

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

**факультет фармацевтичний
кафедра заводської технології ліків**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТОК З
АМБРОКСОЛУ ГІДРОХЛОРИДОМ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи

Фм19(4,6з)-01б

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Юлія ЛОБАЧОВА

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

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
технології фармацевтичних препаратів, к.фарм.н.,
доцент Антоніна СІЧКАР

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена розробці складу і технології таблеток амброксолу з левоцетиризином для лікування захворювань дихальних шляхів.

Робота викладена на 41 сторінці друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 7 таблицями та 7 рисунками. Список використаних джерел містить 31 найменування.

Ключові слова: таблетки, алергія, технологія, захворювання дихальних шляхів.

ANNOTATION

The qualification of the robot is dedicated to the development of the warehouse and technology of ambroxol tablets with levocetirizine for the treatment of illnesses in respiratory diseases.

The work is presented on 41 pages of printed text, consists of an introduction, literature review, experimental part, general conclusions, list of used sources and appendices. The work is illustrated with 7 tables and 7 figures. The list of used sources contains 30 names.

Key words: pills, allergies, technology, illness of the savage nobles.

ЗМІСТ

ВСТУП		4
РОЗДІЛ 1	ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	6
1.1	Профілактика та лікарські засоби для терапії гострих респіраторних інфекцій	6
1.2	Сучасні методи мукоактивної терапії при захворюваннях органів дихання	10
	Висновки до розділу 1	14
РОЗДІЛ 2	ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	16
2.1	Об'єкти досліджень	16
2.1.1	Характеристика основних речовин	16
2.1.2	Характеристика допоміжних речовин	16
2.2	Методи дослідження	17
	Висновки до розділу 2	21
РОЗДІЛ 3	Розробка складу та технології таблеток з амброксолом	22
3.1	Перспективи створення комбінованих препаратів	26
3.2	Вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей субстанцій	26
3.3	Вибір допоміжних речовин	28
3.4	Розробка складу та технології таблеток з амброксолом	37
	Висновки до розділу 3	40
	ВИСНОВКИ	41
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	42
	ДОДАТКИ	46

ВСТУП

Актуальність теми. Гострі і респіраторні інфекції (ГРІ) та грип належать до найбільш розповсюджених інфекційних захворювань. За даними літератури найвищі показники захворюваності на гострі респіраторні захворювання реєструються серед дітей у віці до 3 років та залишаються високими доброків з наступним зниженням у дітей старшого віку. В подальшому високий рівень захворюваності має місце серед дітей дошкільного та шкільного віку. При цьому показники захворюваності серед дітей вище, ніж серед дорослих у 2-3,5 рази. У середньому дорослі хворіють на ГРЗ 2-3 рази на рік, а діти - до 6-10 разів на рік. При чому, діти з організованих колективів можуть формувати одну з основних груп ризику в певній місцевості, населеному пункті.

У дорослих людей рівні захворюваності на ГРЗ щорічно перевищують всю іншу інфекційну захворюваність, а їх частка в загальній структурі інфекційної захворюваності сягає до 90-95%.

Високий рівень захворюваності, можливість тяжкого перебігу хвороби, розвиток різноманітних ускладнень (пневмонія, синусити, міокардити, менінгіти та ін.), в тому числі і серйозних ускладнень, розвиток важких випадків від них, відсутність чи недостатня ефективність засобів етіотропної терапії, імуно- та екстреної профілактики визначає актуальність грипу та інших гострих респіраторних захворювань.

Статистика свідчить, що гострий бронхіт найчастіше відзначається у чоловіків у віці до 40 років. Захворювання вражає приблизно 5% дорослого населення щорічно, причому 82% випадків відбуваються в зимовий і осінній час. У США гострий бронхіт є 9-й, а в Австралії - 5-й найбільш поширеною причиною звернення пацієнтів до лікарів загальної практики. У той же час за останнє десятиліття поширеність гострого бронхіту в країнах Західної Європи знизилася більш ніж в 2 рази. Дане спостереження пов'язують з поліпшенням виявлення лікарями загальної практики бронхіальної астми і

хронічної обструктивної хвороби легень, а також з тенденцією до більш рідкісного зверненням пацієнтів за лікарською допомогою з приводу інфекцій дихальних шляхів.

Серед секретолітиків особливе місце займає амброксол, муколітичний засіб нового покоління, який є активним метаболітом природного алкалоїду вазицина. Пацієнтам, у яких кашель супроводжується назальними симптомами, за схильності до вираженого набряку слизової та/або бронхоспазму, при обтяженому алергологічному анамнезі раціонально застосовувати фіксовану комбінацію амброксолу з антигістамінними препаратами.

Мета і завдання. Метою роботи є розробка складу і технології таблеток амброксолу з левоцетиризином для лікування захворювань дихальних шляхів. Завдання роботи є проведення огляду літератури, комплексу фармакотехнологічних досліджень, вибір допоміжних речовин та розробка раціональної технології.

Об'єкт дослідження є порошок субстанції амброксолу, левоцетиризину та допоміжні речовини.

Предметом дослідження є розробка складу та технології лікарського засобу у формі таблеток для лікування захворювань дихальних шляхів.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених у роботі завдань були використані такі методи досліджень: технологічні, фізичні, фізико-хімічні.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота викладена на 41 сторінці друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 7 таблицями та 7 рисунками.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Профілактика та лікарські засоби для терапії гострих респіраторних інфекцій

Профілактикою гострих респіраторних інфекцій, насамперед є методи що підвищують і зміцнюють імунітет людини. Проводиться з дитячого віку загартовування організму, що підвищує рівень захисту організму від ЛОР-захворювань простудного і запального характеру до найвищої позначки.

Профілактикою ангіні, гаймориту і бронхіту є раннє і своєчасне лікування гострих респіраторних вірусних захворювань, грипу [1-8].

Особиста гігієна - теж один з профілактичних методів в отоларингології. Ретельний догляд за порожниною носа і глотки вбереже від інфекційних та гострих запальних захворювань.

Лікування

У процесі лікування ЛОР-органів застосовуються консервативні і оперативні методи. Оскільки отоларингологія відноситься до хірургічної області медицини, то хірургічні підходи лікування включають в себе класичні методи і новітні імплантаційні методи відновлення слухової функції, пластику носа і вух.

Дуже багато уваги в отоларингології приділено відновленню та придбання функцій ЛОР-органів, тобто реабілітації. Більший відсоток пацієнтів потребують реабілітаційні методи, це хворі після операцій на гортані і з патологіями в слуховій області [7-12].



Рис.1.1 Органи, які підлягають лікуванню

Вся особливість хірургічного методу лікування полягає у роботі з у край малими і вузькими структурами і порожнинами з використанням спеціальних інструментів і оптичних збільшувальних приладів.

Основні лікарські засоби, вживані в отоларингології

Біосинтетичні пеніциліни

- Феноксиметилпеніцилін (Воспен, Кліацил, Бімепен) - таб. 250 мг.

Напівсинтетичні пеніциліни

- Ампіцилін (ампіциліну тригідрат)-таб. 250 мг; ампіцилін, росциллин, капс. 250 мг; гранули у флаконі для приготування суспензії для вживання внутрішньо.

- Амоксициклін - капс. 250, 500 мг; порошок у флаконі для приготування суспензії для вживання внутрішньо 250 мг. у 5 мл

- Амоксицилін + клавуланова кислота (амоксиклав, аугментин) - таб. 375, 675 мг, порошок у флаконі для приготування суспензії всередину 312 мг

в 5 мл; ліофілізований порошок у флаконі для ін'єкцій 600 мг, 1,2 г; аугментин - таб. 250 мг + 125 мг, 500 мг + 125 мг, 800 мг + 125 мг, порошок у флаконі для приготування сиропу 125 мг + 31,5 мг в 5 мл, порошок у флаконі для ін'єкцій 500 мг + 100 мг, 1,0 г + 200 мг.

- Пиперацилін + тазобактам (Тазоцин) - ліофілізований порошок для ін'єкцій у флаконі 2,25 г (2 г + 250 мг); у флаконі 4,5 г (4 г + 500 мг).

- Сультамцилін (ампіцилін + сульбактам) (сультасин) - порошок для ін'єкцій 500 мг + 250 мг, 1 г + 500 мг, 2 г + 1 г.

- Тикарцилін + клавуланова кислота (Тиментин) - ліофілізований порошок для приготування р-ра для інфузій у флаконі по 1,6 г (1,5 г + 100 мг), у флаконі по 3,2 г (3 г + 200 мг).

Цефалоспорины I покоління

- Цефазолін (Кефзол) - порошок у флаконі для ін'єкцій 500 мг, 1 г.

Цефалоспорины II покоління

- Цефуруксім (Зинацеф) - порошок у флаконі для ін'єкцій 250 мг, 750 мг, 1,5 г; зиннат, таб., покриті оболонкою 125, 250, 500 мг, гранули у флаконі для приготування суспензії для вживання внутрішньо 125 мг в 5 мл

- Цефаклор (Верцеф) - таб. 375 мг. для вживання внутрішньо.

Цефалоспорины III покоління

- Цефіксім (Цефспан) – капс, для вживання внутрішньо по 100, 200 і 400 мг.

- Цефотаксім (Клафоран) - порошок у флаконі для ін'єкцій 1 г, цефотаксим, порошок у флаконі для ін'єкцій 1,2 г.

- Цефтріаксон (Роцефін) - порошок у флаконі для ін'єкцій 250, 500 мг, 1 г. в комплекті з розчинником; порошок у флаконі для ін'єкцій 1,2 г; лонгацеф - порошок у флаконі для ін'єкцій 250 мг, 1 г.

Цефалоспорины IV покоління

- Цефепім (Максипім) - порошок у флаконі для ін'єкцій 500 мг, 1 г.

- Цефпіром (Кейтен) - порошок у флаконі для ін'єкцій 1,2 г в комплекті з розчинником.

Муколітичні засоби

- Ацетилцистеїн (АСС, АСС- 100, АСС- 200, АСС-лонг) - розчинні таб. по 100, 200, 600 мг; флуімуцил - пакети з гранулами по 200 мг; ампули з 10% р-ром - 3,0 мл для промивання пазух.

- Синупрет - комбінований рослинний препарат; драже для вживання внутрішньо; краплі у флаконах по 100 мл

- Карбоцистеїн (Мукопронт) ~ капс, по 375 мг, сироп у флаконах по 200 мл

- Геломиртол форте - комбінований препарат, краплі, для вживання внутрішньо.

