

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра технологій фармацевтичних препаратів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: «УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА
ТАБЛЕТОК МЕТОКЛОПРАМІД»

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс18(4,5дз)-01а дз
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Вікторія ШУСТИК

Керівник: асистент кафедри технологій
фармацевтичних препаратів, к.фарм.н. Євген СЕРДЮК

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової фармації та економіки ІПКСФ, к.фарм.н.,
доцент В'ячеслав ШЕВЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі проведені експериментальні дослідження дозволили обґрунтувати раціональний склад та технологію таблеток метоклопраміду по 10 мг методом прямого пресування з використанням допоміжних речовин високої ефективності, скласти технологічну схему промислового виробництва препарату.

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 60 сторінок, містить 10 таблиць, 9 рисунків, 45 джерел літератури, 1 додаток.

Ключові слова: таблетки, метоклопрамід, допоміжні речовини.

ANNOTATION

The experimental researches allowed to substantiate the rational composition and technology of metoclopramide 10 mg tablets by direct compression using high-efficiency excipients, to draw up a technological scheme of industrial production of the drug.

The work consists of the following parts: introduction, literature review, choice of research methods, experimental part, general conclusions, list of used literature sources, total volume of 60 pages, contains 10 tables, 9 figures, 45 references, 1 addition.

Key words: tablets, metoclopramide, excipients.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНИЙ СТАН ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК	7
1.1. Загальна характеристика і класифікація таблеток.....	7
1.2. Технології одержання таблеток.....	9
1.3. Допоміжні речовини у виробництві таблеток.....	12
1.4. Сучасні підходи до використання допоміжних речовин високої функціональності	17
1.5. Метоклопрамід і дослідження ринку прокінетиків.....	23
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	27
2.1. Об'єкти дослідження	27
2.2. Методи дослідження.....	37
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА УДОСКОНАЛЕНОГО СКЛАДУ ТАБЛЕТОК МЕТОКЛОПРАМІДУ	45
3.1. Мета і завдання науково-дослідної роботи.....	45
3.2. Вивчення технологічних властивостей метоклопрамідy.....	47
3.3. Розробка удосконаленого складу таблеток	49
3.4. Розробка технології таблеток метоклопрамідy.....	55
3.5. Дослідження якості одержаних таблеток	58
ВИСНОВКИ.....	60
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	61
ДОДАТКИ.....	66

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АНД – аналітична нормативна документація;
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;
АФЦ – ацетилфталілцелюлоза;
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
ДР – допоміжна речовина;
ДФУ – Державна фармакопея України;
ЄФ – Європейська фармакопея;
КМЦ – карбоксиметилцелюлоза;
МКЦ – мікрокристалічна целюлоза;
М.м. – молекулярна маса;
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я;
МЦ – метилцелюлоза;
НТД – нормативно-технічна документація;
НФаУ – Національний фармацевтичний університет;
ОЕЦ – оксиетилцелюлоза;
ОПМЦ – оксипропілметилцелюлоза;
ПАТ – публічне акціонерне товариство;
ПВП – полівінілпіролідон;
ПВС – полівініловий спирт;
ПрАТ – приватне акціонерне товариство;
СП – спільне підприємство;
ТОВ – товариство з обмеженою відповідальністю;
ФФ – фармацевтична фірма;
ШКТ – шлунково-кишковий тракт;
NaKMЦ – натрієва сіль карбоксиметилцелюлози;

ВСТУП

Актуальність теми. Об'єктом дослідження даної кваліфікаційної роботи були обрані таблетки метоклопраміду по 10 мг, які українські виробники одержують за технологією вологої грануляції. Однак при вивченні наукової літератури було з'ясовано, що ці таблетки на території деяких держав Європи виробляють методом прямого пресування з використанням високоефективних допоміжних речовин.

