

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

**фармацевтичний факультет
кафедра технологій фармацевтичних препаратів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ
ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДИХ ШВИДКОРОЗЧИННИХ
ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ»**

Виконала: здобувач вищої освіти Фс18(4,5з)–02б
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Анастасія ДОЛЖЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів
к.фарм. н., доцент Ніна НІКОЛАЙЧУК

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

АНОТАЦІЯ

В роботі наведено дослідження щодо аспектів розробки технології твердих швидкорозчинних лікарських форм. Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 43 сторінок, містить 6 таблиць, 3 рисунків, 60 джерел літератури.

Ключові слова: таблетки, компонент, гранулят, грануляція

ANNOTATION

The paper presents research on aspects of the development of technology for solid instant dosage forms. The work consists of the following parts: introduction, review of literature, selection of research methods, experimental part, general conclusions, list of used literary sources, total volume of work 43 pages, contains 6 tables, 3 figures, 60 literature sources.

Key words: tablets, component, granulate, granulation

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1.....	12
ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТВЕРДИХ ШВИДКОРОЗЧИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ.	12
1.1 Визначення твердих швидкорозчинних форм.	12
1.2 Склад і технологія отримання швидкорозчинних таблеток.....	12
1.3 Асортимент лікарської форми.	14
1.3.1 Асортимент швидкорозчинних таблеток зарубіжного виробництва.	15
1.3.2. Швидкорозчинні таблетки вітчизняного виробництва.	15
Висновки до розділу 1.....	16
РОЗДІЛ 2.....	18
ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАГАЛЬНИХ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ПРОЦЕСУ ГРАНУЛЮВАННЯ І ТАБЛЕТУВАННЯ ТВЕРДИХ ШВИДКОРОЗЧИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ.	18
2.1 Вивчення фізико–хімічних і технологічних характеристик до газоутворюючих систем.....	18
2.2 Способи приготування гранулятів та ефективність використання різних ВМС.	21
2.3 Залежність основних показників якості шипучих таблеток від технологічних параметрів грануляту.	24
2.4 Основні етапи розробки технології шипучих таблеток і гранул.	27
РОЗДІЛ 3.....	30
УДОСКОНАЛЕННЯ ТА РОЗРОБКА НОВИХ МЕТОДІВ ПРОЦЕСУ ВИГОТОВЛЕННЯ ТВЕРДИХ ШВИДКОРОЗЧИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ.	30

3.1 Розробка та дослідження шипучих таблеток дротаверину гідрохлориду.	30
3.2 Дослідження зі створення коригованих гастропротекторів і шипучих фітомінеральних комплексів.	32
3.3 Створення швидкорозчинних лікарських форм аміногліканів.	35
3.4 Створення коригованих лікувально профілактичних форм продуктів бджільництва.	37
Висновки до розділу 3.....	40
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ:	42
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	44

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ШП – шипучі таблетки

ЛФ – лікарська форма

ДР – допоміжні речовини

ШЛФ – швидкорозчинні лікарські форми

КЛ – кислота лимонна безводна

НГК – натрію гідрогенкарбонат

ВМС – високомолекулярні сполуки

ПФЕ — повний факторний експеримент

НД — нормативна документація

ТШХ — тонкошарова хроматографія

МКЦ — целюлоза мікрокристалічна

ГЛМ – гомогенат личинок матки

ВСТУП

Актуальність теми. Одним із першочергових важливих завдань сучасної фармацевтичної технології є створення лікарських форм (ЛФ), що сприяють прискоренню та поліпшенню біологічної доступності лікарських засобів. Це може бути досягнуто різними способами, серед яких можна виділити використання спеціальних допоміжних речовин (ДР) (газоутворюючих сумішей, супердезінтегрантів, комплексоутворювачів, солюбілізаторів) і технологічних прийомів (отримання твердих дисперсій, УЗ і кріомікронізація), що підвищують розчинність або диспергованість лікарських компонентів. Поміж групи швидкорозчинних лікарських форм особливе місце належить шипучим (газоутворюючим) препаратам. Їх використання дозволяє досягти швидкого настання терапевтичного ефекту, зниження побічних реакцій, підвищення загальної ефективності лікарських засобів. До переваг швидкорозчинних лікарських форм (ШЛФ) слід віднести також високу біологічну доступність, можливість суміщення взаємореагуючих компонентів та коригування неприємних органолептичних властивостей лікарських речовин.

Загальне зростання номенклатури ШЛФ, зареєстрованих в Україні, останнім часом спостерігалось в основному за рахунок імпорту. Це пов'язано з тим, що їх створення вимагає не тільки спеціальної технології та високотехнологічного обладнання, а й розробки єдиної методології виробництва. У той же час, в Україні з'явилися можливості вирішення зазначеної проблеми завдяки розвитку виробничої бази фармацевтичних заводів, розширення номенклатури допоміжних речовин. Однак в розширенні виробництва та номенклатури шипучих лікарських форм є ряд невирішених питань. Незважаючи на близькість за формою, шипучі таблетки та гранули значно відрізняються від традиційних за складом і сутністю технології, так як основними їх складовими є газоутворюючі компоненти. З огляду на це, найбільш актуальним питанням стає теоретичне обґрунтування та розробка практичних рекомендацій щодо вибору оптимального складу допоміжних

речовин, у тому числі газоутворюючих компонентів, антиадгезивних речовин, стабілізаторів, коригентів. Важливими аспектами, що вимагають теоретичного обґрунтування, є розробка способів забезпечення стабільності газоутворюючих сумішей, а також можливості введення лікарських речовин у лікарську форму в залежності від їх фізико–хімічних властивостей. Ці способи повинні відповідати головним вимогам: зберігати стабільність лікарських речовин, і, отже, їх терапевтичну активність. Рішення цих завдань дозволить розробити єдиний правильний методологічний підхід до технології шипучих лікарських форм, що сприяє розширенню номенклатури швидкорозчинних лікарських препаратів. В першу чергу, це стосується спазмолітичних, серцево–судинних, відхаркувальних, актопротекторів, що впливають на ЦНС, а також лікарських препаратів інших груп, фармакологічний ефект яких повинен бути найбільш швидким і повним. Істотно можуть розширити номенклатуру шипучих лікарських форм препарати на основі біологічно активних речовин рослин, сольові комплекси мінеральних вод та їх комплекси. Все це свідчить про те, що розроблена методологія створення швидкорозчинних лікарських засобів форм є актуальною проблемою фармацевтичної науки і практики. Її рішення дозволить впровадити у виробництво про сучасні високоефективні лікарські засоби, значно розширити їх номенклатуру, збагатити сучасне фармацевтичне виробництво новими технологіями та обладнанням.

Мета дослідження. Полягає в розробці методичних основ створення швидкорозчинних лікарських форм та парафармацевтичних засобів, що забезпечують оптимальні умови газоутворення, стабільності, розчинення, необхідний рівень коригування, використання цих підходів на моделях лікарських засобів з різними фізико–хімічними властивостями та впровадження у фармацевтичну практику.

Завдання дослідження. 1. Дослідити механізм і кінетику взаємодії сухих органічних кислот з карбонатами та гідрокарбонатами, лужних та лужноземельних металів в шипучих лікарських формах, виявити умови найбільшої стабільності цих сумішей.

2. Вивчити властивості газоутворюючих сумішей і запропонувати розрахунки їх оптимального складу в шипучих таблетках та гранулах, а також оптимальну технологію виробництва гранулятів.

3. З'ясувати вплив різних технологічних характеристик гранулятів на якість шипучих таблеток.

4. На основі методики дисперсійного аналізу розробити спосіб побудови єдиного узагальненого показника якості, при якому кілька найбільш значущих відгуків об'єднуються в єдину кількісну ознаку.

5. Обґрунтувати достовірну методику вибору коригентів для шипучих лікарських форм, засновану на розрахунку коефіцієнта конкордації.

6. На підставі виявлення загальних закономірностей вибору допоміжних речовин і технологічних прийомів, запропонувати загальну методологічну схему створення швидкорозчинних лікарських форм.

7. Реалізувати розроблені методологічні підходи на моделях швидкорозчинних гранул і таблеток з різними БАР: актопротекторами, сольовими комплексами мінеральних вод, фітомінеральними комплексами, спазмолітиками, аміногліканами, продуктами бджільництва.

Об'єкт дослідження. Тверді швидкорозчинні лікарські форми.

Предмет дослідження. Методологічні аспекти розробки технології виготовлення.

Методи дослідження. У роботі використовувалися лікарські та допоміжні речовини, що відповідають вимогам чинної нормативної документації.

Всі технологічні процеси здійснювали на лабораторному і технологічному обладнанні: просіявши на ручних ситах, сушку в лабораторних шафах, грануляцію на гранулятор. Необхідні реологічні, технологічні та структурно механічні характеристики порошків (фракційно–дисперсний склад, сипучість і кут природного укосу, насипну масу, міцність таблеток на радіальне стиснення, тиск пресування, силу і тиск виштовхування

) визначали за відомими методиками . Граничне напруження зсуву зволжених таблеткових мас визначали за допомогою конічного пластометра.

З метою вирішення поставлених завдань у роботі були використані органолептичні, фармако–технологічні (вологоміст, плинність, насипна густина до та після усадки), фармакопейні (однорідність маси, стиранність, стійкість до роздавлювання, розпадання), фізичні (кристалографія), фізико–хімічні (термогравіметричний і рентгеноструктурний аналіз, високоефективна рідинна і газова хроматографія), мікробіологічні, біологічні та математичні (статистична обробка результатів) методи досліджень.

Практичне значення отриманих результатів. В результаті досліджень розроблена єдина методологія створення швидкорозчинних лікарських форм, що включає два основоположних питання. Перше: розроблено концепцію створення стабільних газоутворюючих сумішей. Друге: розроблені принципи включення в зазначені суміші лікарських речовин з різними фізико–хімічними властивостями, а також вибору необхідних допоміжних речовин, що забезпечують комплексні вимоги газоутворення, розчинення, стабільності та відповідні смакові якості.

Для характеристики стабільності газоутворюючих сумішей вивчена кінетика втрати їх маси за рахунок виділення діоксиду вуглецю, в залежності від розміру частинок і використаних плівкоутворювачів. Визначено значення швидкості процесу та її константа.

Розроблено методи розрахунку оптимальної кількості газоутворюючих сумішей, для характеристик яких введені коефіцієнти газоутворення і газонасичення.

Встановлено оптимальні параметри процесу виробництва шипучих таблеток, що забезпечують відповідність пред'явленим до них специфічним вимогам: тиск пресування, склад та кількість антиадгезивних компонентів, а також умови виробництва (температура, вологість повітря).

Обґрунтований спосіб введення лікарських речовин в газоутворюючі суміші в залежності від їх фізико–хімічних властивостей і агрегатного стану (роздільний, спільний або комбінований способи грануляції).

Запропоновано методику оцінки органолептичних властивостей швидкорозчинних таблеток і гранул, достовірність якої заснована на визначенні коефіцієнта конкордації.

Вивчені технологічні характеристики газоутворюючих сумішей, на підставі яких за допомогою математичного планування експерименту отримані лінійне і неповне квадратичне рівняння регресії, що показують залежність технологічної якості шипучих таблеток від основних параметрів грануляту та дозволяють прогнозувати оптимальні значення приватних параметрів.

Проведені методологічні дослідження узагальнені у вигляді блок–схеми розробки технології шипучих таблеток і гранул.

Дослідження шипучих таблеток дротаверину гідрохлориду, що дозволяють підвищити швидкість настання спазмолітичного ефекту в два рази в порівнянні зі звичайними таблетками.

Використання сучасних допоміжних речовин і методів виробництва швидкорозчинних таблеток глюкозаміну гідрохлориду, що дозволив спростити технологічний процес, підвищити біологічну доступність і зменшити подразнюючий вплив на шлунок.

Розроблені методологічні підходи реалізовані при створенні нових видів швидкорозчинних таблетованих і гранульованих БАД: шипучих сольових комплексів мінеральних вод, шипучих фітомінеральних комплексів, продуктів бджільництва.