Рослинні краплі від нежитю

До складу лікарських засобів від нежитю рослинного походження входять різноманітні ефірні олії, найчастіше - ментол або олія м'яти перцевої. При введенні його в порожнину носа, хворий отримує освіжаючий і антисептичний ефект. Ментол не здатний усунути набряк слизової оболонки, проте його застосування створює ефект полегшення дихання за рахунок чинення дії на холододові рецептори носа.

Синупрет - препарат комбінованої дії. Він сприяє розрідженню мокроти, знімає запалення, чинить відхаркувальну і муколітичну дію. Завдяки зменшенню набрякості, відбувається легше відходження ексудату з додаткових носових пазух.

Синупрет можна застосовувати з раннього дитячого віку - з двох років. Він має протівірусну активність, підвищує опірність слизової оболонки носа і горла до дії патогенних агентів. Можна знайти препарат в краплях і в драже.

Гомеопатичні краплі від нежитю

Гомеопатичні засоби також часто застосовують для лікування нежитю, спровокованою ГРВІ. Препарати випускаються у формі крапель, спреїв, сиропів, драже і ін.

1.2 Сучасні методи мукоактивної терапії при захворюваннях органів дихання

Будь-який інфекційний або алергічний запальний процес, який стосується структури трахеобронхіального дерева, призводить до різних структурно-функціональним патологічних змін в системі респіраторного тракту: спазму бронхів, зміни функцій бронхіальних залоз з порушеннями продукції і реологічних властивостей бронхіального секрету (мокротиння), уповільнення мукоциліарного кліренсу (бронхіального дренажу), тобто до обтюрації бронхів і, як наслідок, погіршення прохідності дихальних шляхів. При цьому перистальтичні рухи дрібних бронхів і «мерехтіння» миготливого епітелію великих бронхів і трахеї не в змозі забезпечити адекватний дренаж бронхіального дерева. Таким чином, до кашльового синдрому і погіршення якості життя, практично завжди супроводжують як гострі, так і хронічні респіраторні захворювання у дітей, в 30-40% випадків приєднується бронхообструкція з імовірним розвитком при несприятливому перебігу дихальної недостатності. У важких випадках вентиляційні порушення супроводжуються розвитком ателектазів [5-11].

Порушення продукції бронхіальної слизу при респіраторних захворюваннях у дітей, особливо молодшого віку, з освітою в'язкого секрету сприяє прилипанню (адгезії) збудників респіраторних інфекцій до слизистих оболонок респіраторного тракту, що створює сприятливі умови для розвитку бактеріальної суперінфекції. У свою чергу, мікроорганізми і їх токсини пошкоджують Війчастий епітелій слизових трахеобронхіального дерева, погіршують рух війок, порушують дренажні функції бронхіального дерева. Порушення продукції секрету і його складу, застій мокротиння обумовлюють зниження її бактерицидних властивостей і місцеву імунологічну захист, що визначає високий ризик розвитку затяжного і хронічного перебігу запального процесу в дихальних шляхах. Крім того, пошкоджений епітелій бронхів має підвищену чутливість рецепторів до зовнішніх впливів, що значно підвищує ймовірність розвитку бронхоспазму і бактеріальної суперінфекції [1-5].

Запальний процес в трахеобронхіальному дереві завжди супроводжується компенсаторним збільшенням слизоутворення. Однак на тлі гіперпродукції слизу змінюється і склад трахеобронхіального секрету: зменшується питома вага води і підвищується концентрація муцинів (нейтральних і кислих глікопротеїнів), що і призводить до збільшення в'язкості мокротиння. Відзначено, що чим вище в'язкість слизу, тим нижче швидкість її проксимального просування по респіраторному тракту.

Істотне значення мають вікові особливості реагування дихальних шляхів на інфекційно-запальний або алергічний процес. З урахуванням того, що гострі респіраторні захворювання становлять близько 90% всієї інфекційної патології дитячого віку, а також 80% всіх викликів педіатрів на будинок, пошук ефективних методів лікування гострих і хронічних бронхолегеневих захворювань залишається досить актуальним завданням педіатрії [2, 11-16]. Одним з провідних підходів до патогенетичним методам терапії цієї групи захворювань у дітей є корекція прохідності дихальних шляхів.

Кашель - це захисний рефлекс, спрямований на відновлення прохідності дихальних шляхів. Кашель є найбільш частою причиною звернення до лікаря, особливо у маленьких дітей. Хоча кашель може бути й ознакою серйозно захворювання легенів, найчастіше це все ж не так. У більшості випадків кашель виникає в результаті безпечного и нетривалих захворювань.

Кашель це рефлекторне (неконтрольоване) дія, спрямована на захист бронхів. Він перешкоджає проникненню в легені небажаних речовин і частинок, а також виводить зайву виділення з дихальних шляхів.

Хронічний кашель частіше зустрічається при бронхіальній астмі. При легкій формі астми утруднене, хрипке дихання не спостерігається, але пацієнти можуть страждати від тривалого кашлю, особливо вночі або при фізичних навантаженнях. Будь-які подразнюють легені речовини, такі як сигаретний дим або промислові хімікати, можуть викликати хронічний

кашель. Кашель може супроводжувати різні алергії, такі як сінна лихоманка або синусити.

Зазвичай в таких серйозних випадках спостерігаються й інші симптоми, такі як підвищення температури, відсутність апетиту, зниження ваги і загальне погане самопочуття.

На кашель, який триває протягом декількох днів і очевидно пов'язаний з іншими симптомами, такими як головний біль або біль в горлі, можна не звертати уваги або лікувати його простими засобами. Але якщо кашель триває довше тижня і особливо, якщо людина в цілому почувається недобре, необхідно звернутися до лікаря.

Серед використовуваних методів патогенетичного та симптоматичного лікування бронхолегеневих захворювань у дітей одним з найважливіших є мукоактивна терапія. Вона тим більш значима, ніж менше вік дітей, так як відповідні анатомо-фізіологічні особливості істотно впливають на перебіг захворювання (відсутність кашльового рефлексу у дітей перших днів і тижнів життя, схильність до ексудації і набряку слизової оболонки бронхів, виражена гіперпродукція і підвищення в'язкості слизу, вузькість дихальних шляхів та ін.) [3, 12-17].

Лікарські препарати, що покращують відкашлювання мокроти, можна розділити на ті, що стимулюють відхаркування та муколітичні (або секретолітичні) препарати. По складу вони можуть бути як природного походження, так і отримані синтетичним шляхом.

Серед засобів, що стимулюють відхаркування, виділяють рефлекторно діючі препарати і препарати резорбтивної дії. Рефлекторно діючі препарати при прийомі всередину надають помірно подразнюючу дію на рецептори шлунка, що збуджує блювотний центр довгастого мозку, рефлекторно посилюють секрецію слинних залоз і слизових залоз бронхів. Відзначимо, що у дітей раннього віку ці препарати потрібно застосовувати з особливою обережністю. До цієї групи належать препарати термопсису, алтей, солодка, терпингідрат, ефірні масла і ін. Початком відхаркувальних засобів

рослинного походження є алкалоїди та сапоніни, які сприяють регідратації слизу за рахунок збільшення трансудації плазми, посилення моторної функції бронхів і відкашлюванню за рахунок перистальтичних скорочень бронхіальної провідності, підвищення активності миготливого епітелію.

До другої підгрупи відносять препарати резорбтивної дії: натрію і калію йодид, амонію хлорид, натрію гідрокарбонат та інші сольові препарати, які, всмоктуючись у шлунково-кишковому тракті, виділяються слизовою оболонкою бронхів і, збільшуючи бронхіальну секрецію, розріджують мокротиння і полегшують відхаркування. Йодовмісні препарати також стимулюють розщеплення білків мокротиння при наявності лейкоцитарних протеаз. Дані кошти досить часто використовуються при лікуванні кашлю у дітей. Однак це не завжди виправдано. По-перше, дія цих препаратів нетривало, необхідні часті прийоми малих доз. По-друге, підвищення разової дози викликає нудоту і в ряді випадків - блювоту. По-третє, лікарські засоби цієї групи можуть значно збільшити обсяг бронхіального секрету, що призводить до значного порушення дренажної функції легень і реінфікування. Крім того, пацієнтам з поліноз, алергічної налаштованістю відхаркувальні рослинні препарати можуть бути протипоказані.

В останні роки в педіатричній практиці широко застосовується цілий ряд сучасних мукоактивних препаратів (бромгексин, амброксол, ацетилцистеїн, карбоцистеїн і ін.), що володіють муколітичними, секретолітичними і мукорегуляторними властивостями.

Серед секретолітиків особливе місце займає амброксол, муколітичний засіб нового покоління, який є активним метаболітом природного алкалоїду вазицина. Вазицин як відхаркувальний засіб використовується з давніх часів.

Амброксол нормалізує функції змінених серозних і мукозних залоз слизової оболонки бронхів, сприяє зменшенню кіст слизової оболонки і активує продукцію серозного компонента, що особливо важливо у хворих на хронічні захворювання легень.

Пацієнтам, у яких кашель супроводжується назальними симптомами, за схильності до вираженого набряку слизової та/або бронхоспазму, при обтяженому алергологічному анамнезі раціонально застосовувати фіксовану комбінацію амброксолу й лоратадину. Амброксол – універсальний муколітик-мукокінетик, дає змогу впоратися з кашлем шляхом нормалізації реологічних властивостей мокротиння та покращення його виведення.

Лоратадин прицільно впливає на гістамінову ланку патогенезу ГРЗ, допоможе впоратися з набряком слизової оболонки дихальних шляхів і бронхоспазмом [17-22].

Отже, фіксовані комбінації амброксол + лоратадин посідають важливе місце в лікуванні захворювань респіраторної системи. З погляду клінічної фармакології доцільність призначення цих комбінацій зумовлена синергічною дією їх компонентів і прицільним впливом на головні ланки патогенезу респіраторних захворювань. Застосування комбінацій дає змогу покращити функцію зовнішнього дихання, зменшити кашель і задишку, посилити ефективність, забезпечити додаткові плейотропні ефекти (протизапальний, антиоксидантний, дезінтоксикаційний, сурфактантозберігальний).

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Для ефективного лікування гострих респіраторних інфекцій важливе значення має профілактика як метод, що підвищує і зміцнює імунітет людини. Проводиться з дитячого віку загартовування організму, що підвищує рівень захисту організму від ЛОР-захворювань простудного і запального характеру до найвищої позначки.

