева, О. М. Драпкина, Ч. С. Павлов и др. // Гастроэнтерология. – 2007. – № 2. – С. 18-21.
15. Либерман И. С. Метаболический синдром в свете эволюционно-генетических закономерностей / И. С. Либерман // Рос. кардиол. журн. – 2002. – № 1. – С. 85-89.
16. Липсон В. В. Современные направления поиска пероральных антидиабетических средств / В. В. Липсон // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2003. – Т.1., вип. 1-2. – С. 59-70.
17. Мартюшова, В. М. Вплив полівінілпіролідону на вивільнення атенололу з модельних таблеток // Фармац. журнал. – 2002. – №6. – С. 51 – 53.
18. Мерзлікін С. І. Експериментальне обґрунтування технологічних аспектів розробки таблеток діакамфу / С. І. Мерзлікін, П. Д. Пашнев // Фарм. журн. – 2002. – № 2. – С. 84-89.
19. Метаболический синдром: возможности применения метформина / А. Т. Шубина, И. Ю. Демидова, Н. А. Чернова и др. // РМЖ. – 2001. – № 9 (2). – С. 77–81.

20. Муравьева, Д. А. Фармакогнозия: Учебник / Д. А. Муравьева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1991. – 560 с.
21. Обґрунтування створення нового комбінованого антидіабетичного засобу для лікування проявів метаболічного синдрому за результатами клінічної апробації діакамфу / С. І. Мерзлікін, Д. Г. Подгайний, Т. В. Соколюк та ін. // Лекарства – человеку. Современные проблемы создания, исследования и апробации лекарственных средств: Материалы XXV Юбилейной конференции с международным участием (19 марта 2008 г.). – Х.: Изд-во НФаУ, 2008. – С. 324-328.
22. Оригінальний антидіабетичний засіб діакамф: клінічні дослідження ефективності у хворих на цукровий діабет типу II / С. І. Мерзлікін, В. В. Корпачов, І. О. Зуєва та ін. // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матер. VI Національного з'їзду фармацевтів України (28-30 вересня 2005 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2005. – С. 442.
23. Патогенетические и клинические аспекты сахарного диабета. – Режим доступа до журн. : <http://www.farmaco.ru/8.html>
24. Перспективи створення та розвитку твердих лікарських форм пролонгованої дії / Чуєшов В. І., Заболотний В. О., Супрун О. В. та ін. // Вісник фармації. – 1998. – №2 (18). – С. 58 – 64.
25. Полторац В. В. Сахароснижающий эффект таблеток диакамфа у животных с абсолютной и относительной инсулиновой недостаточностью / В. В. Полторац, С. И. Мерзликин, А. И. Гладких // Научно-практическая конференция. – Тез. докл. – Одесса, 1993. – С. 275-277.
26. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И. В. Воскобойникова, С. Б. Авакян, Т. А. Сокольская и др. // Химико-фармац. журнал. – 2005. – №1. – С. 22 – 29.

27. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: справочник. – М.: АстраФармСервис. – 2005. – 1536 с.
28. Старостина Е. Г. Диагностика и лечение неотложных состояний при сахарном диабете / Е. Г. Старостина // *Consilium medicum*. – 2004. – Т. 6. – № 9. – С. 37-43.
29. Технология и стандартизация лекарств: сб. науч. тр. / под ред. В. П. Георгиевского и Ф. А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.
30. Технологія ліків промислового виробництва / В.І. Чуешов, Л.М. Хохлова, О.О. Ляпунова та ін.; за ред. В. І. Чуешова. – Х., 2003.
31. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: в 2-х томах / И. М. Перцев, И. А. Зупанец, Л. Д. Шевченко и др. – Х.: Изд-во НФаУ, 1999. – Т. 1. – 463 с; Т. 2. – 442 с.
32. Цукрознижуюча дія діакамфу у тварин з цукровим діабетом гетерогенного генезу / В. В. Полторац, О. І. Гладких, С. І. Мерзлікін та ін. // *Вісник фармації*. – 1997. – № 1 (15). – С. 81-84.
33. Чувурин А. В. Оптимизация синтеза антидиабетических средств в ряду амидов янтарной, бензилянтарной кислот и их азагетероциклических производных : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. фарм. наук: шифр / А. В. Чувурин. – Х., 1992. – 48 с.
34. Combination treatment with metformin and glibenclamide versus single-drug therapies in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, comparative study / F. Tosi, M. Muggeo, E. Brun et al. // *Metabolism*. – 2003. – Vol. 52, № 7. – P. 862-867.
35. Diabetes mellitus 2 type with lacto acidosis and acute kidney insufficiency, caused by the suicide poisoning of metformin / Iwai Hiroshi, Ohno Yasuhiro, Itoh Hiroyuki et al. // *J. Jap. Diabet. Soc.* – 2004. – Vol. 47, № 6. – P. 439-445.
36. Diacamph a new compound for the protection of the absolute insulin insufficiency development / V. Poltorak, S. Merzlikin, A. Gladkikh et al. // *Horm. and Metabolic. Res. Abstr.* – 1995. – Suppl.1. – P. 182.

37. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: in 3 vol.: 2nd ed. / ed. by J. Swarbrick, J. C. Boylan. – New York: Marsel Dekker, Inc. – 2002.
38. European Pharmacopoeia. – 5th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2008. – 3086 p.
39. Herman L. S. Antihyperglycaemic efficacy, response prediction and dose–response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination / L. S. Herman, B. Schersten, A. Melander // *Diabetic Med.* – 1994. – Vol. 11. – P. 953–960.
40. Hirnsworth H. P. Insulin-sensitive and insulininsensitive types of diabetes mellitus / H. P. Hirnsworth, R. B. Kerr // *Gin. Sci.* – 1939. – Vol. 4. – P. 119–152.
41. Insulin resistance in essential hypertension / E. Ferrannini, G. Buzzigoli, R. Bonadonna et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 17. – P. 350–357.
42. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR (2002). «Metformin: an update» (PDF). *Ann Intern Med* 137 (1): 25–33.
43. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes / J. B. Brown, M. S. Pedula, J. Barzilay et al. // *Diabetes Care.* – 1998. – Vol. 21. – P. 1659-1663.
44. Lopez-Candales A. Metabolic syndrome X: a comprehensive review of the pathophysiology and recommended therapy / A. Lopez-Candales // *J. Med.* – 2001. – № 32. – P. 283-300.
45. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus / N. Stumvoll, N. Nurjhan, G. Perriello et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 550-554.
46. Metformin associated lactic acidosis in diabetic patients with acute renal failure. A critical analysis of its pathogenesis and prognosis / J. D. Lalau, C. Lacroix, B. De Cagny et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1994. – Vol. 9. – P. 126-129.
47. Poretsky L. Principles of Diabetes Mellitus 2nd / L. Poretsky. – New York : Springer, 2010. – P. 3–14

48. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middleaged men / H. M. Lakka, D. E. Laaksonen, T. A. Lakka et al. // JAMA. – 2002 – № 288. – P. 2709–2716.

49. The metabolic syndrome: concepts and controversy / W. Lewis, M. D. Johnson, S. Ruth et al. // Mayo. Clin. Proc. – 2006. – Vol. 81 (12). – P. 1615-1620.

50. Treatment of type 2 diabetes with a combination regimen of repaglinide plus pioglitazone / L. Jovanovic, D. Hassman, B. Gooch et al. // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2004. – № 63. – P. 127–134.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра аптечної технології ліків
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА
“ 30 ” вересня 2021 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Яни ГРЕЧКОСІЙ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка технології антидіабетичного засобу у вигляді таблеток», керівник кваліфікаційної роботи: Михайло МАРЧЕНКО, к.фарм.н., доцент, затверджений наказом НФаУ від “ 18 ” березня 2022 року № 103
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: Розробка технології антидіабетичного засобу у вигляді таблеток».
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): проаналізувати і узагальнити дані сучасних літературних джерел, що стосуються лікування СД; провести аналіз фармацевтичного ринку України і встановити доцільність створення комбінованого препарату для лікування відповідної патології; на основі проведеного комплексу фізико-хімічних і біофармацевтичних досліджень теоретично обґрунтувати та експериментально розробити раціональний склад таблеток цукрознижуючої дії; вивчити стабільність, умови і термін зберігання досліджуваних таблеток.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов’язкових креслень): таблиць 3 , рисунків 8 , схем 1

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Михайло МАРЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	5.10.2021	5.10.2021
2	Михайло МАРЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	9.11.2021	9.11.2021
3	Михайло МАРЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	8.12.2021	8.12.2021