Апробація результатів дослідження і публікації (за наявності) – участь у конференції з написанням тез « III Всеукраїнська науково–практична конференція з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», 7–8 грудня 2022 рік, м. Харків

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури та доповнень. Зміст роботи викладено на 43 сторінках основного тексту і містить 6 таблиць і 3 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТВЕРДИХ ШВИДКОРОЗЧИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ.

1.1 Визначення твердих швидкорозчинних форм.

Шипучі таблетки (ШТ) – це непокрите таблетки, зазвичай містять кислотні речовини і карбонати або гідрокарбонати, які швидко реагують у воді один з одним з виділенням двоокису вуглецю. Вони призначені для розчинення або диспергування лікарського засобу у воді безпосередньо перед прийомом. Розчинні ШТ утворюють у воді прозорий розчин лікарських і допоміжних речовин, а диспергуючі – дрібнодисперсну суспензію. Виділення газу зазвичай потрібно, щоб прискорити диспергування і розчинення активних компонентів таблетки, а також надати розчину приємні органолептичні властивості «газованого напою». Перевагою лікарської форми ШТ є прийом лікарських субстанцій у вигляді розчину або в дрібнодисперсному стані, що забезпечує швидкість, повноту всмоктування і менше подразнюючу дію в порівнянні з таблетками для перорального прийому, а також зручність застосування, особливо в педіатричній і геріатричній практиці.

1.2 Склад і технологія отримання швидкорозчинних таблеток.

Кислотні речовини, що входять до складу шипучих таблеток в якості допоміжних речовин, являють собою, як правило, харчову карбонову кислоту (лимонну, винну, яблучну, фумарову, адипінову і бурштинову кислоти), а також ангідриди кислот, солі кислот – натрію дигідрофосфат, динатрію дигідропірофосфат, кислі цитрати і кислий сульфат натрію. Лужно–реагуючу частину композиції складають карбонати або гідрокарбонати лужного або лужно–земельного металу або їх суміші (гідрокарбонату і карбонату натрію або калію, карбонати кальцію і магнію, гліцин карбонат натрію, лізин карбонат натрію, аргінін карбонат натрію і ін.). Дія цієї лікарської форми, як правило, ґрунтується на реакції, в якій утворюється вуглекислий газ. Однак можуть бути використані реагенти, які виділяють кисень. В якості активних

субстанцій використовуються анальгетики–антипіретики (ацетилсаліцилова кислота, парацетамол, ібупрофен і інші), вітаміни, в першу чергу аскорбінова кислота, мінеральні комплекси, що містять кальцієві і магнієві солі і т. д. В шипучі композиції можуть входити речовини, коригуючі смак і запах «шипучого» напою: олії м'яти, анісу, евкалипту, гвоздики, чебрецю, цитрусових (лимона, апельсина, грейпфрута), кедра, мускатного горіха, шавлії. Як ароматизатори використовують також ванілін і фруктові есенції, в якості фарбників – харчові барвники, натуральний екстракт оболонки винограду, порошок червоного буряка, бета–каротин, кармін, куркуму і т.д. ШТ можуть містити звичайні для таблетування допоміжні речовини. Однак роль розпушуючих речовин часто виконує шипуча частина композиції. Відомі ковзаючі – тальк та стеарати, використовуються тільки в диспергуючих шипучих таблетках, тому що вони не розчиняються у воді, та не можуть бути використані в таблетках, призначених для отримання прозорого розчину. Як сполучні речовини використовують розчинні у воді полімери, наприклад, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, полівінілпіролідон низькомолекулярний, або цукру, хоча їх застосування обмежене через збільшення часу розчинення таблетки у воді. Співвідношення шипучої частини і активної речовини в шипучих таблетках може відрізнятись в залежності від призначення препарату. Так, наприклад, вітамінні та мінеральні препарати виготовляються у вигляді великих таблеток масою 3 – 4 г, де шипуча частина становить до 95%; Аспірин – містять препарати мають до 90% шипучої частини, протикашльові таблетки Мукалтин масою 0,3 г – 83% шипучої частини. ШТ готують зазвичай або методом вологої грануляції, або прямим пресуванням. За методом вологої грануляції спочатку отримують вологі гранули компонентів, потім послідовно просівають, сушать, припудрюють перед пресуванням в таблетки. «Шипучі компоненти» можна гранулювати окремо або в суміші, після часткового проходження реакції нейтралізації. У методі прямого пресування суха порошкова суміш без грануляції пресується на таблетковому пресі у формі таблеток. Найбільш

доцільно використовувати для цього спеціальні високошвидкісні таблеткові машини з припудрюванням пуансонів і матриць мікродисперсним порошком стеарату магнію. У технології шипучих таблеток є дві типові проблеми. По-перше, вміст води в шипучих таблетках обмежується дуже вузькими межами. З одного боку, зневоднений гранулят не пресується в таблетки. З іншого боку, надлишок води в таблетках активує шипучу частину при зберіганні і, таким чином, може розкласти таблетки до використання. Зазвичай вміст води в грануляті при отриманні шипучих таблеток не перевищує 1%. Волога, яка може виділитися при зберіганні таблеток з шипучої частини, може бути поглинена спеціальним адсорбентом упаковки, наприклад, силікагелем. Значна частина вироблених шипучих таблеток упакована в спеціальні пенали з поліпропілену, кришки яких містять силікагель. По-друге, шипуча таблетка вимагає швидкого розчинення або диспергування при додаванні води. Отже, допоміжні речовини (сполучні, розріджувачі, ковзаючі та інші) повинні забезпечувати швидке змочування, проникнення води вглиб таблетки, викликаючи шипучу реакцію по всьому об'єму таблетки.

Специфічні вимоги до стандартизації шипучих таблеток: час розчинення шипучих таблеток має бути обмеженим, наприклад, згідно з британською фармакопеею, для аспірину – не більше 5 хвилин у воді температури 20 С. Тільки в шипучих таблетках визначається кислото–нейтральна ємність (величина, що визначає кількість карбонатів і гідрокарбонатів в таблетці) по реакції нейтралізації надлишку соляної кислоти лугом. Найчастіше потрібно дотримуватися таке співвідношення кислих і основних речовин в таблетці, яке забезпечує нейтральну реакцію розчину, отриманого при розчиненні однієї таблетки, в необхідній кількості води. В такому випадку обов'язковою вимогою до стандартизації шипучих таблеток є визначення рН розчину після розчинення таблетки.

1.3 Асортимент лікарської форми.

1.3.1 Асортимент швидкорозчинних таблеток зарубіжного виробництва.

В даний час серед шипучих лікарських форм на фармацевтичному ринку значно переважають таблетки. Шипучі порошки для приготування розчину для прийому всередину займають менший відсоток, так як і шипучі гранули.

За складом активних субстанцій ШТ можна розділити на кілька основних груп: препарати кислоти ацетилсаліцилової (Аспірин С, Байер Біттерфельд, Упсарин упса, УПСА САС), парацетамол (Еффералган, Лабораторія Упса, Франція), ібупрофен, композиції анальгетиків–антипіретиків, комбіновані препарати анальгетиків з аскорбіновою кислотою, противиразкові, снодійне (Донорміл, УПСА САС), седативне, гепатопротектори, муколітичні (АЦЦ лонг, Салютас Фарма ГмбХ, Асиброкс, ФармаЕстіка Мануфактурінг), аскорбінова кислота в препаратах, комплекси вітаміну ДЗ та кальцію карбонату, мінерали, препарати калію.

1.3.2. Швидкорозчинні таблетки вітчизняного виробництва.

Активоване вугілля протягом багатьох десятиліть застосовується як сорбент, що сприяє швидкому та максимальному виведенню токсичних речовин: газів, алкалоїдів, ендо- та екзотоксинів, продуктів розпаду алкоголю та інших хімічних сполук. Недоліком звичайної таблетованої форми є низька розчинність у воді, а також зменшення біологічної доступності та настання фармакологічного ефекту. Цей недолік подоланий в розчинній шипучій формі активованого вугілля – «Біле вугілля. Доброго ранку» виробника ОмніФарма Київ. Високодисперсний діоксид кремнію за рахунок сильної сорбції сприяє зв'язуванню і виведенню з організму токсичних продуктів метаболізму алкоголю. Таурин покращує енергетичний обмін в організмі, допомагає зняти стрес, забезпечує антиоксидантний захист організму, особливо при дегідратації, відновлює енергетичний баланс нервових клітин. В результаті знімається головний біль, м'язова слабкість і розбитість. Сприяє поліпшенню

уваги, настрою і працездатності. Бурштинова кислота прискорює процес «спалювання» алкоголю в крові: в результаті поліпшення перетворення ацетальдегіду на вуглекислий газ і воду швидко знімає токсичний синдром. Однак, як правило, «забуферення» лікарські форми характеризуються дещо зміненими параметрами фармакокінетики. З одного боку, завдяки розчинності прискорюється процес всмоктування, з іншого боку – наявність гідрокарбонату натрію призводить до швидкого виведення з сечею, що зменшує тривалість та силу дії препарату. У таблетці міститься: таурин – 130 мг, бурштинова кислота – 65 мг; допоміжні речовини: діоксид кремнію, декстроза, підсолоджувач: аспартам, кислота лимонна кристалічна безводна, натрію гідрокарбонат, поліетиленгліколь. Таблетки упаковані по 6 штук в пластиковому пеналі з кришкою, заповненою силікагелевим наповнювачем для забезпечення стабільності препарату в процесі зберігання. Перед вживанням таблетку розчиняють 100 мл теплої води. Таблетка розчиняється з шипінням, утворюючи прозорий розчин приємного смаку. Особливістю складу «Біле вугілля. Доброго ранку» є використання в якості кислотного компонента «шипучої» частини таблеток, поряд з традиційною лимонною кислотою, також бурштинової кислоти. Органічні кислоти після нейтралізації гідрокарбонатом натрію при розчиненні шипучої таблетки у воді перетворюються у відповідні солі натрію.

Слід очікувати розширення асортименту шипучих таблеток за рахунок сорбентів, протизапальних, анальгетичних, серцево–судинних, спазмолітичних, відхаркувальних, вітамінних та інших препаратів.

Висновки до розділу 1

1. До швидкорозчинних лікарських форм, в яких зростання біодоступності обумовлюється використанням певних технологічних прийомів і допоміжних речовин, що сприяють прискоренню процесів розчинення або диспергування діючої речовини, відносяться тверді лікарські

форми: таблетки, капсули, порошки, гранули, мікросфери, пелети, супозиторії та інші.

2. Пероральний шлях введення лікарських препаратів найбільш зручний та поширений завдяки своїй простоті, досить високій довірі пацієнтів, співвідношенню витрат, ефективності та гнучкості при підборі підходящої лікарської форми.

3. Виготовлення шипучих таблеток, незважаючи на схожість за формою, має ряд істотних особливостей щодо технології і складу в порівнянні з виробництвом традиційних таблеток.

4. Отримання шипучих таблеток, що відповідають нормам якості та стабільності, здійснюється шляхом гранулювання (сухого або вологого) або прямого пресування. Порошок, застосований для отримання шипучих лікарських форм, вкрай сприйнятливий до вологи, навіть мінімальна кількість якої здатне викликати хімічну реакцію.

5. Сучасний асортимент швидкорозчинних таблетованих лікарських форм на фармацевтичному ринку України представлений більшістю препаратів зарубіжного виробництва, що пояснюється складністю технології та її вартістю. Проте, слід очікувати розширення власного виробництва за рахунок удосконалення та збільшення потреб споживачів.

РОЗДІЛ 2

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАГАЛЬНИХ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ПРОЦЕСУ ГРАНУЛЮВАННЯ І ТАБЛЕТУВАННЯ ТВЕРДИХ ШВИДКОРОЗЧИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ.

2.1 Вивчення фізико–хімічних і технологічних характеристик до газоутворюючих систем.