2. В останні роки в педіатричній практиці широко застосовується цілий ряд сучасних мукоактивних препаратів (бромгексин, амброксол, ацетилцистеїн, карбоцистеїн і ін.), що володіють муколітичними,

секретолітичними і мукорегуляторними властивостями. Амброксол – універсальний муколітик-мукокінетик, дає змогу впоратися з кашлем шляхом нормалізації реологічних властивостей мокротиння та покращення його виведення. Пацієнтам, у яких кашель супроводжується назальними симптомами, за схильності до вираженого набряку слизової та/або бронхоспазму, при обтяженому алергологічному анамнезі раціонально застосовувати фіксовану комбінацію амброксолу й лоратадину.

РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Об'єкти досліджень

2.1.1 Характеристика основних речовин

Амброксолу гідрохлорид - Білий кристалічний порошок без запаху, злегка гіркого смаку. За хімічною будовою близький до бромгексину. Відрізняється від останнього відсутністю метильної групи при атомі азоту бічного ланцюга й наявністю гідроксилу в пари-положенні гексильного ядра.

Для фармрозробки використовувалася субстанція амброксолу гідрохлориду виробництва фірми «Ven Petrochem&Pharma (India) PVT. LTD», Індія.

Левоцетиризин - Білий кристалічний порошок без запаху. По хімічній будові близький до цетиризину. Являє собою лівообертаючий ізомер цетиризину.

Для фармрозробки використовувалася субстанція левоцетиризину виробництва фірми Sun Pharmaceutical Industries Ltd. (Індія), Dr. Reddy's Laboratories Ltd. (Індія).

2.1.2 Характеристика допоміжних речовин

Целактоза (Євр. Фарм. 2002, ф. «MegglesExcipients», Німеччина) – кристалічний порошок білого кольору, повільно розчинний у воді, практично нерозчинний в спирті 96%.

Сахароза (Ph Eur, с. 4311 Німеччина) – кристалічний порошок, без запаху, солодкий на смак, гарно розчинний у воді. Малорозчинна в метанолі, не розчинна в діетиловому ефірі.

Мікрокристалічна целюлоза 102 (Ph Eur, с. 4080, «Mingtai Chemical», Тайвань) – кристалічний порошок білого кольору, практично не розчинний у воді.

Ди-кальцію фосфат 9214 (Ph Eur, с. 4600, «Budenheim», Німеччина) –

кристалічний порошок білого кольору, не розчинний у воді.

Маніт (Євр. Фарм. 2002, ф. «Merck», Німеччина) – кристалічний порошок білого кольору, розчинний у воді.

Крохмаль картопляний (ф. «Avebe», Німеччина) - порошок білого кольору, нерозчинний у воді, спирті.

Крохмаль прежелатинізований (Євр. Фарм. 2002, ф. «Roquette», Франція) – порошок білого кольору, набрякає і недостатньо розчиняється у холодній воді.

Натрію крохмальгліколят (Євр. Фарм. 2002, ф. «Yung Zip Chemical Ind. Co., LTD», Тайвань) – білий, вільно плинний порошок, практично нерозчинний у воді.

Натрію кроскармелоза (Євр. Фарм. 2002, ф. «YungZipChemicalInd. Co., LTD», Тайвань) – порошок білого кольору, нерозчинний у воді.

Кросповідон (Євр. Фарм. 2002, ф. «YungZipChemicalInd. Co., LTD», Тайвань) – порошок білого кольору, нерозчинний у воді.

Кальцію стеарат (ТУ У 22942814.004-2000, Євр. Фарм. 2002, НВП «Електрогазохім») - порошок білого кольору, нерозчинний у воді.

2.2 Методи дослідження

У ході експериментальної роботи були проведені дослідження фармако-технологічних властивостей субстанції, а саме:

- Вивчення параметрів насипної густини, густини після усадки, плинності, вивчення кута природного укосу, показники Hausner Index та Carr Index;
- Вологопоглинання порошку;
- Вивчення фармако-технологічних властивостей наповнювачів;
- Порівняння плинності наповнювачів;
- Вивчення технологічних властивостей таблетних мас;

Вивчення фармакотехнологічних характеристик проводили на приладах фірми «Pharma Test» (Німеччина).

Фракційний (гранулометричний) склад, або відсотковий розподіл частинок порошку за розмірами, впливає на ступінь його сипкості, на ритмічну роботу таблеткових машин, стабільність маси одержуваних таблеток, точність дозування лікарської речовини, а також на якісні характеристики таблеток. Найбільш швидким і зручним методом визначення дисперсності є ситовий аналіз, в якому використовували комплект сит певних номерів із різним діаметром і формою отворів, за відомою методикою.

Просіювали 100,0 г порошку через стандартний набір сит на вібраційній устатковині з числом коливань 340-360 на хвилину протягом 5 хвилин (контролюється секундоміром).

Потім сита знімали по черзі одне за другим, вміст кожного сита зважували з точністю до 0,01 г і розраховували склад кожної фракції в досліджуваній наважці у відсотках.

Плинність – здатність порошкоподібного матеріалу висипатися з лійки під дією сили власної ваги і забезпечувати рівномірне заповнення матричного каналу. Плинність порошків є комплексною характеристикою, зумовленою дисперсністю і формою частинок, вологістю мас, гранулометричним складом, коефіцієнтом міжчастинкового і зовнішнього тертя, насипною густиною.

Визначення плинності порошків проводили за методикою ДФУ (п. 2.9.16) на вібраційному пристрої моделі ВП-12А заводу технологічного обладнання. Наважку порошків, взяту з точністю 0,5%, поміщали у закриту знизу лійку, після ущільнення протягом 20 секунд, відкривали вихідний отвір і визначали час повного витікання зразка з лійки.

Плинність може бути оцінена за показником стисливості порошку Carr Index і коефіцієнтом Hausner Index.

Класифікація плинності, розроблена Р.Л. Карром, наведена в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Шкала плинності

Hausner Index	Carr Index	Плинність	Кут природного укосу, град.
1.05-1.18	5-15	Дуже добра	< 25
1.14-1.19	12-16	Добра	25-30
1.22-1.27	18-21	Задовільна	30-40
1.30-1.54	23-35	Незадовільна	> 40
1.49-1.61	33-38	Незадовільна	> 70
> 1.67	> 40	Відсутня	відсутній

Кут природного укосу – непряма характеристика плинності, яка визначає потенційну плинність матеріалу і характеризує форму, розмір, питому поверхню частин та когезійні властивості сипкого матеріалу. Вимірювання кута природного укосу проводили за допомогою візирної лінійки і шкали, що додаються до приладу ВП-12 А. У лійку, отвір якої знизу закрито, засипали точну наважку (50,0 г) порошку з точністю 0,01 г. Вмикали вібратор і відкривали вихідний отвір, даючи можливість порошку висипатись. Після цього підводили кутомір і за його шкалою визначали кут, який утворився між конусом та площиною поверхні. Кут природного укосу змінюється в широких межах – 25–35 ° для добре сипких порошоків і 60–70 ° для зв'язаних матеріалів. Звідси, чим менший кут укосу, тим вища сипкість.

Насипний об'єм та насипна густина є характеристиками порошку, які

відображають його здатність до заповнення одиниці об'єму і залежать від питомої маси, дисперсності, форми і характеру поверхні частин порошку.

Насипний об'єм визначається як маса одиниці об'єму вільно насипаного порошку, є його характеристикою, що відображає упаковку його частин. Визначення проводили за методикою ДФУ (п. 2.9.15, с. 162). Насипний об'єм визначали на приладі Pharma Test Apparatebau GmbH (Німеччина).

Насипна густина – це маса одиниці об'єму порошку, гранично ущільненого струшуванням (вимірюється у г/мл).

Для визначення точну наважку порошку (близько 20,0 г) поміщали в градуйований скляний циліндр, закріплений на приладі 545-АК-3 Маріупольського заводу технологічного обладнання. Механізм поступальної дії піднімав циліндр із порошком на певну висоту, звідки циліндр спадав вниз, б'ючись об спеціальний пристрій, після чого знову піднімався до верхнього рівня. Завдяки численним ударам циліндра об підставку в ньому відбувається ущільнення порошку. Амплітуда коливань – 35-40 мм, частота ударів 150 кол./хв.

Вологість визначали за методикою ДФУ. Аналітичну пробу сировини подрібнювали до розміру частин 1,0 мм, перемішували і брали три наважки масою 3,0 г (похибка $\pm 0,01$). Кожну наважку поміщали у попередньо висушений і зважений разом із кришкою бюкс і ставили у нагріту до 100-105 °С сушильну шафу.

Перше зважування проводили через три години. Висушували до постійної маси. Постійна маса вважається досягнутою, коли різниця між двома зважуваннями після 60 хвилин висушування і 60 хвилин охолодження в ексікаторі не перевищує 0,01 г.

Вологість сировини (X) у відсотках обчислювали за формулою (2.1):

$$X = \frac{(m - m_1) \cdot 100}{m}, \quad (2.1)$$

де m – маса сировини до висушування, г;

m_1 – маса сировини після висушування, г.

Пресованість – це показник здатності його частин до взаємного тяжіння і зчеплення під тиском з утворенням стійкого міцного пресування. Пресованість характеризували міцністю модельної таблетки після зняття тиску. Чим більша міцність таблетки, тим краща пресованість і формованість порошку. Для лікарських речовин із пресованістю 10-40 Н необхідно застосування допоміжних речовин, що поліпшують міцність твердих лікарських форм.

Для визначення пресованості матеріалу наважку вагою 0,3 г пресували в таблетку діаметром 9 мм на гідравлічному пресі при тиску 120 МПа. Після цього визначали міцність отриманої таблетки на приладі для вимірювання лінійних розмірів ті твердості Pharma Test РТВ 311 Е (Німеччина).

Визначення стійкості таблеток до роздавлювання та міцності на стираність проводили приладах фірми «Pharma Test» (Німеччина).

Статистична обробка результатів. Визначення статистичної достовірності результатів експериментів проводили за ДФУ.

Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики, згідно з вимогами ДФУ, з використанням прикладних комп'ютерних програм STATISTIKA 6.0 та MS EXCEL 7.0.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Наведено об'єкти і методи дослідження. Представлено основні властивості субстанції амброксолу та левоцетиризину, а також допоміжних речовин, які широко застосовуються у фармацевтичній технології при виробництві лікарських форм.

2. Наведено методи фізико-хімічних, фармакотехнологічних, аналітичних досліджень, що були використані в роботі.

РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК З АМБРОКСОЛОМ

3.1 Перспективи створення комбінованих препаратів

Останніми роками неухильно зростає інтерес до створення комбінованих препаратів (фіксованих комбінацій), які містять дві чи більше діючі речовини в одній лікарській формі. Від комбінованих препаратів очікують насамперед вищої ефективності, прискореного настання ефекту, покращення профілю безпеки. Слід відзначити й зручність застосування комбінованих препаратів – зменшення кількості таблеток, які треба приймати одночасно, спрощення схеми лікування, підвищення комплаєнсу, скорочення витрат на лікування. У низці випадків застосування комбінованого препарату дає змогу зменшити частоту виникнення небажаних реакцій.

Ефективність фіксованої комбінації часто залежить від сумісності (хімічної), синергізму механізмів дії й особливостей взаємодії кожного окремого компонента (фармацевтичної, фармакодинамічної, фармакокінетичної) між собою.

Показовим прикладом посилення фармакологічних властивостей окремих активних фармацевтичних інгредієнтів є фіксована комбінація найпопулярніших мукоактивних препаратів – ацетилцистеїну й амброксолу. На перший погляд, ці молекули цілком самодостатні й не потребують доповнення. Якщо ж глибше вникнути в особливості основного механізму дії кожного окремого компонента та поєднання їх додаткових (плейотропних) ефектів, раціональність такої комбінації не викликає сумнівів.

Традиційно обидва лікарські препарати застосовуються для симптоматичного лікування кашлю при різних респіраторних захворюваннях. Кашель – найчастіший симптом, який зумовлює істотний дискомфорт для пацієнтів і має потужний несприятливий вплив на якість життя людини [17-22].

У пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом гострі запальні захворювання дихальних шляхів розвиваються частіше, характеризуються тяжчим перебігом, мають високий ризик розвитку ускладнень. Такі пацієнти потребують комплексної терапії, що включає антигістамінні препарати, оскільки саме гістамін при гострій респіраторній вірусній інфекції (ГРВІ) опосередковує патологічні реакції, подібні до алергічних, в результаті яких розвиваються:

- місцева вазодилатація та підвищення проникності судинної стінки;
- трансудація плазми крові;
- подразнення нервових закінчень;
- гіперпродукція слизу секреторними клітинами.

Наслідком цих змін є характерна симптоматика: набряк слизових оболонок, закладеність носа, ринорея, свербіж, чхання, нежить.

Протягом останніх кількох десятиліть поширеність алергічних захворювань (АЗ) набула статусу епідемії. За останніми даними, більш ніж 600 млн осіб у всьому світі хворіють на алергічний риніт (АР), приблизно 25% з них – у Європі. У дослідженні ЕСАР (Епідеміологія алергічних захворювань у Польщі) майже 30% респондентів повідомили про АР, менш ніж 7% – говорили про кропив'янку (КР), однак понад 40% пацієнтів мали позитивні реакції на шкірні алергопроби зі звичайними респіраторними алергенами.

Гістамін відіграє важливу роль у фізіології людини, впливаючи на імунорегуляцію гострої та хронічної запальної реакції через вплив на 4 типи рецепторів, що мають назву H_1 , H_2 , H_3 і H_4 . Препарати, що належать до I покоління АГП (іноді їх називають «класичними»), діють неселективно. Окрім усіх гістамінових рецепторів вони також блокують мускаринові, адренергічні (або адренорецептори) і допамінергічні рецептори, спричиняючи побічні реакції з боку серцево-судинної, сечовидільної та травної систем. Висока ліпофільність цих препаратів і, як наслідок, їх

здатність легко проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр додатково спричиняють найбільш небезпечні побічні явища з боку центральної нервової системи (ЦНС), зокрема сонливість, порушення концентрації, пильності та психомоторної ефективності.

Однак у розвитку гістамінзалежних АЗ найважливішу роль відіграють H_1 -рецептори, стимуляція яких гістаміном спричиняє, наприклад, констрикцію гладеньких м'язів (обструкція дихальних шляхів), підвищує проникність ендотелію (набряк) і стимулює чутливі нерви і кашльові рецептори (свербіж, чихання, ринорея). Тому відкриття сполук, що селективно впливають на H_1 -рецептори та нині відомі як АГП II покоління, можна вважати найбільшим проривом у більш ніж 70-річній історії АГП (рис. 1).

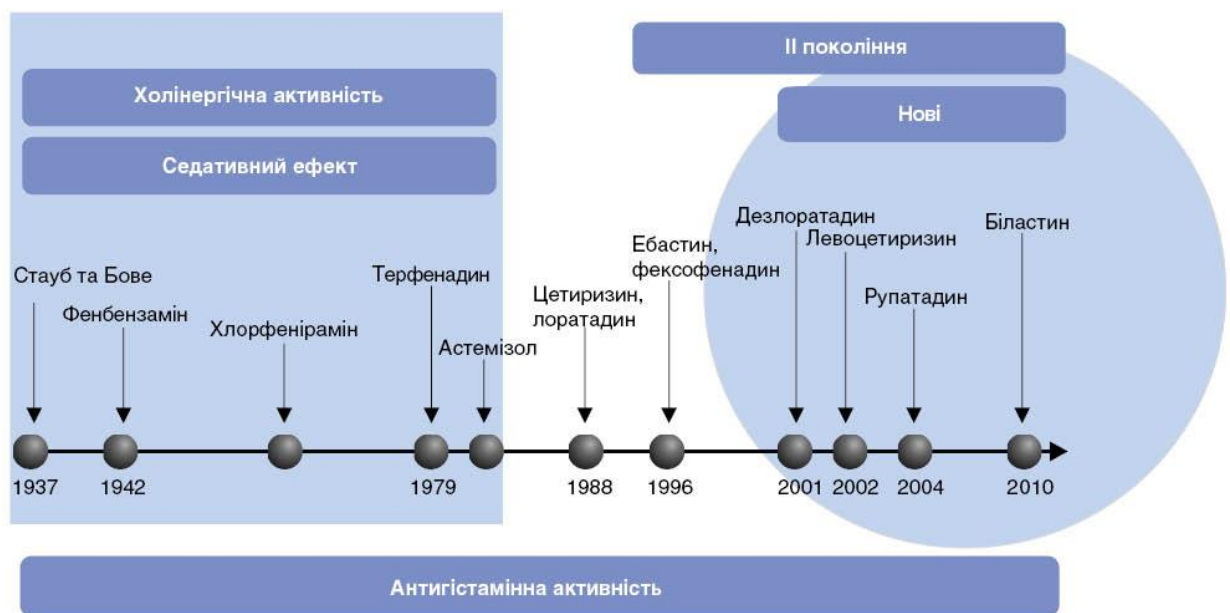


Рис. 3.1 Історія розвитку антигістамінних препаратів

Підвищити ефективність терапії і прискорити одужання пацієнтів з обтяженим алергоанамнезом можливо за допомогою фіксованих комбінацій, взаємодоповнювальна дія компонентів яких спрямована на різні

ланки патогенезу захворювання та його симптоми. Гарним прикладом такої взаємодії служить фіксована комбінація амброксолу й лоратадину (ПульмоЛОР[®], MoviHealth, Швейцарія).

Обидва компоненти купірують запальний процес: амброксол пригнічує виділення прозапальних цитокінів, лоратадин редукує гістамінозалежні прояви алергічного запалення. На відміну від монотерапії амброксолом, у групі комбінованого лікування відзначалася краща динаміка зменшення основних клінічних симптомів: кашлю, виділення мокротиння та ринореї, а також зниження рівня еозинофілів і загального імуноглобуліну Е, що є маркером купірування алергічного запалення та запобігання можливим порушенням бронхіальної прохідності при ГРВІ [19, 20-23].

Антигістамінні препарати другого покоління мають протиалергічні та протизапальні властивості.

Згідно з результатами порівняльного дослідження ефективності дії антигістамінних препаратів на активність гістамін-індукованих пухиря та гіперемії, левоцетиризин значно перевищує дезлоратадин ($p < 0,0001$). Пригнічення гістамін-індукованого пухиря, через 4 години після прийому левоцетиризину, було втричі ефективніше, ніж після прийому дезлоратадину. Через 24 години після прийому антигістамінного засобу інгібуюча активність левоцетиризину залишалася вдвічі вищою, ніж у дезлоратадину. Левоцетиризин пригнічував прояви уртикарної реакції більш ніж на 95%.

Разова доза левоцетиризину 5 мг має більш послідовну і сильну інгібуючу дію на гістамін-індуковані пухирі, гіперемію та свербіж, ніж 5 мг дезлоратадину [19]. Левоцетиризин у дозі 5 та 10 мг має більш високу активність у пригніченні гістамін-індукованої шкірної реакції протягом 24 годин, ніж дезлоратадин у дозі 5 та 10 мг.

Нами запропоновано комбінацію фармацевтичної композиції у формі таблеток з амброксолом 30 мг та левоцетиризином 5 мг.

3.2 Вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей субстанцій

Фізико-хімічні властивості порошкоподібних матеріалів, в тому числі і лікарських порошків, обумовлені їх кристалографічною структурою і визначають такі важливі для реалізації поставленого в роботі завдання фармакотехнологічні характеристики: насипну густина, плинність, пресуємість. Всі порошкоподібні речовини являють собою полідисперсні системи, що мають різноманітні форми і розміри кристалічних часток

На початку досліджень вивчали та аналізували фізико-хімічні і фармакотехнологічні властивості субстанції амброксолу гідрохлориду, які описані в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Фізико-хімічні і фармакотехнологічні властивості субстанції амброксолу гідрохлориду

№ п/п	Показники	Величина показника	Метод контролю
1	Втрата в масі при висушуванні, %	0,10	ДФУ, 2.2.32
2	Насипна густина, m/V_0 , г/мл	0,40	ДФУ, 2.9.15
3	Густина після усадки, m/V_{2500} , г/мл	0,55	ДФУ, 2.9.15
4	Коефіцієнт Карра, %	27,3	-
5	Плинність, с/ 100 г зразка, лійка з $d=25$ мм	95	ДФУ, 2.9.16
6	Пресуємість, Н	0,5	-

Результати експериментальних досліджень, що наведені в табл. доводять, що субстанція амброксолу має низьке значення плинності на рівні 95 с/ 100 г зразка, яке підтверджується значенням коефіцієнта Карра 27,3 %. Пресуємість субстанції амброксолу має також низьке значення.

Тому для отримання таблеток з амброксом шляхом прямого пресування необхідно використовувати речовини для поліпшення плинності, пресуємісті.