7. Дата видачі завдання: «30» вересня 2021 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Аналіз літературних джерел	вересень–жовтень 2022 р	виконано
3	Проведення експериментальних досліджень	жовтень–листопад 2022 р	виконано
3	Аналіз одержаних результатів	листопад–січень 2022 р	виконано
4	Оформлення роботи	січень–березень 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Яна ГРЕЧКОСІЙ

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Михайло МАРЧЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 103
по Національному фармацевтичному університету

від 18 березня 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2022 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Гречкосій Яна Анатоліївна	Розробка технології антидіабетичного засобу у вигляді таблеток	Development of antidiabetic drug technology in the form of tablets	доц. Марченко М. В.	доц. Азаренко Ю. М.

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

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко

ВІДГУК

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

Яни ГРЕЧКОСІЙ

на тему: «Розробка технології антидіабетичного засобу у вигляді таблеток»

Актуальність теми. Кваліфікаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету і присвячена дослідженню таблеток цукрознижувальної дії.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Практична цінність роботи базується на вивченні фізико-хімічних, фармако-технологічних властивостях субстанцій для лікування цукрового діабету 2 типу, з метою організації промислового виробництва препарата в належних умовах з урахуванням оптимальних параметрів постадійної технологічній переробці сировини, напівпродуктів і отримання продукції необхідної якості.

Оцінка роботи. Експериментальна частина кваліфікаційна роботи виконана на сучасному науковому рівні. За обсягом та змістом представлена робота відповідає вимогам до кваліфікаційних робіт.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота виконана на необхідному рівні і може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії при Національному фармацевтичному університеті.

Науковий керівник

_____ Михайло МАРЧЕНКО

"12" квітня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Яни ГРЕЧКОСІЙ

на тему: «Розробка технології антидіабетичного засобу у вигляді таблеток»

Актуальність теми. Кваліфікаційна робота виконана на основі теоретичних положень і експериментальних досліджень по розробці та дослідженню складу таблеток цукрознижувальної дії.

Теоретичний рівень роботи. Здобувачем вищої освіти проведено огляд сучасних джерел літератури, що стосуються теоретичних аспектів розробки лікарських препаратів для лікування ЦД. Проведено аналіз фармацевтичного ринку України препаратів відповідних груп, встановлено доцільність створення таблеток для лікування відповідної патології.

Пропозиції автора з теми дослідження. Теоретично обґрунтовано й експериментально розроблені склад і технологія препарату у вигляді таблеток. Проведено їх фізико-хімічні та біофармацевтичні дослідження, вивчена стабільність в процесі зберігання.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Полягає в створенні комбінованих таблеток цукрознижуючої дії на основі субстанцій глибенкламида і діакамфа.

Недоліки роботи. За змістом роботи зустрічаються орфографічні помилки, технічні помилки.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Яни ГРЕЧКОСІЙ може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії.

Рецензент _____ доц. Юлія АЗАРЕНКО

" 18 " квітня 2022 р.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 8

« 27 » квітня 2022 року

м. Харків

онлайн-засідання кафедри

аптечної технології ліків _____

(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л.І.

Секретар: асистент кафедри Зуйкіна Є. В.

ПРИСУТНІ:

Богуцька О. Є., Зуйкіна С. С., Зуйкіна Є. В., Ковальова Т. М., Коноваленко І. С.,
Крюкова А. І., Марченко М. В., Семченко К. В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

СЛУХАЛИ: проф. Вишневську Л. І. – про представлення до захисту до
Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

ВИСТУПИЛИ: Здобувача вищої освіти групи Фс17(5,0д)-04 спеціальності 226
Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація Гречкосій Яну
Анатоліївну – з доповіддю на тему «Розробка технології антидіабетичного засобу
у вигляді таблеток» (науковий керівник, доц. Марченко М. В.)

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф. _____

(підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

асистент _____

Єлизавета ЗУЙКІНА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Яна ГРЕЧКОСІЙ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка технології антидіабетичного засобу у вигляді таблеток»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Вікторія КУЗНЄЦОВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Яна ГРЕЧКОСІЙ представила кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних та практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Михайло МАРЧЕНКО

“12” квітня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувач(ка) кафедри
аптечної технології ліків

_____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

“ 27 ” квітня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 07 » червня 2022 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Світлана ГАРНА/