Шипучі таблетки та гранули включають до десяти різних груп допоміжних речовин (солюбілізатори, комплексоутворювачі, коригенти запаху, кольору та смаку, наповнювачі, що зв'язують, антиадгезивні компоненти, піногасники, стабілізатори, «внутрішні дегідратанти» та ін). У зв'язку з цим вибір складу є надзвичайно складним завданням та повинен мати мету: досягнення максимальної біологічної доступності та стабільності лікарських речовин. Основними компонентами шипучих лікарських форм є газоутворювачі, що складають 95% і більше від загальної маси всієї лікарської форми. Це виправдано тим, що за рахунок газоутворюючих компонентів досягається підвищення розчинності та прискорення всмоктування діючих речовин, тому вивчення фізико–хімічних і технологічних характеристик газоутворюючих систем, вибір умов введення лікарських речовин та їх максимальної стабільності дозволить визначити загальні закономірності отримання шипучих лікарських форм. Для вивчення умов стабільності газоутворюючих сумішей досліджували кінетику процесу взаємодії сухих порошків та гранул кислоти лимонної безводної (КЛ) і натрію гідрокарбонату (НГК) при зберіганні в природних умовах (відносна вологість повітря 60%, температура 20°C). Найбільш простим і точним способом оцінки того, що відбувається при взаємодії стало визначення втрати маси за рахунок виділення діоксиду вуглецю (ΔM). Спочатку вивчалася залежність втрати маси в процесі зберігання газоутворюючих сумішей від ступеня подрібнення інгредієнтів, потім від використання різних способів грануляції (спільної чи роздільної) та складу сполучних розчинів. Для аналізу залежності втрати маси

газоутворюючих сумішей від часу зберігання було проведено розрахунок. Графічно ці дані виглядають наступним чином (рисунок 1). При цьому в тій же програмі обчислені значення залежностей ΔM від часу T :

Фракція 1 (менше 0,25 мм)

$$\Delta M = -0,005 + 0,04T - 3,536 \times 10^{-4} T^2 - 3,819 \times 10^{-8} T^3 + 8,53 \times 10^{-8} T^4 - 4,006 \times 10^{-10} T^5$$

Фракція 2 (0,25 – 0,5мм)

$$\Delta M = -0,003 + 0,031T - 1,588 \times 10^{-4} T^2 - 4,68 \times 10^{-6} T^3 + 7,92 \times 10^{-8} T^4 - 3,045 \times 10^{-10} T^5$$

Фракція 3 (0,5–1мм)

$$\Delta M = 0,002 + 0,015T + 2,116 \times 10^{-4} T^2 - 6,668 \times 10^{-6} T^3 + 4,793 \times 10^{-8} T^4 - 9,615 \times 10^{-11} T^5$$

Фракція 4 (1–2мм)

$$\Delta M = 0,001 + 0,01T - 4,566 \times 10^{-4} T^2 - 8,625 \times 10^{-7} T^3 + 1,369 \times 10^{-8} T^4 + 1,282 \times 10^{-10} T^5$$

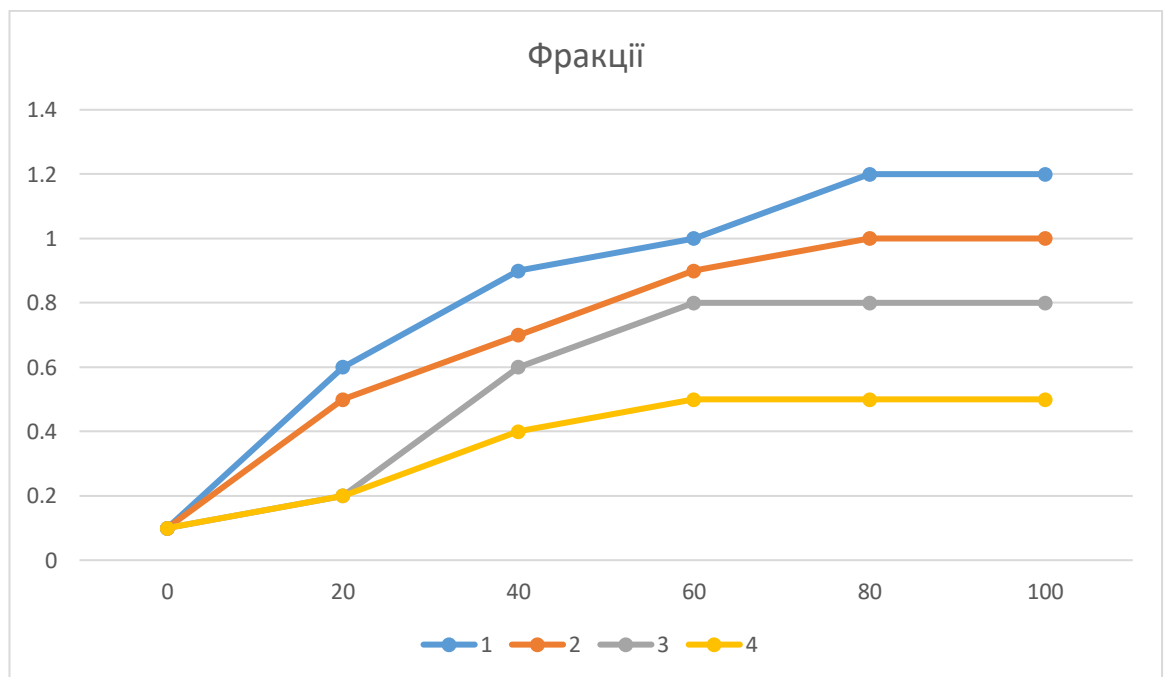


Рисунок 1. Кінетика втрати маси сумішей КЛ і НГК різного ступеня подрібнення за рахунок виділення діоксиду вуглецю 1) менше 0,25 мм; 2) 0,25–0,5 мм; 3) 0,5–1 мм; 4) 1–2 мм)

Як з'ясовується з рисунка 1, кінетичні криві втрати маси знаходяться в поліноміальній залежності від часу зберігання. Процес стабілізується при пасивації поверхні кристалів лимонної кислоти а рахунок утворення шару цитрату натрію. При цьому швидкість реакції обернено пропорційна розміру частинок, що також визначено з рисунка 1. Процесом пасивації можна та необхідно управляти шляхом вибору умов проведення реакції і введення допоміжних речовин плівкоутворювачів (розчинів високомолекулярних сполук). В даному випадку швидкість реакції пропорційна поліному зміни маси за проміжок часу T .

$$V = k \Delta M$$

при цьому константа швидкості буде дорівнювати:

$$k = 1/T \times \Delta M / M_0 M_1$$

Щоб перевірити, чи є вказане співвідношення істинним, був проведений розрахунок констант швидкості при всіх значеннях ΔM . при цьому виявилось, що величини констант нерівнозначні і зменшуються з збільшенням часу, експозиції та розміру частинок. Однак, на перших етапах взаємодії, коли залежність втрати маси від часу має лінійний характер, вони мають близькі значення для частинок певного ступеня подрібненості. Константа швидкості зазначеної реакції другого порядку залежить від часу напівперетворення або в даному випадку часу напівстабілізації системи. Насправді, в цей період швидкість реакції має лінійний характер. Для оцінки взаємодії що відбувається, період напівстабілізації найбільш важливий. Розрахунок середнього часу напівстабілізації, згідно з вихідними даними графіку, показав, що для всіх ступенів подрібнення кислоти лимонної воно знаходиться в межах 17,5 – 24,09 години. Для переважної фракції (71,4%) з розміром частинок 0.25–0.5 мм. воно дорівнює 19,07 год або 6.86×10^4 с. Константа швидкості реакції, розрахована по вищевказаному рівнянню та дорівнює при цьому $7,54 \cdot 10^{-8} \text{ c}^{-1}$.

Втрата маси $\Delta M_{1/2}$ протягом періоду напівстабілізації системи $6,86 \times 10^4$ с, згідно з даними графіку, дорівнює 0,51 %. Швидкість реакції при цьому буде наступною: $v = k \times \Delta M_{1/2} = 7,54 \cdot 10^{-8} \text{ c}^{-1} \times 0,51\% = 3,85 \times 10^{-8} (\% \text{c}^{-1})$

Розрахована швидкість втрати маси може служити критерієм оцінки стабільності гранулятів для шипучих таблеток і гранул як лікарських форм.

2.2 Способи приготування гранулятів та ефективність використання різних ВМС.

Для оцінки стабілізуючої здатності різних ВМС (високомолекулярних сполук) при спільному та роздільному способах отримання гранулятів проводили розрахунок швидкості втрачання маси за рахунок виділення діоксиду вуглецю, а також контролювали час розчинення гранулятів та якість утворених розчинів. Результати наведені в таблиці 1. З таблиці 1 стає відомим, що максимальна стабільність гранулятів досягається при використанні спиртових розчинів шелаку і колідона 90 при обох способах грануляції, проте час їх розчинення та якість отриманих розчинів були незадовільні. Для більш повної порівняльної оцінки різних способів грануляції за допомогою різних ВМС необхідно було вивчити газоутворюючі властивості гранулятів. При цьому можливі варіанти повільного газоутворення, за рахунок малорозчинного покриття та швидкого, але при цьому недостатнього газонасичення. Для оцінки цього процесу використані коефіцієнти газоутворення і газонасичення. Коефіцієнт газоутворення – відношення масової частки діоксиду вуглецю що виділився M_e до теоретично можливого M_T : $K_{T/y} = M_e/M_T$ характеризує ступінь реагування газоутворюючої суміші в процесі виробництва та зберігання. Коефіцієнт газонасичення – відношення масової частки діоксиду вуглецю в отриманому розчині M_p до масової частки його в шипучій таблетці M_e : $K_{T/H} = M_p/M_e$ характеризує фактичне насичення розчину діоксидом вуглецю. Для визначення діоксиду вуглецю в шипучих лікарських формах використовують метод Читтика, згідно з яким фіксується його обсяг, витіснений з лікарської форми під впливом розчину сірчаної кислоти, після чого спеціальним таблицям розраховується масова частка діоксиду вуглецю в лікарській формі. Результати визначення зазначених

коефіцієнтів при використанні спільного та роздільного способу грануляції різних ВМС також наведені в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1. Оцінка способів приготування гранулятів і ефективності використання різних ВМС.

Найменування зволожуючого розчину ВМС	Спосіб гранулювання									
	Спільний					Роздільний				
	V, %/ с ⁻¹	Час Розчинення, с	Якість розчину *	К _{г/у}	К _{г/н}	V, %/ с ⁻¹	Час Розчинення, с	Якість розчину *	К _{г/у}	К _{г/н}
Р-н ПВП 10% спиртовий.	2, 4 10-8	20	+++	0,78	0,54	2,9 10-8	24	+++	0,82	0,57
Р-н колідону 25, 10%спиртовий.	2,1 10-8	17	++	0,80	0,55	2,7 10-8	20	+++	0,83	0,60
Р-н колідону 30, 10%спиртовий.	1, 8 10-8	24	-	0,82	0,57	2, 4 10-8	28	++	0,85	0,62
Р-н колідону 90, 5%спиртовий.	1,0 10-8	62	--	0,91	0,57	1,1 10-8	70	-	0,93	0,61
Р-н шелаку 5% спиртовий.	0,7 10-8	115		0,94	0,60	0,9 10-8	122	--	0,96	0,64
Р-н ПВС 16/05 5% водний.	-	-	-	-	-	6,5 10-8	24	+	0,63	0, 42
Р-н МЦ-16 3% водний.	-	-	-	-	-	10,9 10-8	20	++П	0,54	0,47
Р-н Na-КМЦ 3% водний.	-	-	-	-	-	4, 8 10-8	22	++П	0,57	0,49
Р-н колікуту 10% спиртовий.	1,3 10-8	45	+	0,87	0,52	1,5 10-8	55	+	0,90	0,56
Р-н плаздону 10% спиртовий.	2,2 10-8	15	+++	0,83	0,61	2, 6 10-8	18	+++	0,86	0,64
Контрольна суміш (НГК та КЛ) без змочування.	3,85 10-8	12	+++	0,96	0,72	3,85 10-8	12	+++	0,96	0,72

Примітка.