На другому етапі досліджень нами були проведені фармакотехнологічні дослідження із субстанцією левоцетиризину. Результати досліджень фізико-хімічних і технологічних властивостей субстанції зазначені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Фізико-хімічні і технологічні властивості субстанції левоцетиризину

№ п/п	Показники	Величина показника	Метод контролю
1	Втрата в масі при висушуванні, %	0,20	ДФУ, 2.2.32
2	Насипна густина, m/V_0 , г/мл	0,34	ДФУ, 2.9.15
3	Густина після усадки, m/V_{2500} , г/мл	0,48	ДФУ, 2.9.15
4	Коефіцієнт Карра, %	29,17	-
5	Плинність, с/ 100 г зразка, лійка з $d=25$ мм	87	ДФУ, 2.9.16
6	Кут природного укосу, град	65	ДФУ, 2.9.16
7	Пресуємість, Н	немає	-

Результати табл. 3.2 показують, що субстанція левоцетиризину має незадовільні технологічні властивості (коефіцієнт Карра, дорівнює 29,17 %; низька плинність субстанції 87 с/ 100 г зразка ; кут укосу 65 градуса), що обумовлені гранулометричним складом (значна кількість порошку субстанції - частки анізодіаметричної форми розміром від 30-50 мкм).

Для поліпшення фармакотехнологічних властивостей субстанції левоцетиризину та розробки на її основі таблеток доцільно застосовувати речовини, що підвищують плинність та пресуємість [5, 24-31].

З метою поліпшення цих основних показників доцільно застосовувати технологію роздільного приготування мас для таблетування методом прямого пресування з використанням допоміжних речовин різних груп.

3.3 Вибір допоміжних речовин

Для поліпшення технологічних властивостей субстанції амброксолу, зокрема плинності та пресуємісті, нами були використані наповнювачі: маніт, сахароза та целактоза. Спочатку нами були отримані таблеткові маси субстанції амброксолу з наведеними речовинами і визначена плинність кожної маси. Результати наведені на рис. 3.2.

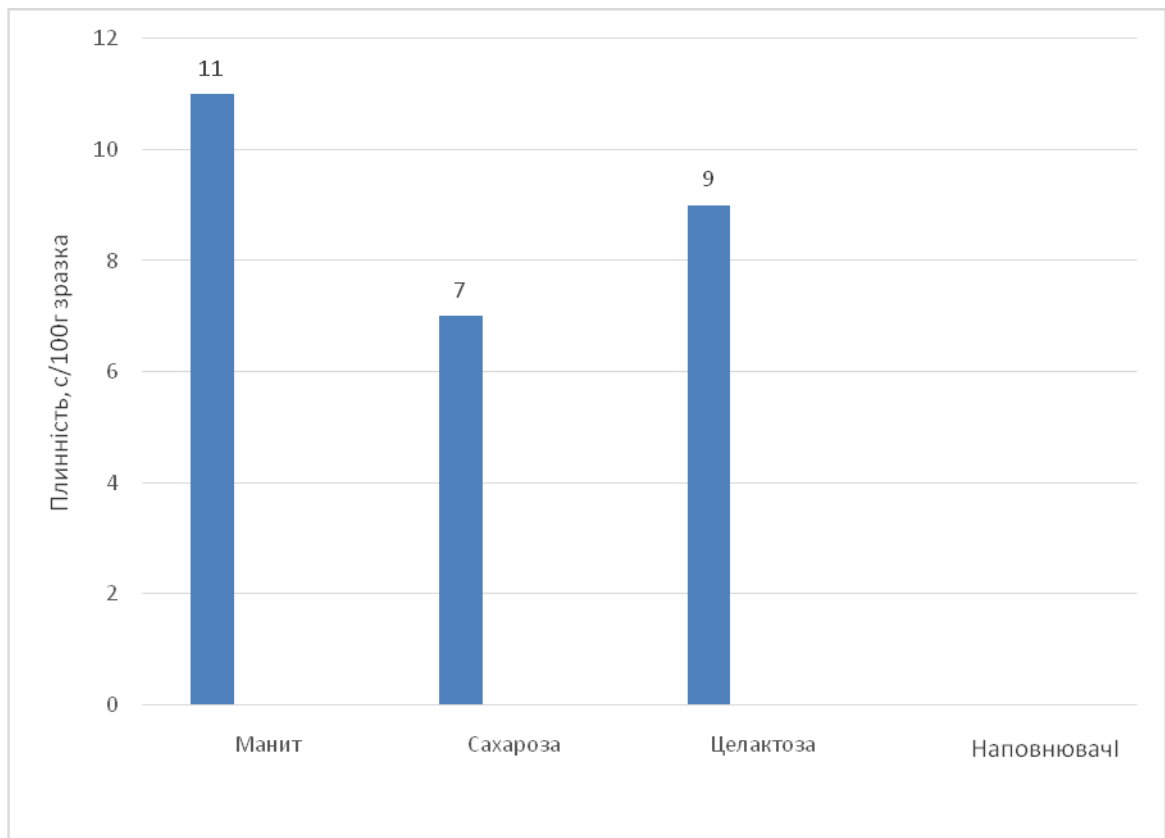


Рис. 3.2 Порівняльна діаграма плинності для різних наповнювачів

Використання наповнювачів значно покращило значення плинності.

Найкращі результати були отримані для маси амброксолу з сахарозою, значення плинності складає 7 с/100 г зразка, для целактози 9 с/100 г зразка, а для маніта 11 с/100 г зразка.

Подальші дослідження були присвячені визначенню пресуємості отриманих порошкоподібних мас амброксолу з наповнювачами.

В лабораторії отримали модельні таблетки з наведеними допоміжними речовинами та визначали їх стійкість до роздавлювання. Отримані результати представлені на рис. 3.3.

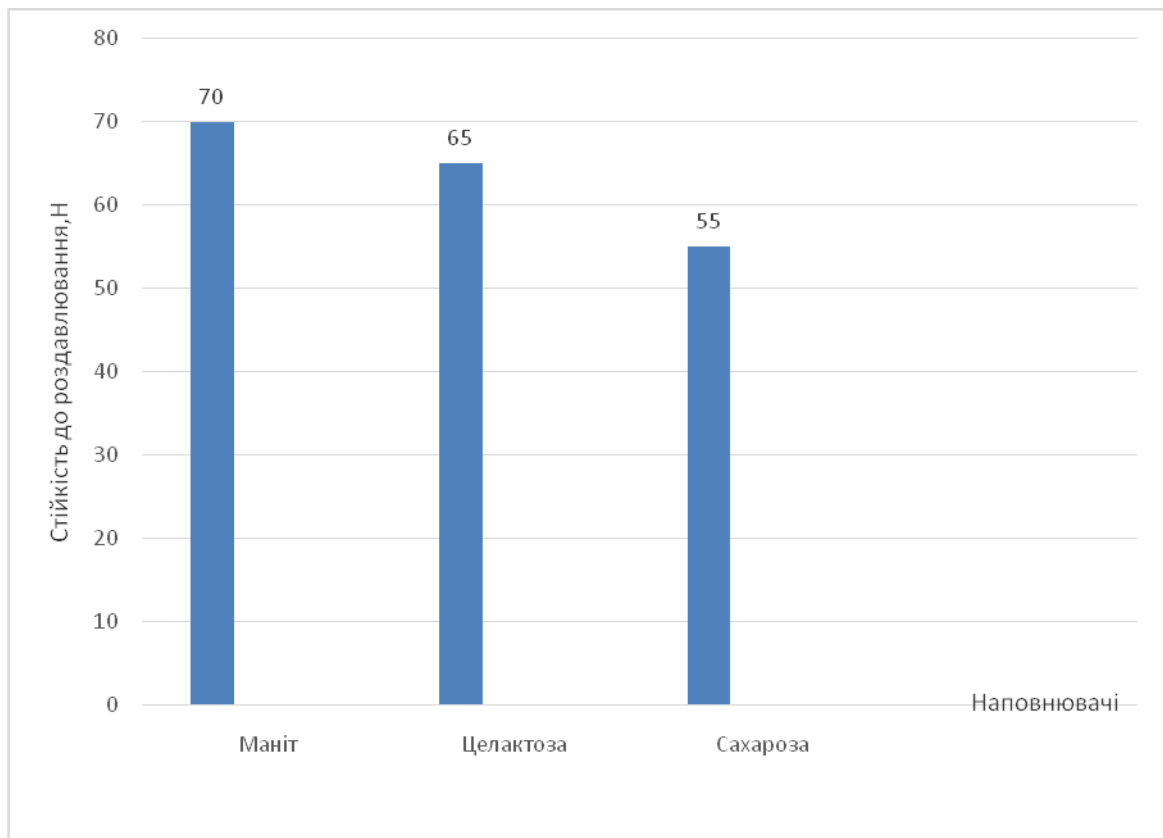


Рис. 3.3 Стійкість таблеток до роздавлювання

Експериментальні результати досліджень показали задовільні значення щодо стійкості модельних таблеток до роздавлювання. Самий високий показник міцності мають таблетки з манітом - 70 Н, але при цьому значення плинності у порівнянні з іншими речовинами нижче і складає 11 с/100 г зразка. Для таблеток амброксолу з сахарозою стійкість до роздавлювання порівняно низька та має значення 55 Н, а плинність має найвищий показник 7 с/100 г зразка. Таблетки амброксолу з целактозою мають також високий показник міцності – 65 Н, та задовільну плинність 9 с/100 г зразка. Тому для подальших досліджень нами була обрана целактоза.

Целактоза (рис. 3.4) - це сполука, що складається з лактози та целюлози. Це речовина природного походження і тому широко використовуються при виготовленні твердих лікарських форм.

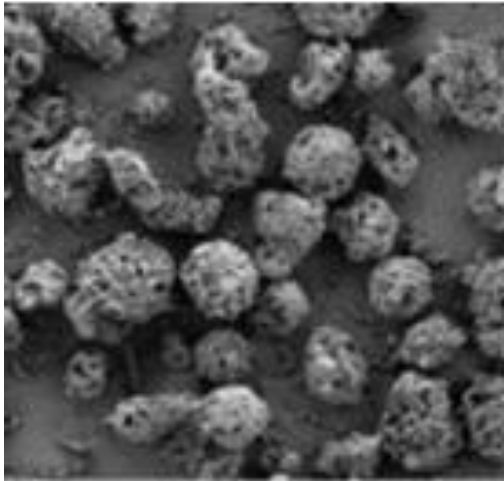


Рис. 3.4 Целактоза

Особливість технології отримання целактози пояснюється за рахунок ефекту синергізму двох речовин. Ця особливість дозволяє збільшити пресування, адгезійну здатність таблеткової маси.

Для отримання целактози використовується розпилююча сушарка з метою інтеграції моногідрату альфа-лактози і порошкоподібної целюлози в єдину суміш.