Виробництво таблеток метоклопраміду за технологією прямого пресування дозволяє скоротити час технологічного циклу за рахунок виключення деяких технологічних стадій процесу виробництва та покращити якість готової продукції за рахунок зменшення кількості допоміжних речовини, що не мають терапевтичної цінності, а все разом призведе до зменшення собівартості і відпускної ціни препарату, що є значним критерієм для покупця.

Сучасні наукові розробки і поява на фармацевтичному ринку нових високофункціональних допоміжних речовин дозволяють не тільки розробляти нові рецептури, але і вдосконалювати методи одержання таблеток, які добре зарекомендували себе у лікуванні тих чи інших хвороб людини. Цим питанням присвячена дана робота.

Мета дослідження. Метою роботи є експериментальне обґрунтування складу таблеток метоклопраміду, що одержують методом прямого пресування.

Завдання дослідження. Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні задачі: провести аналіз літературних даних з питань сучасного стану виробництва таблеток та використання нових допоміжних речовин; обґрунтувати можливість використання сучасних високофункціональних допоміжних речовин при одержанні таблеток метоклопраміду методом прямого пресування; провести фармако-технологічні дослідження і розробити у лабораторних умовах склад таблеток

метоклопраміду для одержання їх прямим пресуванням з новими допоміжними речовинами; визначити основні показники якості отриманих таблеток у відповідності до нормативних документів; розробити технологічну схему виробництва таблеток метоклопраміду згідно запропонованої технології.

Об'єкт дослідження. Таблетки метоклопраміду по 10 мг, модельні таблеткові маси з метоклопрамідом.

Предмет дослідження. Визначення оптимальної концентрації допоміжних речовин, дослідження фармако-технологічних та якісних характеристик розробленого складу.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених у роботі задач були використані загальноприйняті методики ДФУ.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі комплексних фармако-технологічних досліджень розроблено оптимальний склад таблеток з метоклопрамідом. Проведений комплекс досліджень визначив якісний та кількісний склад допоміжних речовин.

Апробація результатів дослідження і публікації. За темою кваліфікаційної роботи опубліковані тези доповіді:

1. Шустик В. А., Сердюк Є. В., Безрукавий Є. А. Удосконалення складу та технології таблеток протиблювотної дії // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали VII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (24-25 листопада 2022 р.). Х. : Вид-во НФаУ, 2022. 481-483 с.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 60 сторінках машинопису, складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Робота ілюстрована 10 таблицями та 9 рисунками.

Список використаної літератури містить 45 джерел, у тому числі 11 іноземних авторів.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.

СУЧАСНИЙ СТАН ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК

1.1. Загальна характеристика і класифікація таблеток

За визначенням ДФУ таблетки — тверда лікарська форма, яка містить одну дозу однієї або кількох діючих речовин, що отримана пресуванням певного об'єму частинок [3]. Більшість таблеток призначена для приймання всередину. Деякі таблетки ковтають цілими, деякі — попередньо розжовують, інші ж розчиняють або диспергують у воді перед вживанням або залишають у роті, де діюча речовина вивільняється [31].

Таблетки класифікують за різними ознаками [27, 32]:

- *за складом*: прості (однокомпонентні) і складні (багатокомпонентні);
- *за структурою будови*: одношарові, багатошарові (не менше двох шарів) і каркасні, без оболонки (покриття) або покриті оболонкою;
- *формою*: круглі, овальні, довгасті, багатокутні, специфічної форми;
- *за призначенням і способом застосування*.

Таблетки, покриті оболонкою, поділяють за характером покриття:

- з дражованим,
- плівковим і
- пресованим сухим покриттям.

Одношарові таблетки складаються з пресованої суміші лікарських і допоміжних речовин і однорідні у всьому об'ємі лікарської форми.

Таблетки для приймання всередину класифікують [3] як:

- таблетки без оболонки;
- таблетки, вкриті оболонкою;
- таблетки «шипучі»;
- таблетки розчинні;
- таблетки дисперговані;
- таблетки кишково-розчинні;

- таблетки з модифікованим вивільненням;
- таблетки для застосування в ротовій порожнині (оромукозальні);
- оральні ліофілізати.