+++ прозорий розчин без осаду.

++ легка опалесценція.

+ опалесценція.

- мутність.

-- легка пластівчаста завись.

--- пластівчаста завись, осад.

П – піноутворення.

З таблиці 2.1 з'ясовується, що грануляти, приготовані роздільним способом, володіють більш високою газоутворюючою здатністю, ніж при спільному гранулюванні. Більш високі результати отримані при використанні спиртових розчинів колідону 90, шелаку та колікуту. Однак, коефіцієнти газонасичення при використанні цих ВМС залишалися відносно невеликими, що пов'язано з гідофобізацією поверхні гранул, впливанням на поверхню розчинів і виділенням вуглекислого газу в атмосферу. Зіставлення результатів таблиці 1 показує, що найбільш прийнятні результати за сукупністю показників й отримані при спільній грануляції під вакуумом сумішей КЛ і НТК спиртовими розчинами колідону 25, колідону 30 та плаздона S630. Оцінюючи обидва способи грануляції можна зробити висновок, що з точки зору простоти технології та стабільності гранулятів більш кращим є спосіб спільної грануляції. Однак, реакційна суміш газоутворюючих компонентів може вплинути на стабільність лікарських речовин. Тому цей метод може бути використаний для сухих речовин нейтрального характеру, стабільних при впливі слабких кислот та лугів. Спосіб роздільної грануляції більш багатоплановий і може бути використаний для введення до складу шипучих таблеток або гранул вологовмісних компонентів (рідких, густих, сухих рослинних екстрактів, кристалогідратів, гігроскопічних речовин), а також речовин, стабільних в кислому або в лужному середовищі. Крім того, окремо приготовані грануляти не вимагають спеціальних умов зберігання при зниженій вологості повітря до їх змішування. Негативним моментом роздільної грануляції є двохпоточна схема, тривалість процесу, менша стабільність гранулятів після змішування, можлива мозаїчність або мармуровість поверхні таблеток.

З огляду на це, запропоновано оригінальний спосіб грануляції – комбінований, що включає й спільну грануляцію газоутворюючих компонентів неводним розчином ВМС з метою пасивації їх поверхні та окрему грануляцію інших компонентів, включаючи лікарські речовини, для запобігання реакції з газоутворюючою сумішшю. Це дозволяє мінімізувати

вплив вологості навколишнього середовища, підвищити стабільність вхідних інгредієнтів, напрацювати газоутворюючу систему про запас.

2.3 Залежність основних показників якості шипучих таблеток від технологічних параметрів грануляту.

На підставі вивчення технологічних характеристики до газоутворюючих систем було на меті розробити спосіб побудови єдиного узагальненого показника якості, при якому кілька найбільш значущих відгуків об'єднується в єдину кількісну ознаку та визначити, в якій області знаходяться основні характеристики якості шипучих таблеток. Вивчення фізико-хімічних технологічних властивостей таблетованих газоутворюючих мас, а також даних нормативної документації, дозволило узагальнити найбільш значущі відомі та визначені показники якості шипучих таблеток, що впливають на показники грануляту та їх оптимальні значення (Таблиця 2.2)

Таблиця 2.2. Залежність основних показників якості шипучих таблеток від технологічних параметрів грануляту.

Показник якості таблеток	Норматив	Впливаючий показник грануляту	Оптимальне значення	Результати Невідповідності нормативам
Відхилення в ср масі (Δm , %)	Не більше 5	Фракційний склад Сипучість (г/с)	Однорідний 8,6 - 12,0	Мінливість маси таблеток (брак)
Міцність «на ребро» (Р,Н)	70-180	Пресованність (Н)	70-180	Брак при фасуванні, транспортуванні
Зовнішній вигляд	Рівна, гладка поверхня (НД)	Тиск виштовхування Рв (адгезія до прес-інструменту) (МН/м ²)	4-6	Дрібні дефекти
Розчинність (t, хв)	Не більше 5	Час розчинення модельних таблеток (t, хв)	Не більше 5	Зниження біологічної доступності
Вміст CO ₂ (%)	15-22	Коefіцієнт газоутворення Кг/у	0,7 – 0,9	Недостатнє газонасичення

Вологостікість	Не більше $\pm 1,0$	Критична швидкість втрати маси Грануляту ($v, \% / c^{-1}$)	Не більше $3,85 \cdot 10^{-8}$	Нестабільність при зберіганні
----------------	------------------------	---	-----------------------------------	-------------------------------

Аналіз та експертна оцінка даних таблиці 2.2 дозволили встановити, що найбільший вплив на кінцеві параметри якості шипучих таблеток надають час розчинення модельних шипучих таблеток (t), тиск виштовхування (адгезія до прес-інструменту) (P_v) та коефіцієнт газоутворення ($K_{г/у}$). Всі інші показники можна перевести в розряд обмежень, так як до 95% в складі грануляту займають газоутворюючі компоненти та наповнювачі, що забезпечують відносну сталість фракційного складу та пресованості.

Таблиця 2.3. Межі натуральних значень показників якості шипучих таблеток.

Показник	Натуральні значення			Інтервал варіювання
	Можливі (екстримальні)	Допустимі	Оптимальні	
x_1 - час розчинення. (t , хв)	0,5-10	1-5	1,5 - 2, 5	0,5
x_2 - Тиск виштовхування (P_v , МН/м ²)	1-10	3-7	4-6	1,0
x_3 - Кооефіцієнт газоутворювання ($K_{г/у}$)	0,1 - 1, 0	0,5 – 0,9	0,7 – 0,9	0,1

У таблиці 2.3 показані основні рівні та інтервали варіювання зазначених факторів, встановлені на підставі експертних оцінок процесу. Всі вибрані змінні безперервні та змінюються в діапазоні власного значення. Значення рівнів варіювання вибирали виходячи з можливого діапазону зміни кожного фактора та можливості застосування лінійної апроксимації функції відгуку в обраних діапазонах змін параметрів. При цьому натуральні значення переводили в бали. Математична модель була представлена у вигляді полінома-відривка ряду Тейлора, в який розглядається невідома функція:

$$y = a_0 + \sum a \times x_3 + \sum a \times x \times x + \sum a \times x_2 + \dots$$

Обчислення коефіцієнтів полінома здійснювали на основі обробки результатів реалізації найбільш простих планів, в яких кожен фактор приймає тільки два значення V_4 або V_1 , розташовані симетрично щодо центру плану по даному фактору. Для аналізу взаємного впливу цих параметрів складена матриця планування повного факторного експерименту (ПФЕ) для трьох факторів (кількість точок $N = 23$). Лінійна функція відгуку була описана рівнянням множинної регресії.

$$y = t_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + e,$$

де y – результативний показник,

x_1, x_2, x_3 – суттєві фактори,

e – випадковий фактор.

b_0, b_1, b_2, b_3 – параметри регресії.

За допомогою функції регресія маємо наступні параметри регресії:

$b_0 = 0,0895$; $b_1 = -0,0140$; $b_2 = 0,0089$; $b_3 = 0,0642$ та відповідне рівняння, що в області що розглядається характеризує технологічну якість шипучих таблеток.

$$Y = 0,0895; b_1 = -0,0140; b_2 = 0,0089; b_3 = 0,0642.$$

Попередню перевірку відповідності моделі вибірових даних здійснювали за допомогою виправленого коефіцієнту детермінації.

$$R = 1 - ESS (n-1) / TSS (n-k) = 0,845.$$

де $TSS = \sum (y - \bar{y})^2 = 0,065$ – повна сума квадратів.

$ESS = \sum (y - \hat{y})^2 = 0,0101$ – сума квадратів помлок.

Отриманий коефіцієнт детермінації близький до 1, модель добре описує вибірові дані, 84,5% зміни результату обумовлено зміною розглянутих факторів. Таким чином, в даній області технологічне якість шипучих таблеток може бути апроксимовано рівнянням (натуральний вид):
 $K_B = 0,0895 - 0,0140t + 0,0089 P_B + 0,0642 K_{Г/В}$

Розрахунки показали, що оптимальні значення узагальненого критерію технологічної якості K_0 , виражені в балах, знаходяться в межах 0,1–0,2 (в середньому 0,15).

Для отримання більш точних результатів була побудована модель у вигляді неповного квадратичного полінома другого порядку:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + b_{23}x_2x_3 + b_{123}x_1x_2x_3$$

Здійснивши заміну перемінних, провели аналогічні дії за допомогою функції «Регресія», отримали наступне рівняння:

$$y = 0,0255 + 0,00305x_1 + 0,0029x_2 + 0,5992x_3 - 0,0004x_1x_3 + 0,0602x_2x_3 + 0,0102x_1x_2x_3$$

Виправлений коефіцієнт детермінації моделі: $R = 1 - ESS(n-1) / TSS(n-k) = 0,999$ дуже близький до 1. Модель добре описує вибіркові данні, так як 99,99 % зміну результату обумовлено зміною факторів що розглядаються. Всі параметри моделі значущі, F критерій Фішера виповнюється.

Таким чином, отримано два види залежностей: лінійна і неповна квадратична. Обидві формули придатні для прогнозу на області допустимих значень факторів. Задаючи необхідний показник якості та значення двох параметрів можна розраховувати значення третього фактора. Лінійна залежність найбільш проста для обчислень. Неповна квадратична може бути використана для методів градієнтної оптимізації.

Практичне застосування знайденого критерію та його значень наступна. Розрахунок K_0 дозволяє визначити, будуть відповідати розроблені таблетки основним вимогам НД. У разі, якщо K_0 виходить за рамки оптимальних значень (межі варіювання від 0,1 до 0,2), оптимізуються приватні параметри: тиск виштовхування, час розчинення, коефіцієнт газоутворення, досягаючи оптимуму. Крім того, знаючи оптимальні значення узагальненого критерію можна визначити, в яких межах повинні знаходитися значення приватних параметрів, а знання меж відповідно скорочує число експериментальних спроб.

2.4 Основні етапи розробки технології шипучих таблеток і гранул.

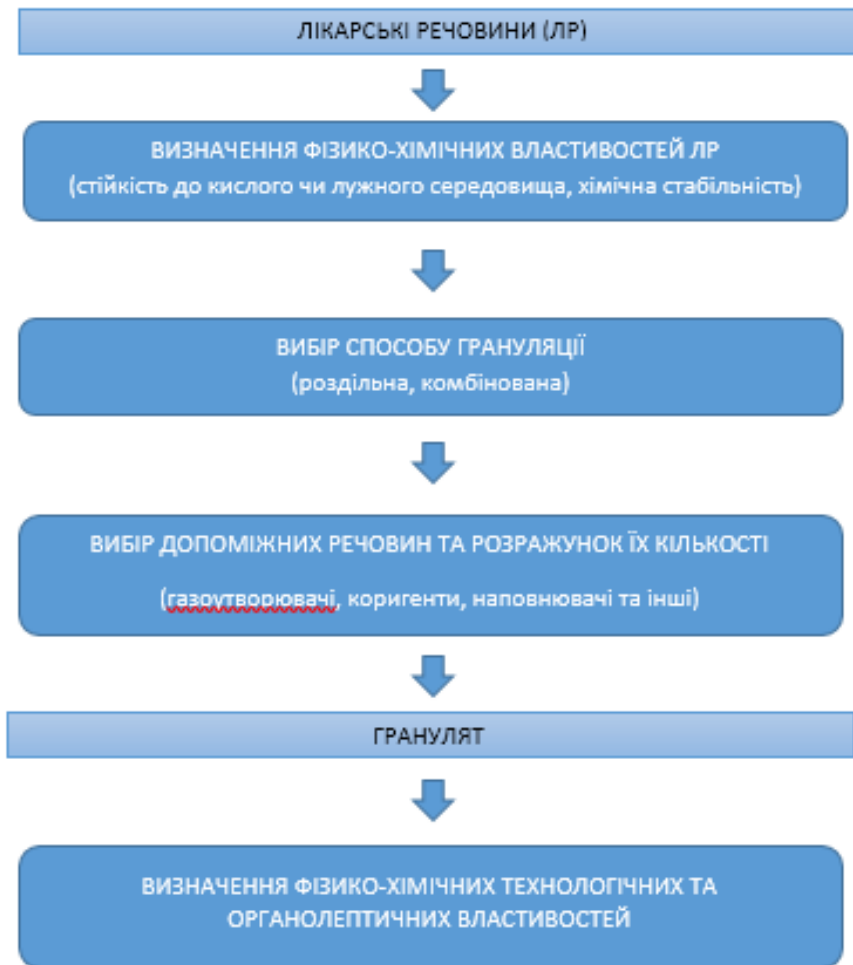


Рисунок 2. Методологічна блок-схема основних етапів розробки технології шипучих таблеток та гранул.