В результаті такого процесу була отримана комбінована допоміжна речовина для прямого пресування Cellactose® 80, що містить 75% моногідрату альфа-лактози і 25% порошкоподібної целюлози.

Враховуючи невелику дозу левоцетиризину 5 мг, серед наповнювачів були досліджені наступні речовини: лактоза 80, МКЦ 101, маніт, ді-кальцію фосфат, сахароза [5, 24-31].

Їх фармако-технологічні властивості наведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

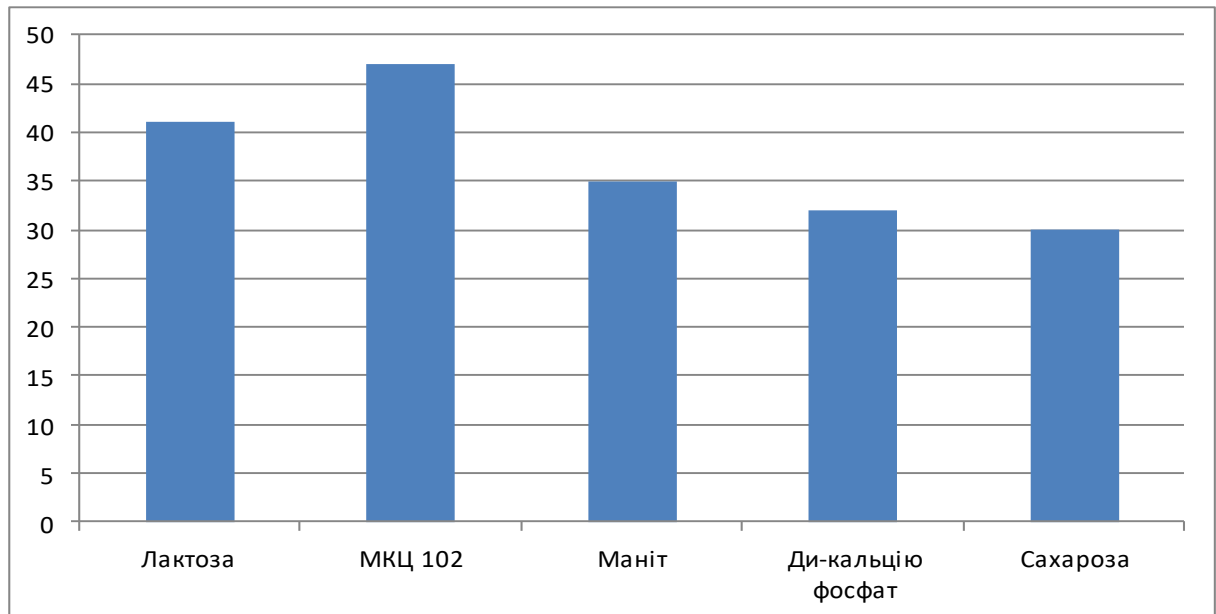
Фармакотехнологічні властивості наповнювачів

Назва речовини	Розчинність	Насипна густина, г/мл	Густина після усадки, г/мл	Плинність с/100 г зразка	Індекс Карра, %
Лактоза 80, «Meggler Excipients», Німеччина	Повільно розчинна у воді	0,53 ± 0,01	0,64 ± 0,01	15,3 ± 0,5	17,0 ± 0,7
МКЦ 102, «Mingtai Chemical», Тайвань	Практично не розчинна у воді	0,33 ± 0,01	0,45 ± 0,01	30,0 ± 0,6	26,0 ± 0,8
Ді-кальцію фосфат 9214, «Budenheim», Німеччина	Не розчинний у воді	0,45 ± 0,01	0,71 ± 0,01	9,3 ± 0,2	21,0 ± 1,0
Маніт PARTECK M 200, «Merck», Німеччина	Розчинний у воді	0,43 ± 0,01	0,57 ± 0,01	27,0 ± 0,7	24,0 ± 1,0
Сахароза пресована марки В, «Südzucker» Німеччина	Розчинна у воді	0,65 ± 0,01	0,72 ± 0,01	2,8 ± 0,1	9,7 ± 0,5

Примітка. n = 5, P = 95%.

З метою вибору оптимального наповнювача були отримані порошкоподібні маси субстанції левоцетиризину з наведеними речовинами (табл.) у співвідношенні 1: 5 і визначена плинність кожної маси. Результати наведені на рис. 3.5.

Плинність, с / 100 г зразка



Наповнювачі

Рис. 3.5 Порівняльна діаграма плинності для різних наповнювачів

Застосування допоміжних речовин покращує значення плинності.

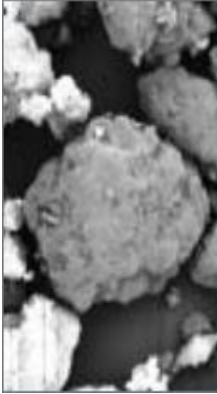

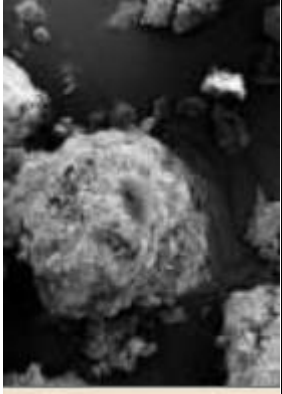
Як видно з рис. 3.5, для кожного наповнювача ці значення різні і залежать від фармако-технологічних властивостей кожної наведеної речовини, які описані в табл. 3.3.

Порівняно добрі результати отримані для маси із сахарозою (30 с / 100 г зразка), трохи нижче для фосфату кальцію двоводневого (32 с / 100 г зразка) і маніту (35 с / 100 г зразка). Для маси із лактозою 80 і МКЦ 101 значення плинності незадовільні.

На підставі експериментальних даних для маси із левоцетиризином нами була обрана сахароза.

Таблиця 3.4

Властивості сахарози

Фізичні та аналітичні характеристики Comprі			
Характеристика	Comprі O	Comprі S	Comprі M3
			
Інгредієнти	Сахароза	Сахароза, глюкозний сироп	Сахароза, мальтодекстрин
Рекомендоване використання	Розчинний продукт, пряме пресування	Пряме пресування	Пряме пресування
Гранулометричний склад мінімум 90% (мм)	0,1-0,6	0,1-1,0	0,2-0,6
Забарвлення в розчині (ІЕ)	≤45	≤45	≤45
Вологість (%)	≤0,1	≤0,7	≤0,7
Інвертний цукор (%)	≤0,015	≤1,0	≤0,05
Насипна густина (г/л)	550-650	580-680	530-630
Насипна густина після усадки (г/л)	700	740	660
Кут природного укосу (°)	37	8	37
Плинність (с/100 г)	41	43	45
Індекс Гауснера	1,16	1,17	1,14
Коефіцієнт пресованості	14	15	12
Провідність (μS/см)	≤35	≤35	≤35

Враховуючи отримані результати значень плинності, доцільно використовувати для порошку левоцетиризину як наповнювач сахарозу.

За рахунок сферичної форми частинки сахарози рівномірно розподіляються між частинками порошку левоцетиризину.

Завдяки цьому покращується плинність і однорідність отриманої капсульованої маси.

Застосування сахарози Compgi:

- Виробництво таблеток, капсул, пастилок, жувальних і шипучих таблеток, а також розчинних порошоків – саше.
- Діапазон різних гранулометричних складів сахарози Compgi дозволяє отримувати таблетки прямим пресуванням без додаткових сполучних речовин.
- Розробка складу і технології лікарських препаратів, що містять АФІ з низькою пресованістю.

Подальші дослідження полягали в об'єднанні і змішуванні отриманих мас для таблетування.

Основним тестом для визначення якості таблеток є розпадання. Для забезпечення відповідності вимогам ДФУ застосовуються допоміжні речовини – розпушувачі.

При виконанні експерименту нами були застосовані наступні розпушувачі: крохмаль картопляний, натрію кроскармелоза, натрію крохмальгліколят, кросповідон та крохмаль прежелатинізований.

Для цього були виготовлені модельні таблетки з цими речовинами та проведено визначення тесту розпадання, за вимогами ДФУ не більше 15 хвилин.

Результати наведені на рис. 3.6.

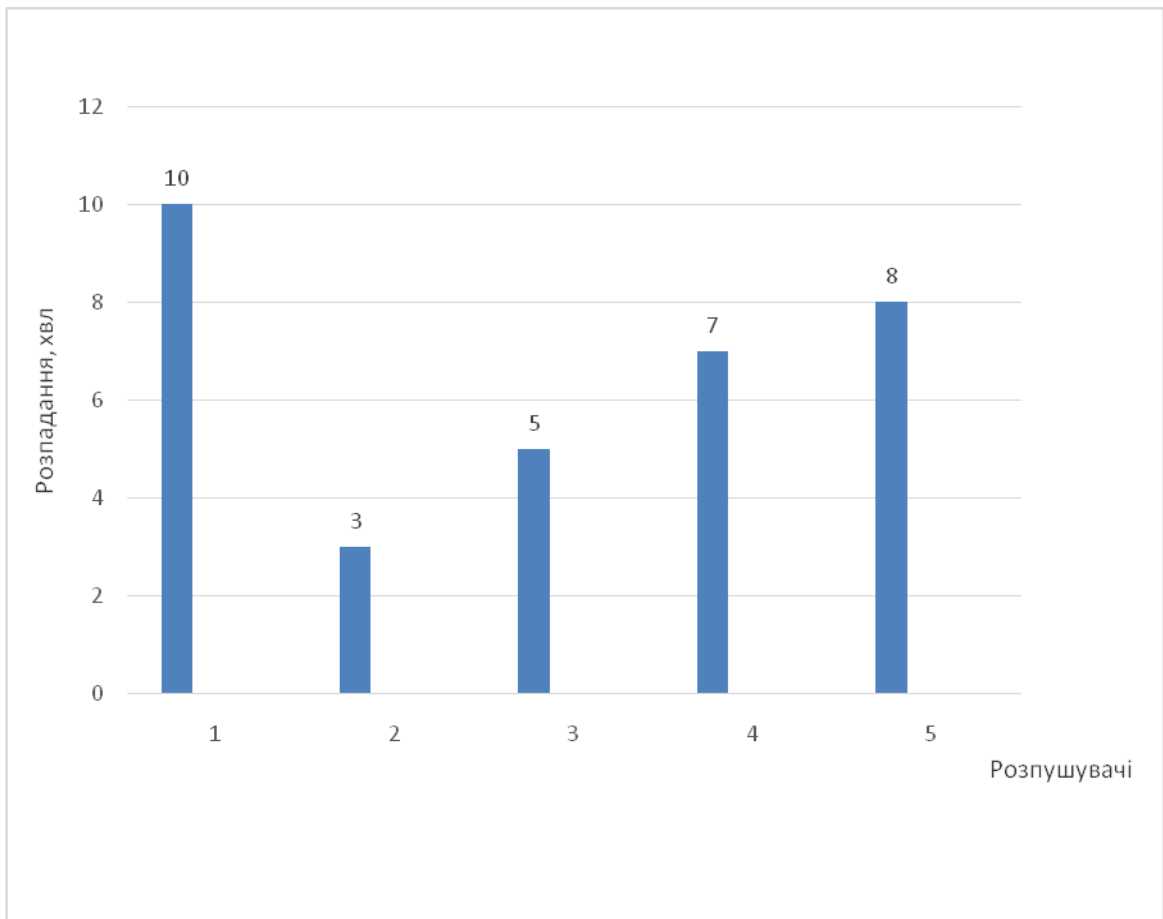


Рис. 3.6 Діаграма розпадання таблеток

- 1- Крохмаль
- 2- Натрію кроскармелоза
- 3- Натрію крохмальгліколят
- 4- Кросповідон
- 5- Крохмаль прежелатинізований

Результати експерименту показали, що модельні таблетки амброксолу, до складу яких входить натрію кроскармелоза мають високий показник значення з тесту розпадання, а саме 3 хвил. Тому в якості розпушувача обрали натрію кроскармелозу у кількості 5,0 % до середньої маси 200 мг. Для зменшення тертя частинок таблеткової маси із прес-інструментом в якості змащувальної речовини використовували кальцію стеарат.

3.4 Розробка складу та технології таблеток з амброксом

На підставі експериментальних досліджень з вибору допоміжних речовин було запропоновано наступний склад комбінованих таблеток з амброксом та левоцетиризином при співвідношенні компонентів наведеному у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Кількісний вміст допоміжних речовин для таблеток

Склад на одну таблетку	мг	%
1	2	3
Амброксол	30,0	15,0
Левоцетиризин	5,0	2,5
Целактоза	128,0	64,0
Сахароза	25,0	12,5
Натрію кроскармелоза	10,0	5,0
Кальцію стеарат	2,0	1,0
Всього	200	100

Маса і діаметр таблетки в процесі фармрозробки не помінялися.

Таблеточна маса, отримана по обраному складу й технології прямого пресування, має наступні характеристики (таб.3.6).

Дані таб.3.6 свідчать про поліпшення технологічних властивостей таблеточної маси (коефіцієнт Карра, дорівнює 17,07 %; плинність маси дорівнює 9,7 г/с; кут укосу 35 градуса), обумовлених введенням речовин, що підвищують плинність.

Таблетування отриманої маси проводили на таблетпресі Fette, що оснащений системою ПАТ (процес аналітичної технології) для зняття показників проведення процесу пресування і обробки результатів. Після

встановлення відповідної середньої маси таблетки, робили пошук оптимального основного тиску пресування в інтервалі (6-25) кН.

Таблиця 3.6

Фармакотехнологічні властивості таблеточної маси

№ п/п	Параметри	Величина показника
1	Зовнішній вигляд	Таблеточна маса білого зі злегка жовтуватим відтінком кольору
2	Насипна густина, г/мл	0,51
3	Густина після усадки, г/мл	0,615
4	Коефіцієнт Карра, %	17,07
5	Кут природного укусу, градус	35
6	Плинність, с/ 100 г зразка	9,7

Результати фармако-технологічних тестів запропонованої фармрозробки:

1. Середня маса таблетки - 0,200 г,
2. Однорідність маси таблетки - Випробувані таблетки не мають відхилення від середньої маси на величину більше $\pm 7,5$ %,
3. Висота таблетки, h - 2,6 мм,
4. Діаметр таблетки, d - 8,0 мм,
5. Стійкість таблетки до роздавлювання - не менш 65 Н,
6. Стираність - 0,05 %,
7. Розпадання - 3 хв,
8. Зовнішній вигляд - Таблетки із плоскою поверхнею, фаскою й рискою, білого кольору.

Опис технологічного процесу.

Просівання сировини. Сировина на серію для просівання зважується в необхідних кількостях.

Целактозу, сахарозу, натрію кроскармелозу, кальцію стеарат просіювали через сито з розміром отворів $(0,2\pm 0,03)$ мм. Амброксолу гідрохлорид та левоцетиризин просіювали через сито з розміром отворів $(0,75\pm 0,03)$ мм.

Готування таблеточної маси.

Масу готували із просіяної сировини по операціях у наступному порядку:

А) змішування :

1. Амброксолу гідрохлорид;
2. Целактоза;

Б) змішування :

1. Левоцетиризин
2. Сахароза

В) опудрювання маси

1. Натрію кроскармелоза
2. Кальцію стеарат;

Змішування.

Сировину завантажували у бин змішувача CANGURO TUMBLER у наступній послідовності: амброксолу гідрохлориду (у перерахуванні на 100% безводну речовину), целактозу. Перемішують суміш протягом (15 ± 2) хвилин.

У змішувачі сахарозу змішували з левоцетиризин упродовж 3-5 хвилин до отримання однорідної маси.

Опудрювання.

Потім завантажували кальція стеарат. Перемішували суміш 1 хвил (при обертанні 10-12 об/хв). Таблеточна маса білого або майже білого кольору.

Таблетування.

Таблетування проводили на роторному таблетпресі. Діаметр таблеток повинен бути $(8+0,2)$ мм. При одержанні пробних таблеток перевіряли: середню масу 10 таблеток, що повинна бути 0,200 г і однорідність маси, що не повинна перевищувати 7,5% середньої маси таблеток; висоту, що повинна

бути $(2,4 \pm 0,4)$ мм, співвідношення висоті до діаметру дорівнює 29,16 %, зовнішній вид: таблетки повинні бути плоскоциліндричної форми з фаскою та рисою, білого кольору, на поверхні допускається незначна мармуровість. Потім перевіряли розпадання: повинне бути не більше 15 хвилин, стиранисть: не більше 1 %, розчинення: не менш 75% і не більше 115% за 30 хв.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. В роботі визначені фармако-технологічні властивості субстанцій амброксолу та левоцетиризину. Порошки досліджуваних субстанцій мають дуже низьке значення плинності та пресуємості. Для поліпшення фармакотехнологічних властивостей діючих речовин та розробки на їх основі таблеток доцільно застосовувати сучасні допоміжні речовини, що підвищують ці головні показники.

2. Враховуючи отримані результати значень плинності, доцільно використовувати для порошку амброксолу як наповнювач целактозу в кількості 64 %. На підставі експериментальних даних для маси із левоцетиризином нами була обрана сахароза 12,5%.

3. В якості розпушувача обрали натрію кроскармелозу у кількості 5,0 % до середньої маси 200 мг. Для зменшення тертя частинок таблеткової маси із прес-інструментом в якості змащувальної речовини використовували кальцію стеарат.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено, що амброксол – універсальний муколітик-мукокінетик, дає змогу впоратися з кашлем шляхом нормалізації реологічних властивостей мокротиння та покращення його виведення. Пацієнтам, у яких кашель супроводжується назальними симптомами, за схильності до вираженого набряку слизової або бронхоспазму, при обтяженому алергологічному анамнезі раціонально застосовувати фіксовану комбінацію амброксолу й левоцетиризину.

2. Вивчені фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості субстанції амброксолу та левоцетиризину. Встановлено, що порошки субстанцій мають дуже низьке значення плинності та пресуємості, яке підтверджується високим значенням кута природного укосу і відповідно, дрібнодисперсністю часток порошоків.

3. Проведено вибір допоміжних речовин: целактоза та сахароза як наповнювачі, натрію кроскармелоза як розпушувач, кальцію стеарат як змащувальна речовина.

4. Розроблено склад та технологію комбінованих таблеток методом прямого пресування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Геноміка - медицині. Наукове видання; за ред. В.І. Іванова, Л.Л. Кисельова. Академкнига, 2005. 392 с.
2. Дада Е.Л., Баришнікова Н.В. Генетика широко поширених захворювань; під ред. В.І. Іванова: підручник для вузів. М.: Академкнига, 2006. С. 545-556.
3. Клінічна анатомія фізіологія і методи дослідження носа, приносних пазух глотки гортані, трахеї, бронхів і стравоходу. http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/backup/lor/classes_stud
4. Несумісні та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування довідник учбовий посібник. Давтян Л.Л. Київ, 2012. 76 с.
5. Chueshov VI, Gladukh OV, Saiko IV, Lyapunova OA, Ruban OA, Krutskikh TV.(2014) Technology of drugs for industrial production: textbook. for stud. higher textbook manager NUPh. Vinnytsya,,: New Book; 2014.
6. Compendium. Medicines. <http://compendium.com.ua/>
7. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України О. І. Лукашів та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3. С. 50–54.
8. До питання комбінованих лікарських засобів / А. Б. Зіменковський та ін. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. № 3-4. С. 8–15.
9. До питання про герпетичну інфекцію як актуальну проблему сьогодення / В. П. Борак та ін. *Актуальна інфектологія*. 2016. № 2. С. 53–58.
10. Державний реєстр лікарських засобів України / МОЗ України, 2018. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 15.03.2019).
11. Гурєєва С. М., Демчук М. Б., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують в лікарських засобах,

що зареєстровані на території України. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 1. С. 63–68.

12. Гриценко В. І., Кієнко Л. С., Бобрицька Л. О. Перспективи створення лікарських препаратів для лікування вірусних захворювань. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 верес. 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 197.

13. Гриценко В. І., Кієнко Л. С., Бобрицька Л. О. Аналіз асортименту лікарських засобів для лікування герпесвірусних захворювань, представлених на фармацевтичному ринку України. *Застосування методів лікування і аніпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці* : матеріали міжнародної наук.-практ. конф., присвяченої пам'яті академіка УАН О. І. Тихонова, м. Харків, 25 берез. 2020 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2020. С. 93–94.

14. Hagberg H., Wennerholm U. B., Savman K. // *Current Opinion in Infection Disease*. – 2015. - Vol. - № 3. - P. 301-306.

15. Атлас інфекційних хвороб Андрейчин М.А., Копча В.С., Крамарєв С.О. та ін. / за ред. Андречина М.А. Тернопіль: ТДМУ, 2010. - 248 с.

16. Інфекційні хвороби в дітей: підручник / С.О. Крамарьов, О.Б. Надрага, Л.В. Пипа та ін. ; за ред. С.О. Крамарьова, О.Б. Надраги. – 2-е вид., випр.. – К.: ВСВ «Медицина». – 2016. – 392 с.