Реалізація зазначеної схеми здійснена на моделях лікарських препаратів та парафармацевтичних засобів з різним складом і властивостями.

Висновки до розділу 2

1. Вибір складу лікарської форми є надзвичайно складним завданням та повинен мати мету: досягнення максимальної біологічної доступності та стабільності лікарських речовин.

2. В якості основного компонента шипучої суміші (95 % та більше) виступають карбонати або гідрокарбонати лужних, лужноземельних металів та їх суміші.

3. Найбільш простим і точним способом оцінки того, що відбувається при взаємодії стало визначення втрати маси за рахунок виділення діоксиду

вуглецю (ΔM). Розрахована швидкість втрати маси може служити критерієм оцінки стабільності гранулятів для шипучих таблеток і гранул як лікарських форм.

4. Для оцінки стабілізуючої здатності різних ВМС при спільному та роздільному способах отримання гранулятів проводили розрахунок швидкості втрачання маси за рахунок виділення діоксиду вуглецю, а також контролювали час розчинення гранулятів та якість утворених розчинів. Грануляти, приготовані роздільним способом, володіють більш високою газоутворюючою здатністю, ніж при спільному гранулюванні.

5. Розрахунок K_0 дозволяє визначити, будуть відповідати розроблені таблетки основним вимогам нормативної документації. У разі, якщо K_0 виходить за рамки оптимальних значень (межі варіювання від 0,1 до 0,2), оптимізуються приватні параметри: тиск виштовхування, час розчинення, коефіцієнт газоутворення, досягаючи оптимуму.

6. Розроблена блок-схема основних етапів розробки технології шипучих таблеток та гранул.

РОЗДІЛ 3

УДОСКОНАЛЕННЯ ТА РОЗРОБКА НОВИХ МЕТОДІВ ПРОЦЕСУ ВИГОТОВЛЕННЯ ТВЕРДИХ ШВИДКОРОЗЧИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ.

3.1 Розробка та дослідження шипучих таблеток дротаверину гідрохлориду.

Вибір цього об'єкта для розроблених методологічних підходів обумовлений його затребуваністю, високою фармакологічною ефективністю, а також фізико-хімічними властивостями. У зв'язку з малою масою діючої речовини (0,04 г), вміст допоміжних речовин в таблетках досягає 98,5%, і вони визначають основні технологічні характеристики грануляту. Тож завданням першого етапу досліджень виявився вибір способу виробництва, співвідношення газоутворюючих компонентів, що забезпечують заданий рівень рН, а також підбір коригентів. Відомо, що дротаверину гідрохлорид легко руйнується, особливо при підвищеній температурі та вологості, а також в лужному середовищі з утворенням пернаралдіна та 3,4-діетоксибензойної кислоти, тому можливим способом його виробництва є комбінований спосіб грануляції. Для вибору складу коригентів проведена оцінка органолептичних властивостей шести модельних прописів шипучих таблеток (Таблиця 4), в яких варіювали співвідношенням натрію гідрокарбонату (від еквівалентного співвідношення до переважання кислотної фракції), а також додаткові компоненти різних ароматизаторів, що поєднуються з гірким смаком та підсолоджувачів.

Таблиця 3.1 Склад модельних прописів шипучих таблеток дротаверину гідрохлориду.

Назва компонентів	Вміст (г) в різному модельному складі.					
	1	2	3	4	5	6
Дротаверина гідрохлорид	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
Молочний цукор	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Натрія гідрогенкарбонат	1,3	1,2	1,1	1,0	0,9	0,8

Аспартам	0,015	0,02	0,025	0,03	0,04	0,05
Лимонна кислота	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Ароматизатор сухий «Апельсин»				0,05		
Ароматизатор сухий «Лимон»		0,05	0,02			0,05
Ароматизатор сухий «Грейпфрут»					0,05	
Ароматизатор сухий «М'ята»	0,04		0,02			
Разом	2,859	2,810	2,705	2,620	2,490	2,435
pH розчину	5,76	5,68	5,49	5,28	5,02	4,65

Для оцінки органолептичних властивостей та ступеня коригування зазначених складів використовували дев'ятибальну шкалу, прийняту в харчовій промисловості, пристосовану для дегустації розчинів шипучих препаратів. При цьому кожен склад оцінювався за трьома показниками (зовнішній вигляд, колір, смак і аромат), на підставі яких розраховувалася середньозважена оцінка. Для визначення узгодженості думок експертної групи розраховувався коефіцієнт конкордації.

Експертна оцінка органолептичних властивостей модельних сумішей, проведена відповідно до вимог до дегустаційного аналізу продуктів, показала, що найбільш прийнятним є склад №5. При цьому коефіцієнт конкордації склав 0,69, тобто, перебував на значному рівні (0,75–0,5).

Оцінка технологічних характеристики до грануляту складу № 5 і модельних шипучих таблеток дротаверину гідрохлориду (Таблиця 3.2), а також проведений за допомогою методів ТШХ аналізу можливих продуктів розкладання показали, що комбінований спосіб забезпечує достатню стабільність запропонованої композиції.

Таблиця 3.2 Оцінка технологічних характеристик модельного грануляту і шипучих таблеток дротаверину гідрохлориду.

Показники	$x + \Delta x$
Насипна маса (г/см ³)	0,64 ± 0,02
Сипучість (г/сек)	10,12 ± 0,01
Пресованність (Н)	152,4 ± 5,04

Вологостійкість W %	0,51 ± 0,03
Час розчинення t, хв	1'44"±9"
Коефіцієнт газоутворення Кг/у	0,82±0,05
Тиск виштовхування Рв Мн/м ²	4,4±0,3
Узагальнений критерій технологічної якості К _о	0,158±0,009

Введення дротаверину гідрохлориду у вигляді шипучих таблеток має ряд переваг перед стандартною таблетованою формою, а саме:

1. Істотно підвищується біодоступність дротаверину гідрохлориду (на 45,7 %).

2. Час досягнення максимальної концентрації дротаверину гідрохлориду в сироватці крові скорочується в 2 рази, порівняно зі стандартними таблетками. Експерименти про вивчення загальнотоксичної дії в умовах субхронічного експерименту (гострої, хронічної токсичності, поведінкові реакції тварин, місцевоподразнювальну дію, дослідження показнику й крові, гістологічне вивчення органів тварин та ін.) не виявив і достовірних відмінностей в токсичності розроблених шипучих і традиційних таблеток дротаверину гідрохлориду.

3.2 Дослідження зі створення коригованих гастропротекторів і шипучих фітомінеральних комплексів.

Широка поширеність захворювань органів травлення, схильність до рецидивів і ускладнень викликає необхідність пошуку нових засобів для їх лікування і профілактики. Лікувально–профілактичні властивості мінеральних вод відомі у всьому світі. Для лікування захворювань печінки, шлунково–кишкового тракту широко використовуються мінеральні води типу «Єсентукі», «Борджомі», «Миргородська». Однак використання переваг бальнеотерапії є унікальним але не завжди доступно через віддаленість багатьох регіонів, складністю транспортування мінеральних вод в райони з різними кліматичними умовами, невеликим терміном їх зберігання (6–12 міс). Тому цілком обґрунтовано виникає питання створення сухих сольових

комплексів мінеральних вод, оптимальною формою для яких можуть бути шипучі таблетки або гранули. При створенні гранульованих і таблетованих сольових комплексів мінеральних вод ми враховували вимоги нормативної документації.



Рисунок 3. Блок схема розробки сольових гранульованих та таблетованих сольових комплексах мінеральних вод.

Схема реалізована при розробці сольових гранульованих і таблетованих сольових комплексах мінеральних вод типу «Єсентуки». При отриманні гранулятів порівнювали два методи спільний і роздільний. Оцінка різних способів приготування гранулятів сольового комплексу ефективності використання різних ВМС наведено а в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 оцінка різних способів приготування гранулятів сольового комплексу «Єсентуки» та ефективності використання різних ВМС ($x \sim n=6$)

Назва зволожуючого розчину ВМС	Спосіб грануляції					
	Спільний			Роздільний		
	V, %/c ⁻¹	Час розчинення, с	Якість розчину	V, %/c ⁻¹	Час розчинення, с	Якість розчину

Р-н ПВП с/м 10 % спиртовий	$1,6 \cdot 10^{-8}$	25	+++	$2,4 \cdot 10^{-8}$	24	+++
Р-н колідону 25 10% спиртовий	$1,5 \cdot 10^{-8}$	27	+++	$2,1 \cdot 10^{-8}$	21	+++
Р-н колідону 30 10% спиртовий	$1,1 \cdot 10^{-8}$	22	++	$1,8 \cdot 10^{-8}$	26	++
Р-н плаздону (S 630) 10% спиртовий	$1,6 \cdot 10^{-8}$	24	+++	$2,2 \cdot 10^{-8}$	18	+++

Примітка. +++ розчин прозорий, без осаду.
++ легка опалесценція.

Як з'ясовано з таблиці, спільний спосіб гранулювання показав більш високу стабільність гранулятив. З огляду на простоту в здійсненні та економічність, він прийнятий нами за основу при розробці технології шипучих гранул і таблеток сольових комплексів мінеральних вод.

При розробці технології шипучих таблеток сольових комплексів проводили розрахунок оптимального тиску виштовхування і кількості антиадгезивних компонентів, використовуючи наслідок з формули узагальненого критерію технологічної якості:

$$P, = 6,53 + 1,57 \Gamma - 7,2 K_{\Gamma/y} = 6,53 + 1,57 \cdot 2,5 - 7,21 \cdot 0,8 = 4,58$$

Оцінку технологічних параметрів отриманих таблеток проводили по (МН/м²) та часу їх розчинення (t, хв.). Отримані результати послужили підставою для розробки остаточного складу, технологічної схеми виробництва, параметрів стандартизації шипучих таблетованих сольових комплексів типу «Єсентуки», вологостійкості, газоутворюючої здатності, тиску виштовхування (Pв). Методом зберігання в природних умовах встановлено термін придатності розроблених таблеток, який склав не менше 5 років.

Дослідження специфічної активності шипучих гранул сольових комплексів «Єсентуки» показало, що попередній курсовий прийом шипучих гранул «Єсентуки» надав більший профілактичний ефект, ніж природна мінеральна вода, так як ступінь ураження після цього знизилася на 58%, (природна на 23%) $p < 0,01$ від контрольних значень. При курсовому прийому

природної та штучної гранульовано мінеральної води показав, що при впливі в гранульованому вигляді штучна мінеральна вода практично не чинила стимулюючого впливу на рівень холестерину в крові, що вигідно відрізняє її від природної води.

Метою подальшої роботи стало створення сухих шипучих фітомінеральних комплексів, що містять сольові комплекси мінеральних вод та фітопрепарати гастропротекторної дії. На основі сольового комплексу мінеральної води «Миргородська» розроблений фітомінеральний комплекс. Для посилення і додання спрямованості фармакологічної дії в нього введено комплексні й екстракт з кори крушини, квіток ромашки, трави деревію та квіток календули, взяті в співвідношенні 5:2:1:1

Проведені фармакологічні доклінічні та клінічні випробування показали, що розчин має легкий послаблюючу, протизапальну, спазмолітичну, жовчогінну дію.

Згідно розроблено й блок–схеми (рисунок 3), грануляцію проводили роздільним методом, що дозволяє включати до складу шипучих форм різні рідкі фітопрепарати . Щоб уникнути передчасного реагування обох фракцій, зниження вологості проводилося на всіх етапах технології, починаючи від попередньої грануляції до сушки інгредієнтів, застосування оптимальних плівкоутворювачів, внутрішніх дегідратантів обмежують реагування фракцій, закінчуючи упаковкою та зберіганням в присутності вологопоглиначів.

Вибір допоміжних речовин проведено на підставі розрахунків фактора вологостійкості та узагальненого критерію технологічної якості. Встановлено норми якостей а фітомінерального комплексу та термін придатності (методом зберігання в природних умовах), що склав чотири роки.

3.3 Створення швидкорозчинних лікарських форм аміногліканів.

У всьому світі структурно–модифікуючі засоби (хондропротектори) з успіхом використовуються для лікування захворювань опорно–рухового апарату. Розроблена раніше технологія при впровадженні погано вписувалася

в виробничий цикл через пожежонебезпеку спирту, використовуваного для вологої грануляції. Крім того, при всмоктуванні шлунку, лікарський препарат мав подразнюючу дію на його стінки через кислу реакцію (рН 20% розчину дорівнює 3,5). У зв'язку з цим необхідно було запропонувати спосіб отримання таблеток, що володіють високою швидкістю дезінтеграції в шлунково–кишковому тракті, що виключає використання пожежонебезпечних розчинників.

Отримання таблеток глюкозаміну гідрохлориду з використанням вологого гранулювання водними розчинами полімерів представляється проблематичним у зв'язку з його гідролізом у воді. Хороша сипучість, досить однорідний гранулометричний склад, ромбічна форма кристалів субстанції дозволили припустити, що таблетки можна отримати прямим пресуванням з додаванням допоміжних речовин.

Крім того, для зниження дратівної дії глюкозаміну гідрохлориду на стінки шлунка, необхідно було підвищити швидкість дезінтеграції таблеток за рахунок введення дезінтегрантів або супердезінтегрантів, які одночасно виконують роль зв'язуючих речовин при прямому пресуванні. Встановлення оптимальних кількостей зазначених компонентів проводилося шляхом послідовного збільшення їх вмісту в таблетованій масі при одночасному контролі її технологічних характеристик (сипучість, пресованність, крихкість модельних таблеток і ін.). При цьому встановлено, що введення супердезінтегранта колідона знижує міцність таблеток менше параметрів що вимагаються. Поетапне збільшення кількості спочатку МКЦ (целюлоза мікрокристалічна), потім колідона 25 та перевірка технологічних характеристик отриманих таблеток дозволила отримати таблетки з необхідними параметрами, що і визначило їх оптимальний склад (Таблиця 3.4):

Таблиця 3.4 Склад таблеток глюкозаміну гідрохлориду.

Компоненти	Кількість	
	г/таб	%
Глюкозаміну гідрохлорид.	0,3	75,0

Целюлоза мікрокристалічна	0,05	12,5
Полівінілпіролідон (колідон 25)	0,04	10,0
Гальк	0,0075	1,875
Кальцію стеарат	0,0025	0,625

Результати визначення тесту «розчинення» таблеток глюкозаміну гідрохлориду нового складу показали, що глюкозаміну гідрохлорид протягом 15 хвилин повністю переходить в розчин. Збільшення швидкості дезінтеграції дозволило віднести таблетки до швидкорозчинних.

3.4 Створення коригованих лікувально профілактичних форм продуктів бджільництва.

Останнім часом все більше уваги приділяється виробництву лікарських препаратів на основі природних речовин, в тому числі і продуктів бджільництва, які широко застосовуються в дієтології, косметичі та медицині можливість використання найбільш перспективних видів розплоду бджіл (маткових личинок, трутневого розплоду суміші трутневих личинок для отримання лікарських і лікувально–профілактичних засобів. Для отримання дозованих твердих лікарських форм можливо використовувати ліофілізат, адсорбований і рідкий гомогенат. Оскільки ліофілізація бджолиних розплодів досить трудомістка і дорога процедура, була поставлена мета отримати сухий гранульований гомогенат личинок матки (ГЛМ), що має тривалий термін зберігання і може, одночасно служити напівпродуктом для отримання лінгвальних таблеток. При цьому представляв про інтерес встановити склад наповнювачів, що дозволяють в максимальному ступені сорбувати субстанцію, що забезпечують досить тривалий ефект розсмоктування лінгвальних таблеток та приємні органолептичні властивості. Потрібно було вибрати наповнювач, що забезпечує поглинання не менше 25 % рідкого гомогенату. З цією метою досліджено 10 складів для сорбції, що включають в різних співвідношеннях моно–, ди– полісахариди (фруктоза, лактоза, сахароза, крохмаль, пектин), неорганічні речовини (кальцію карбонат, еросил) та ін. Для оцінки сорбційної здатності необхідно було визначити, яка кількість рідкого

ГЛМ забезпечить максимальну пластичну міцність вищевказаних складів. Пластична міцність зволожених складів визначалася на стандартному кінчному пластомірі. При цьому для встановлення оптимальної кількості зволожувача (ГЛМ) визначалося граничне напруження зсуву неруйнівної структури за формулою Ребиндера:

$$O = K * m / h^2$$

O – гранична напруга зсуву. (Па10–3)

K – константа конусу, залежна від кута на вершині (для конусу 45 рівна 4,1)

m – маса діюча на конус, кг

h – глибина занурення конусу, м.

Глибина занурення конуса фіксувалася за допомогою мікрометра, що входить в комплект приладу. Після досягнення критичного вологовмісту пластична міцність починала різко знижуватися внаслідок переходу маси в стан суспензії. Фіксувалося кількість ГЛМ, що забезпечує максимальну пластичну міцність. При цьому виявилось, що 4. модельних складу (№1,2,6,7), приготовані на основі моно– та дисахаридів (фруктози, лактози, сахарози), не забезпечували поглинання необхідної кількості ГЛМ. Найбільшою поглинаючою здатністю володів склад № 3 на основі карбонату кальцію. Склади отримані у вигляді гранулятів, оцінювалися з позиції забезпечення оптимальних технологічних характеристик. Результати наведені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 технологічні характеристики гранулятів сорбованого ГЛМ (x, n=6)

Показник	Розмірність	№ складу					
		3	4	5	8	9	10
Насипна маса	г/см ³	0,92	0,55	0,65	0,57	0,76	0,68
Сипучість	г/с	12,6	7,0	8,6	7,8	9,4	8,3
Кут природного скосу	°	31	37	33	36	32	33

Кількість відсіву менше 0,25 мм	%	28,00	12,4	6,8	16,2	5,6	8,6
Розпадання	сек	20	33	41	25	65	48
Щільність	г/см ³	1,78	1,42	1,45	1,34	1,57	1,51
Коefіцієнт пресованності	-	0,143	0,093	0,107	0,103	0,115	0,111
Тиск виштовхування	МН/м ²	12,4	2,5	4,4	2,6	3,8	2,8
Пористість	-	48,3	61,3	55,2	57,5	51,6	54,9
Ступінь стиснення	-	2,8	4,13	3,12	3,79	3,08	3,33

Склад № 3 хоча і забезпечував найбільшу поглинаючу здатність ГЛМ, але володів достатньою абразивністю (тиск виштовхування 12,4 МН / м²), гранули його були неміцні (відсів 28%) і легко розпадалися. За сукупністю показників найбільш оптимальними технологічними характеристиками, стосовно до лінгвальним таблеткам, володів гранулят склад а №9, що забезпечує максимальну міцність гранул (мінімальна кількість відсіву менше 0,25 мм), прийнятні показники сипучості.

Таблиця 3.6. Склад сорбованого ГЛМ

Компоненти	Кількість	
	г/таб	%
ГЛМ сухий	0,05	5
Цукор молочний	0,376	37,6
Цукор	0,188	18,8
Кальцію карбонат	0,282	28,2
Пектин яблучний	0,084	8,4
Лимонна кислота	0,015	1,5
Кислота сорбінова	0,005	0,5
Разом	1,00	100,0

У зв'язку з неприємним і органолептичним і властивостями і ГЛМ, при створенні лінгвальних таблеток необхідно було вирішити питання про введення відповідних коригентів кольору, запаху і смаку. Тому було складено

б модельних композицій, в яких коригенти підбиралися з урахуванням відповідності кольору, запаху і смаку. При отриманні модельних таблеток для забезпечення антиадгезивних властивостей і кращої сипучості таблетованих мас до їх складу вводилися тальк (2,4%) і кальцію стеарат (0,71%).

Оціночна таблиця, призначена для рідких препаратів, яку ми використовували для оцінки розчинів шипучих таблеток, не зовсім придатна для тестування лінгвальних таблеток. У зв'язку з цим в неї внесені зміни, що стосуються оцінки зовнішнього вигляду отриманих таблеток. Експертна оцінка органолептичних властивостей модельних таблеток проводилася відповідно до вимог до дегустаційного аналізу продукту. На підставі оцінок органолептичних показників, даних кожним експертом, розраховувалася середньозважена оцінка і загальний коефіцієнт конкордації.

Найбільш прийнятним виявився склад коригентів, що включає підсолоджувач аспартам (1,89%), ароматизатор сухий «Малина» (0,47%), барвник «кислотний–червоний» в кількості 0,009%. При цьому коефіцієнт конкордації (узгодженість думок експертів) склав 0,84, тобто, перебував на високому рівні (1,0– 0,75)

Висновки до розділу 3

1. Введення дротаверину гідрохлориду у вигляді шипучих таблеток має ряд переваг перед стандартною таблетованою формою, а саме: істотно підвищується біодоступність дротаверину гідрохлориду, час досягнення максимальної концентрації дротаверину гідрохлориду в сироватці крові скорочується в 2 рази, порівняно зі стандартними таблетками.

2. При розробці технології шипучих таблеток сольових комплексів провели розрахунок оптимального тиску виштовхування та кількості антиадгезивних компонентів, використовуючи наслідок з формули узагальненого критерію технологічної якості, завдяки чому встановлено

норми якостей фітомінерального комплексу та термін придатності (методом зберігання в природних умовах), що склав чотири роки.

3. Результати визначення тесту «розчинення» таблеток глюкозаміну гідрохлориду нового складу показали, що глюкозаміну гідрохлорид протягом 15 хв повністю переходить в розчин. Збільшення швидкості дезінтеграції дозволило віднести таблетки до швидкорозчинних.

4. Для отримання дозованих твердих лікарських форм можливо використовувати ліофілізат, адсорбований та рідкий гомогенат. Оскільки ліофілізація бджолиних розплідів досить трудомістка та дорога процедура, отримано сухий гранульований ГЛМ, що має тривалий термін зберігання та може одночасно служити напівпродуктом для отримання лінгвальних таблеток.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ:

1. На підставі експериментально–теоретичних досліджень розроблена блок–схема утворення швидкорозчинних лікарських форм і парафармацевтичних засобів, що дозволяє як оптимізувати склад і кількість допоміжних речовин, так і визначити основні закономірності їх технології в умовах вітчизняного виробництва.

2. Запропоновано спосіб оцінки стабільності гранулятів для шипучих таблеток і гранул, заснований на визначенні критичної швидкості втрати маси за рахунок виділення вуглецю діоксиду.

3. Методом експертних оцінок знайдені межі оптимальних значень основних технологічних показників гранулятів для шипучих таблеток і гранул: коефіцієнта газоутворення, часів і розчинення і тиску виштовхування, на підставі яких за допомогою полінома – відрізка ряду Тейлора розрахований узагальнений критерій технологічної якості, виражений в балах, оптимальні значення якого знаходяться в межах 0,1–0,2.