17. Інфекційні хвороби: Підручник / Нікітін Є.В., Андрейчин М.А., Сервецький К.Л., Качор В.О., Головченко А.М., Усиченко Є.М.; За ред.: Є.В. Нікітіна, М.А. Андречина. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2014. 364 с.

18. Злагода В.С., Германюк Т.А., Івко Т.І., Бобрицька Л.О. Маркетингові дослідження лоратадину на фармацевтичному ринку України. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали V Міжнародної науково-практичної

інтернет – конференції (м. Харків, 26 листопада 2020 р.) – Х. : Вид-во НФаУ, 2020. С.193.

19. Інгаляційне застосування медикаментів при захворюваннях органів дихання. *Посібник.* URL: <https://empendium.com/ua/manual/chapter/B72.II.R>. (дата звернення 10.04.2023).

20. Хіміон Л.В., Ященко О.Б., Данилюк С.В. та ін. Симптоматичне лікування кашлю у дорослих. URL: <https://health-ua.com/article/6305-simptomatichne-lkuvannya-kashlyu-u-doroslih> (дата звернення 19.12.2023).

21. Barbaud A. Levocetirizine has a better overall efficacy than desloratadine in chronic idiopathic urticaria: a double blind, randomized, clinical trial. *Abstr. World Allergy Congress*. Bangkok, Thailand, 2007. P. 75.

22. Del Cuvillo A., Mullol J., Bartra I. et al. Comparative pharmacology of the H₁ antihistamines. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2006. Vol. 16, N 1. P. 3-12.

23. Frossard N., Strolin Benedetti M., Purohit A., Pauli G. Inhibition of allergen induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2017. Vol. 10, № 3. P. 212-223.

24. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

25. Vivapur® 12 : Microcrystalline Cellulose / JRS Pharma. Rosenberg: Business Unit Pharma. URL: <http://www.jrspharma.com> (Date of access: 01.02.2015)

26. Vivapur® MCG: Microcrystalline Cellulose and Carboxymethyl-cellulose Sodium : інформ. листок / JRS Pharma. Rosenberg: JRS Pharma, 2004. 2 р.

27. Polyplasdone® Crospovidone NF: Technical Profile / International Specialty Products. New Jersey : ISP, 1999. 4 р.

28. Starch 1500 : Частично модифицированный кукурузный крахмал: каталог / Colorcon. West Point, 2003. 4 p.
29. Vivasol®: Croscarmellose–Natrium, Croscarmellose Sodium / J. Rettenmaier & Söhne. Rosenberg: Business Unit Pharma. URL: <http://www.jrs.de> (Date of access: 06.05.2017)
30. Vivastar®: Sodium Starch Glycolate / JRS Pharma. Rosenberg : Business Unit Pharma. URL: <http://www.jrs.de> (Date of access: 01.02.2015).
31. Diaplant: development of technology and pharmacoeconomic evidence of therapy: Monograph / [Germanyuk T., Bobrytska L., Ivko T., Fares R.] Edited by Germanyuk T.: Lambert Academic Publishing of International Book Market Service Ltd., 2019. – P. 60 ISBN 978-620-0-47182-6.

ДОДАТКИ

Національний фармацевтичний університет

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

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
заводської технології
ліків

Олена РУБАН
«22» вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Юлії ЛОБАЧОВОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка складу комбінованих таблеток з амброксолу гідрохлоридом»
керівник кваліфікаційної роботи: Лариса БОБРИЦЬКА, д.фарм.н., професор
затверджений наказом НФаУ від «23» жовтня 2023 року № 233
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: амброксол, левоцетиризин, допоміжні речовини
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти і методи досліджень, експериментальна частина, висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 7, рисунків –7.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
I розділ	Лариса БОБРИЦЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	вересень 2023 р.	вересень 2023 р.
II розділ	Лариса БОБРИЦЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	жовтень 2023 р.	жовтень 2023 р.
III розділ	Лариса БОБРИЦЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	листопад 2023 р.	листопад 2023 р.

7. Дата видачі завдання: «22» вересня 2023 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Характеристика лікарських засобів для терапії гострих респіраторних інфекцій. Проведення аналізу асортименту лікарських засобів для лікування захворювань дихальних шляхів, представлених на фармацевтичному ринку України. Перспектива створення комбінованих препаратів. Оформлення розділу 1.	вересень-жовтень 2023 р.	виконано
2.	Визначення та характеристика основних діючих речовин та допоміжних речовин. Оформлення розділу 2.	жовтень-листопад 2023 р.	виконано
3.	Розробка складу, технології таблеток з порошком амброксолу і левоцетиризином. Оформлення розділу 3.	листопад-грудень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Юлія ЛОБАЧОВА

Керівник кваліфікаційної роботи

Лариса БОБРИЦЬКА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 233
по Національному фармацевтичному університету
від 23 жовтня 2023 року

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

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Лобачова Юлія Володимирівна	Розробка складу комбінованих таблеток з амброксолу гідрохлоридом	Development of the composition of combined tablets with ambroxol hydrochloride	проф. Бобрицька Л. О.	доц. Січкара А. А.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри 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**

№ 123075 від «13» грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Лобачової Юлії Володимирівни, 5 курсу, 1 б групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу комбінованих таблеток з амброксолу гідрохлоридом / Development of the composition of combined tablets with ambroxol hydrochloride»,

Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіювання).

Голова комісії,

Професор



Інна ВЛАДИМИРОВА

0%

29%

ВІДГУК

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

Юлії ЛОБАЧОВОЇ

**на тему: «Розробка складу комбінованих таблеток з амброксолу
гідрохлоридом».**

Актуальність теми. Гострі і респіраторні інфекції (ГРІ) та грип належать до найбільш розповсюджених інфекційних захворювань. За даними літератури найвищі показники захворюваності на гострі респіраторні захворювання реєструються серед дітей у віці до 3 років та залишаються високими доброків з наступним зниженням у дітей старшого віку. В подальшому високий рівень захворюваності має місце серед дітей дошкільного та шкільного віку. При цьому показники захворюваності серед дітей вище, ніж серед дорослих у 2-3,5 рази. У середньому дорослі хворіють на ГРЗ 2-3 рази на рік, а діти - до 6-10 разів на рік. При чому, діти з організованих колективів можуть формувати одну з основних груп ризику в певній місцевості, населеному пункті.

У дорослих людей рівні захворюваності на ГРЗ щорічно перевищують всю іншу інфекційну захворюваність, а їх частка в загальній структурі інфекційної захворюваності сягає до 90-95%.

Високий рівень захворюваності, можливість тяжкого перебігу хвороби, розвиток різноманітних ускладнень (пневмонія, синусити, міокардити, менінгіти та ін.), в тому числі і серйозних ускладнень, розвиток важких випадків від них, відсутність чи недостатня ефективність засобів етіотропної терапії, імуно- та екстреної профілактики визначає актуальність грипу та інших гострих респіраторних захворювань.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо перспективи створення препаратів для лікування захворювань дихальних шляхів. Теоретично та експериментально обґрунтована фармацевтична розробка у вигляді комбінованих таблеток для лікування захворювань дихальних шляхів. Теоретично та експериментально обґрунтований склад та технологія таблеток.

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

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.

Кваліфікаційна робота Юлії ЛОБАЧОВОЇ відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник _____ Лариса БОБРИЦЬКА

«07» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Юлії ЛОБАЧОВОЇ

**на тему: «Розробка складу комбінованих таблеток з амброксолу
гідрохлоридом».**

Актуальність теми. Захворювання дихальних шляхів на сьогодні становить значну медико-соціальну проблему: захворювання вражає населення усіх країн та поширюється на усі соціальні верстви та вікові групи. Серед секретолітиків особливе місце займає амброксол, муколітичний засіб нового покоління, який є активним метаболітом природного алкалоїду вазицина. Пацієнтам, у яких кашель супроводжується назальними симптомами, за схильності до вираженого набряку слизової та/або бронхоспазму, при обтяженому алергологічному анамнезі раціонально застосовувати фіксовану комбінацію амброксолу з антигістамінними препаратами.

Забезпечення економічної доступності основних груп лікарських засобів з доведеною ефективністю та якістю, що відповідають стандартам лікування є одним з найбільш важливих завдань фармації. В певній мірі це стосується комбінованих лікарських засобів, зокрема на основі амброксолу з левоцетиризином.

Теоретичний рівень роботи. Базуючись на літературних даних, автором обґрунтована доцільність створення комбінованого лікарського засобу, зокрема на основі амброксолу з левоцетиризином.

Пропозиції автора з теми дослідження. Технологія виробництва запропонованого препарату передбачає застосування порошку амброксолу з

левоцетиризином для лікування захворювань дихальних шляхів, які будуть забезпечувати необхідну фармакологічну дію. Вибрано технологію роздільного приготування мас для таблеток.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на експериментальних даних і логічно витікають з отриманих результатів.

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

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Юлії ЛОБАЧОВОЇ за результатами досліджень і об'ємом виконання може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент

доц. Антоніна СІЧКАР

«15» грудня 2023 р.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 5

«20» грудня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри

заводської технології ліків

ПРИСУТНІ: проф. Рубан О.А., проф. Бобрицька Л.О., проф. Гриценко В.І., проф. Сліпченко Г.Д., проф. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О, ас. Пономаренко Т.О.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

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

СЛУХАЛИ: здобувачку вищої освіти 5 курсу групи Фм19(4,6з)-016 Юлію ЛОБАЧОВУ про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Розробка складу комбінованих таблеток з амброксолу гідрохлоридом» (керівник: д.фарм.н., проф. Лариса БОБРИЦЬКА).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., проф. Ковалевська І.В., проф. Сліпченко Г.Д.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм19(4,6з)-016 Юлії ЛОБАЧОВОЇ на тему: «Розробка складу комбінованих таблеток з амброксолу гідрохлоридом».

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ

ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Юлія ЛОБАЧОВА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу комбінованих таблеток з амброксолу гідрохлоридом».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Юлія ЛОБАЧОВА в процесі роботи встановила доцільність створення препаратів для лікування захворювань дихальних шляхів. Автором було експериментально обґрунтовано склад лікарського препарату у вигляді таблеток з порошком амброксолу та левоцетиризином. Здобувачка вищої освіти Юлія ЛОБАЧОВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Лариса БОБРИЦЬКА

«07» грудня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри

заводської технології ліків

Олена РУБАН

«20» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 08 » лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Марія ЗАРІЧКОВА /