4. Обґрунтовано методика оцінки органолептичних властивостей шипучих таблеток і гранул за дев'ятибальною шкалою, достовірність якої підвищується шляхом розрахунку коефіцієнта конкордації.

5. З урахуванням розроблених методологічних підходів обґрунтовані склад і технологія шипучих таблеток дротаверина гідрохлориду, що дозволяють прискорити час досягнення максимальної концентрації діючої речовини в крові в 2 рази в порівнянні з традиційними таблетками.

6. Обґрунтовано склад допоміжних речовин і розроблена технологія швидкорозчинних таблеток глюкозаміну гідрохлориду, що дозволяє проводити пряме пресування і забезпечує термін зберігання не менше 3 років.

7. Розроблено технологію, норми якості та проведено дослідження фармакологічної активності сухих гранульованих та таблетованих шипучих сольових комплексів мінеральних вод типу «Єсентуки» та «Миргородська». Як спосіб гранулювання використана спільна грануляція сольових і газоутворюючих компонентів . Показано, що розроблений склад Єсентуки має

більший профілактичний ефект, ніж природна мінеральна вода, так як ступінь ураження після курсового прийому знижується а 58% (природна на 23%).

8. На базі сольового комплексу води «Миргородська» і комплексного екстракту кори крушини, квіток ромашки, календули, трави деревію запропоновані шипучі таблетки.

9. На моделі продуктів бджільництва бджолиного розплоду розроблені лінгвальні таблетки. Встановлено склад наповнювачів, що забезпечують сорбцію не менше 34% діючої композиції. Вперше розроблена спеціальна оціночна шкала для встановлення рівня коригування лінгвальних таблеток.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Фармакотехнологічні аспекти створення шипучих таблеток комбінованого складу для застосування у пульмонологічній практиці / Д. І. Дмитрієвський, І. І. Басакіна // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 74–77.
2. Вибір допоміжних речовин для отримання шипучих таблеток пульмонологічного призначення комплексної дії методом вологої грануляції / Д. І. Дмитрієвський, І. І. Басакіна, Н. А. Гербіна // Вісник фармації. – 2010. – № 4 (64) – С. 10–12.
3. Арзамасцев, А.П. Эквивалентность воспроизведенных лекарственных средств: фармацевтические аспекты / А.П. Арзамасцев, В.Л. Дорофеев // Ведомости НЦ ЭСМП. – 2017. – № 1. – С. 6-11.
4. Розробка складу, технології дослідження кальцій- та лецитинвміщуючих таблетованих лікарських препаратів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук / Н. М. Белей. – Львів, 2009. – 22 с.
5. Сучасний стан створення виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 4. Сучасні аспекти створення та виробництва шипучих таблеток / І. І. Басакіна, Д. І. Дмитрієвський, О. В. Тригубчак, Г. М. Коріневська, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 4 (16). – С. 82–86.
6. Биорелевантные среды растворения – современный инструмент для моделирования процессов растворения и всасывания лекарственных средств / И.Е. Шохин, Е.А. Волкова, Г.В. Раменская и др. // Биомедицина. – 2011. – №3. – С.133-141.
7. Гублер Є.В. Обчислювальні методи аналізу і розпізнавання патологічних процесів. – М.: Медицина, 1978. – 286 с.
8. Биофармацевтическая классификация жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств / Г.В. Раменская, А.Ю. Савченко, И.Е. Шохин и др. // Фармация. – 2011. – № 5. – С. 3-11.

9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації. / За ред. О. В. Стефанова. — К.: Авцена, 2001. — 528 с.
10. Лук'янчук В. Д. / Сучасні проблеми токсикології. — 1998. — №2. — С. 12–14.
11. Биофармацевтическая модель оценки взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств по их растворимости, метаболизму и элиминации (BDDCS) / Г.В. Раменская, И.Е. Шохин, А.Ю. Савченко и др. // Биомедицина. — 2011. — № 2. — С. 50-57.
12. Биофармацевтические подходы в разработке и оценке готовых лекарственных форм / А. И. Бардаков, А. А. Литвин, А. И. Сливкин. — Воронеж: ИПЦ ВГУ, 2010. — 128 с.
13. Бобрицька Л. О. Науково-практичне обґрунтування технології твердих лікарських форм антимікробної та протівірусної дії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора фарм. наук / Л. О. Бобрицька. — Харків, 2014. — 43 с.
14. Належна виробнича практика лікарських засобів / під ред. Н. А. Ляпунова, В.А. Загорія, В. П. Георгіївського, Е. П. Безуглой. — К.: МОРІОН, 1999. — С. 508–545.
15. Васенда М. М. Розробка складу, технології і дослідження таблеток на основі магнію аспарагіату: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / М. М. Васенда. — Львів, 2010. — 20 с.
16. Сидоров К.К. Токсикологія нових промислових хімічних речовин. — М.: Медицина, 1973. — Вип. 3. — 47 с.
17. Урбах В. ю. Статистичний аналіз у біологічних та медичних дослідженнях. — «Медицина, 1975. — 229 с.
18. Выбор препарата сравнения при оценке взаимозаменяемости дженерических лекарственных средств / Г.В. Раменская, А.Ю. Савченко, К.С. Давыдова и др. // Медицинский альманах. — 2011. — Т.2, №15. — С. 40-42.
19. Демина, Н.Б. Стратегии развития и биофармацевтические аспекты систем доставки лекарств / Н.Б. Демина, С.А. Скاتков // Российский химический журнал. — 2012. — Т. LVI, № 3-4. — С. 5-10.

20. Денис А. І. Розробка складу, технології та дослідження таблеток на основі екстракту листя тополі китайської: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / А. І. Денис. – Львів, 2013. - 20 с.
21. Аптечный рынок Украины по итогам 2018. // Еженедельник Аптека. – 2019. – № 5 (926).
22. Державна Фармакопея України. - [1-е вид.] - Х. : РІРЕГ, - 2001. - 556 с.
23. Державна Фармакопея України. Доповнення 2. - Х. : РІРЕГ, 2008. - 603 с.
24. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua>.
25. Домар Н. А. Розробка складу та технології таблеток на основі порошку вичинок винограду культурного та метил урацилу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / Н. А. Домар. – Харків, 2008. – 20 с.
26. Єзерська О. І. Обґрунтування складу, технології та дослідження таблеток з екстрактом цикорію і кукурудзи: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / О. І. Єзерська. – Львів, 2014. – 23 с.
27. Изучение равновесной биофармацевтической растворимости субстанций лекарственных средств, применяемых при лечении онкологических заболеваний / Шамаль Л.Л., Ярушок Т.А., Шохин И.Е. и др. // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2014. – № 11. – С. 73-77.
28. Ильина Т.В. Синтез, биологическая активность производных антрахинонсукцинаминовых кислот и стандартизация сырья и препаратов марены красильной. – Х., 1990.
29. Коваль В. М. Розробка складу, технології і стандартизація таблеток, що містять цинку аспарагінат, кислоту аскорбінову та екстракт ехінацеї: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / В. М. Коваль. – Львів, 2012. – 22 с.
30. Компендиум. Лекарственные препараты [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua>.

31. Кузнецов А.В. Разработка подхода к оценке приданных потребительских свойств таблетированных лекарственных / А.В. Кузнецов, А.А. Кузнецов // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 630.
32. Кучеренко Л. І. Розробка технології і стандартизація таблеткованих лікарських препаратів на основі похідних 1,2,4-триазолів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора фармац. наук /Л. І. Кучеренко. – Харків, 2010. – 44 с.
33. Лікарські рослини / Відп. ред. А.М. Гродзинський. – К., 1990; Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Caprifoliaceae – Plantaginaceae. – Л., 1990.
34. Ляпунов Н. А., Соловьев А. С, Стецов В. В. и др. Стандартизация фармацевтической продукции – основа развития фармацевтического сектора Украины // Ежедневник Аптека. – 2012. – № 826 (4).
35. Марена красильна // Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А. М. Гродзинський. — Київ : Видавництво «Українська Енциклопедія» ім. М. П. Бажана, Український виробничо-комерційний центр «Олімп», 1992. – С. 265.
36. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: РИА Новая волна, Изд. Умеренков, 2007. – 1206 с.
37. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2010. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. – К.: Моріон, 2010. – 238 с.
38. Онишків О. І. Розробка складу та технології таблеток на основі фітоекстракту кори осики: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук / О. І. Онишків. – Львів, 2013. – 20 с.
39. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч.закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] – Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с. : іл. – (Серія “Національний підручник”).
40. Процедура «биовейвер»: современные подходы и общие рекомендации для

оценки эквивалентности *in vitro* лекарственных средств немедленного высвобождения / Г. В. Раменская [и др.] // Рецепт. – 2010. – №5. – С. 33-39.

41. Равлів Ю. А. Розробка технології та дослідження лікарських засобів на основі кріоліофілізованої ксеродерми: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / Ю. А. Равлів. – Львів, 2015. – 24 с.

42. СТ-Н 42-3.0:2011. Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. – К.: МОЗ Україна, 2011. – 42 с.

43. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013 Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика / А. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. – К.: МОЗ України. – 2013. – С. 6-163.

44. Технологія ліків промислового виробництва: підручник для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с. : іл.

45. Технологія ліків промислового виробництва: підручник для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с. : іл.

46. Тригубчак О. В. Розробка складу і технології таблеток, що містять кислоту ацетилсаліцилову в поєднанні з тіотриазоліном: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / О. В. Тригубчак. – Львів, 2010. – 20 с.

47. Шалата В. Я. Розробка технології та дослідження таблеток з рослинними екстрактами венотонізуючої та седативної дії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / В. Я. Шалата. – Львів, 2013. – 24 с.

48. Alvarez C., Nunez I ., Torrado J.J., Gordon J., Potthast H., Garcia-Arieta A. Investigation on the possibility of biowaivers for ibuprofen. J Pharm Sei. – 2011. – Vol. 100. №. 6. – P. 2343-2349.

49. Arnal J./ Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Aciclovir// Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2016. – Vol. 97, №12. – P. 5061-5073.

50. Becker C. / Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Rifampicin // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2016. – Vol. 98, №7. – P. 2268-2281.
51. Becker C. / Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ethambutol Dihydrochloride // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2016. – Vol. 97, №4. – P. 1350-1360.
52. Becker C. / Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ranitidine Hydrochloride et al.J // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2016. – Vol. 98, № 7. – P. 2252-2267.
53. Becker C. /Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Isoniazid // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2016. – Vol. 96, №3. – P. 522-531.
54. Becker C. /Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Pyrazinamide // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2016. – Vol. 97, № 9. – P. 3709-3720.
55. BPh <http://nbscience.com/british-pharmacopoeia-2014>
56. European Pharmacopoeia. - 7-ed. - Electronic version. - 3357 p.
57. Chung K.F., Pavord I.D. //The Lancet. — 2008. — Vol. 371, №19. — P. 1364–1371.
58. Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assay / Ed. by H.G.Vogel and W.H.Vogel. — Springer–Verlag, 1997. — 757 p.
59. Patrick H., Patrick F. //Med. Clin. N. Am. — 1995. — Vol. 79, M2. — P. 361–372.
60. Poole P.J., Black P.N. //J. Respir. Med. — 2003. — M2. — P. 367–370.

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

YOUTH PHARMACY SCIENCE

МАТЕРІАЛИ
III ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

7-8 грудня 2022 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2022

**МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ТЕХНОЛОГІЙ ТВЕРДИХ
ШВИДКОРОЗЧИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ**

Долженко А. О.

Науковий керівник: Ніколайчук Н. О.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

tfr@nph.edu.ua

Вступ. Одним із першочергових важливих завдань сучасної фармацевтичної технології є створення лікарських форм, що сприять прискоренню і поліпшенню біологічної доступності лікарських засобів. Це може бути досягнуто різними способами, серед яких можна виділити використання спеціальних допоміжних речовин (супердезінтегрантів, газоутворюючих сумішей, комплексоутворювачів, солюбілізаторів) і технологічних прийомів (кріомікронізація, отримання твердих дисперсій), що підвищують розчинність або диспергованість лікарських компонентів. Поміж групи швидко розчиняючих лікарських форм особливе місце належить шпичкам (газоутворюючим) препаратам. Їх використання дозволяє досягти зниження побічних реакцій, швидкого настання терапевтичного ефекту, підвищення загальної ефективності лікарських засобів. До переваг швидко розчиняючих лікарських форм слід

віднести також високу біологічну доступність, можливість суміщення взаємореагуючих компонентів і коригування неприємних органолептичних властивостей лікарських речовин.

Загальне зростання номенклатури швидко розчиняючих лікарських препаратів, зареєстрованих в Україні, останнім часом спостерігалось в основному за рахунок імпортованих надходжень. Це пов'язано з тим, що їх створення вимагає не тільки спеціальної технології та обладнання, а й розробки єдиної методології виробництва. У той же час з'явилися можливості вирішення зазначеної проблеми завдяки розвитку виробничої бази фармацевтичних заводів, розширенню номенклатури допоміжних речовин. Однак в розширенні виробництва і номенклатури шпичок лікарських форм є ряд невирішених питань. Незважаючи на близькість за формою, шпички, таблетки і гранули значно відрізняються від традиційних за складом і сутністю технології, так як основними їх складовими є газоутворюючі компоненти. З огляду на це, найбільш актуальним питанням стає теоретичне обґрунтування та розробка практичних рекомендацій щодо вибору оптимального складу допоміжних речовин, у тому числі газоутворюючих компонентів, стабілізаторів, коригентів. Важливими аспектами, що вимагають теоретичного обґрунтування, є розробка способів забезпечення стабільності газоутворюючих сумішей, а також можливості введення лікарських речовин в лікарську форму в залежності від їх фізико-хімічних властивостей. Ці способи повинні відповідати головній вимозі: зберегти стабільність лікарських речовин і їх терапевтичну активність. Рішення цих завдань дозволить розробити єдиний методологічний підхід до технології і шпичок лікарських форм, що сприяє розширенню номенклатури швидко розчиняючих лікарських препаратів. В першу чергу це стосується серцево-судинних, спазмолітичних, відсудувальних, а також лікарських препаратів інших груп, фармакологічний ефект яких

повинен бути найбільш повним і неглибким. Істотно можуть розширити номенклатуру шипучих лікарських форм композиції на основі БАР рослинного походження, сольові комплекси мінеральних вод та їх поєднання. Все це свідчить про те, що розроблення методології створення швидко розчинних лікарських форм є актуальною проблемою фармацевтичної науки і практики. Її рішення дозволить впровадити у виробництво сучасні, високоєфективні лікарські засоби, значно розширити їх номенклатуру, збагатити сучасне фармацевтичне виробництво новими технологіями та обладнанням.

Мета дослідження. Полігас в розробці методологічних основ створення швидко розчинних лікарських форм і парафармацевтичних засобів, що забезпечують оптимальні умови газоутворення, розчинення, стабільності, необхідний рівень коригування, використання цих підходів на моделях лікарських засобів з різними фізико-хімічними властивостями та впровадження у фармацевтичну практику.

Матеріали та методи. У роботі використовувалися лікарські та допоміжні речовини, що відповідають вимогам чинної нормативної документації.

Всі технологічні процеси здійснювали на лабораторному і технологічному обладнанні: просіювання на ручних ситах, сушку в лабораторних шафках, грануляцію на грануляторі. Необхідні реологічні, технологічні та структурно механічні характеристики порошків (фракційно-дисперсний склад, сипучість і кут природного укосу, насипну масу, міцність таблеток на радіальне стиснення, тиск пресування, сипу і тиск виштовзування) визначали за відомими методиками.

Результати дослідження. Встановлено оптимальні параметри процесу виробництва шипучих таблеток, що відповідають специфічним вимогам: тиск пресування, склад і кількість

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE»

допоміжних речовин, а також умови виробництва (температура, вологість повітря). Обґрунтовані способи введення лікарських речовин в газоутворюючі суміші в залежності від їх фізико-хімічних властивостей і агрегатного стану (роздільний, спільний або комбінований способи грануляції).

Визначені технологічні характеристики газоутворюючих сумішей, на підставі яких за допомогою математичного планування експерименту отримані лінійні і неовні квадратичні рівняння регресії, що показують залежність технологічної якості шипучих таблеток від основних параметрів грануляту і дозволяють прогнозувати оптимальні значення параметрів. Проведені методологічні дослідження узагальнені у вигляді технологічної блок-схеми розробки шипучих таблеток і гранул.

Висновки. На підставі експериментально-теоретичних досліджень розроблена блок-схема виробництва швидко розчинних лікарських форм і парафармацевтичних засобів, що дозволяє як оптимізувати склад і кількість допоміжних речовин, так і визначити основні закономірності їх технології в умовах вітчизняного виробництва. Методом експертних оцінок знайдені межі оптимальних значень основних технологічних показників гранулятів для шипучих таблеток і гранул: коефіцієнта газоутворення, часу розчинення і тиску виштовзування, на підставі яких розроблений узагальнений критерій технологічної якості.

Продовження додатку А



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет



Цим засвідчується, що

Долженко А. О.

**Науковий керівник:
Ніколайчук Н. О.**

брав(ла) участь у роботі III Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

СЕРТИФІКАТ

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

7-8 грудня 2022 р.
м. Харків
Україна



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ДИПЛОМ II СТУПЕНЯ

нагороджується

**Долженко
Анастасія**

у секційному засіданні студентського
наукового товариства кафедри
технології фармацевтичних
препаратів

III Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE

Ректор Фах
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

7-8 грудня 2022 р.,
м. Харків, Україна



Національний фармацевтичний університет

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

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних
препаратів

Олександр КУХТЕНКО

« 22 » вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Анастасії ДОЛЖЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Методологічні аспекти розробки технології твердих швидкокорозчинних лікарських форм»
керівник кваліфікаційної роботи: Ніна НІКОЛАЙЧУК, к.техн.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року № 238.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: дротаверину гідрохлорид, глюкозаміну гідрохлорид, мінеральні води.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, дослідження літератури, методи і об'єкти дослідження, експериментальна частина та висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць – 6, рисунків – 3, схем – 1

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Ніна НІКОЛАЙЧУК, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	Вересень 2022 р	Жовтень 2022 р
2	Ніна НІКОЛАЙЧУК, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	Жовтень 2022 р	Листопад 2022 р
3	Ніна НІКОЛАЙЧУК, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	Листопад 2022	Січень 2023 р

7. Дата видачі завдання: « 22 » вересня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

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

Здобувач вищої освіти

_____ Анастасія ДОЛЖЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Ніна НІКОЛАЙЧУК

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 238
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 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.	Долженко Анастасія Олександрівна	Методологічні аспекти розробки технології твердих швидкорозчинних лікарських форм	Methodological aspects of the development of technology for solid instant dosage forms	доц. Ніколайчук Н.О.	доц. Азаренко Ю. М.

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

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

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

№ 110445 від «22» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Долженко Анастасії Олександрівни, ____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Методологічні аспекти розробки технології твердих швидкокорозчинних лікарських форм / Methodological aspects of development of technology of hard quickdissolving medical forms», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

2%

14%

ВІДГУК

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

Анастасії ДОЛЖЕНКО

на тему: «Методологічні аспекти розробки технології твердих швидкорозчинних лікарських форм».

Актуальність теми. Незважаючи на близькість за формою, шипучі таблетки та гранули значно відрізняються від традиційних за складом і сутністю технології, так як основними їх складовими є газоутворюючі компоненти

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

На підставі експериментально–теоретичних досліджень розроблена блок–схема утворення швидкорозчинних лікарських форм і парафармацевтичних засобів, що дозволяє як оптимізувати склад, кількість допоміжних речовин, так і визначити основні закономірності їх технології в умовах вітчизняного виробництва.

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

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

Науковий керівник _____ Ніна НІКОЛАЙЧУК

«07» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Анастасії ДОЛЖЕНКО

на тему: «Методологічні аспекти розробки технології твердих швидкорозчинних лікарських форм».

Актуальність теми. Поміж групи швидкорозчинних лікарських форм особливе місце належить шипучим (газоутворюючим) препаратам. Їх використання дозволяє досягти швидкого настання терапевтичного ефекту, зниження побічних реакцій, підвищення загальної ефективності лікарських засобів.

Теоретичний рівень роботи. У роботі використовувалися лікарські та допоміжні речовини, що відповідають вимогам чинної нормативної документації. Всі технологічні процеси здійснювали на лабораторному і технологічному обладнанні: просіявши на ручних ситах, сушку в лабораторних шафах, грануляцію на гранулятор. Необхідні реологічні, технологічні та структурно механічні характеристики порошків (фракційно–дисперсний склад, сипучість і кут природного укосу, насипну масу, міцність таблеток на радіальне стиснення, тиск пресування, силу і тиск виштовхування) визначали за відомими методиками . Граничне напруження зсуву зволжених таблеткових мас визначали за допомогою конічного пластометра.

Пропозиції автора з теми дослідження. Методом експертних оцінок знайдені межі оптимальних значень основних технологічних показників гранулятів для шипучих таблеток і гранул: коефіцієнта газоутворення, часів і розчинення і тиску виштовхування, на підставі яких за допомогою полінома – відрізка ряду Тейлора розрахований узагальнений критерій технологічної якості, виражений в балах, оптимальні значення якого знаходяться в межах 0,1–0,2. Обґрунтовано методика оцінки органолептичних властивостей шипучих

таблеток і гранул за дев'ятибальною шкалою, достовірність якої підвищується шляхом розрахунку коефіцієнта конкордації. З урахуванням розроблен методологічних підходів обґрунтовані склад і технологія шипучих таблеток дротаверина гідрохлориду, що дозволяють прискорити час досягнення максимальної концентрації діючої речовини в крові в два рази в порівнянні з традиційними таблетками.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на експериментальних даних є логічними та послідовними.

Недоліки роботи. Слід зауважити, що у тексті зустрічаються граматичні помилки та невдалі вирази.

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

Рецензент _____

доц. Юлія АЗАРЕНКО

«15» грудня 2022 р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Витяг з протоколу
засідання кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ
№ 6 від 21 грудня 2022 року

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

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

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

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2023 року випуску

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: «Методологічні аспекти розробки технології твердих швидкорозчинних лікарських форм»

здобувача вищої освіти випускного курсу Фс18(4,5з)-02б групи НФаУ 2023 року випуску Анастасії ДОЛЖЕНКО
(ім'я, прізвище)

Науковий(-ві)керівник(-ки) к.техн.н., доц. Ніна НІКОЛАЙЧУК
Рецензент к.біотехн.н., доц. Юлія АЗАРЕНКО

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу Фс18(4,5з)-02б групи Анастасії ДОЛЖЕНКО
(ім'я, прізвище)

на тему: «Методологічні аспекти розробки технології твердих швидкорозчинних лікарських форм»

Голова

завідувач кафедри,
доктор фарм. наук, проф.

_____ (підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доцент

_____ (підпис)

Антоніна СІЧКАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ

ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ

ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Анастасія ДОЛЖЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Методологічні аспекти розробки технології твердих швидкорозчинних лікарських форм»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Анастасія ДОЛЖЕНКО в процесі роботи провела літературний пошук щодо історії виробництва фармацевтичних препаратів та розробки складу швидкорозчинних лікарських форм. Обрані методи одержання шипучих таблеток дротаверину гідрохлориду та глюкозаміну гідрохлориду. Здобувач вищої освіти Анастасія ДОЛЖЕНКО допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ніна НІКОЛАЙЧУК

«07» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувач кафедри
технологій
фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«21» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« 9 » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/