Таблетки мають бути правильної форми, цілими, без вищерблених країв, їх поверхня гладкою і однорідною. Таблетки повинні бути достатньо міцними і не кришитися. Геометрична форма і типорозміри таблеток визначаються стандартом.

Маса таблеток переважно складає 0,05-0,8 г, що визначається дозуванням лікарської речовини та кількістю допоміжних речовин в їх складі.

Залежно від дозування лікарської речовини виділяють таблетки «мітте», «семі» і «форте» — таблетки, відповідно, з мінімальним, середнім і високим дозуванням та відповідно вираженою дією лікарської речовини.

Властивості вихідних лікарських речовин багато в чому визначають раціональний спосіб одержання таблеток. Як вихідні матеріали застосовують сипучі речовини у вигляді порошкоподібних (розмір частинок 0,2 мм) або гранульованих (розмір частинок від 0,2 до 3 мм) форм, які мають властивості, що поділяють на дві великі групи [3, 16, 17, 27, 30, 31]:

- фізико-хімічні (форма, розмір і характер поверхні частинок, щільність, поверхнева активність, розчинність та ін.) і
- технологічні або фармакотехнологічні (насипна щільність, здатність до усадки, сипкість, вологість, фракційний склад, дисперсність, пористість, ступінь ущільнення, спресовуваність, пластичність і міцність кристалічних ґраток тощо).

Фракційний склад або відсотковий розподіл частинок порошку за розмірами, впливає на ступінь його сипкості, а отже на ритмічну роботу таблеткових машин, стабільність маси одержуваних таблеток, точність дозування активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), а також на якісні характеристики таблеток (зовнішній вигляд, розпадання, міцність тощо).

Насипна щільність дозволяє прогнозувати характер допоміжних речовин і об'єм матричного каналу таблеткових машин, оскільки дозування таблеткових мас здійснюється за об'ємом.

Сипкість (плинність) порошоків є комплексною характеристикою, зумовленою дисперсністю і формою частинок, вологістю, фракційним складом і насипною щільністю. Від цього показника залежить рівномірне заповнення матричного каналу, а також задана маса і щільність таблеток.

Спресовуваність характеризується міцністю таблетки після зняття тиску. Чим більша спресовуваність порошку, тим вища міцність таблетки.

Розпадання таблеток показує швидкість вивільнення АФІ з препарату, а тест розчинення – аналізує кількість лікарської речовини (у інтервалах часу), що дифундує з таблеток у розчинювальну рідину.

Якщо вихідні активні фармацевтичні інгредієнти не мають необхідних для безпосереднього пресування властивостей, то до складу вводять допоміжні речовини.

1.2. Технології одержання таблеток

На сьогодні для одержання таблеток використовують дві технології: прямим пресуванням речовин і з попереднім їх гранулюванням [16, 17, 27, 30, 31, 32].

Пряме пресування — це сукупність різних технологічних прийомів, що дозволяють поліпшити основні технологічні властивості матеріалу, що піддається таблетуванню,— плинність і спресовуваність — і одержати з нього таблетки, минаючи стадії попередньої грануляції.

Пряме пресування може здійснюватися [32]:

- 1) шляхом безпосереднього таблетування сипких лікарських речовин з хорошою плинністю і спресовуваністю;
- 2) із додаванням допоміжних речовин, які поліпшують технологічні властивості матеріалу;

3) примусовою подачею матеріалу, що піддається таблетуванню, із завантажувального бункера таблеткової машини в матрицю;

4) із попередньою спрямованою кристалізацією спресовуваних речовин.

Технологія виготовлення таблеток прямим пресуванням найчастіше полягає в тому, що лікарські компоненти ретельно змішують з необхідною кількістю допоміжних речовин і пресують на таблеткових машинах.

Технологія прямого пресування має деякі переваги. Він дозволяє досягти високої продуктивності праці, значно скоротити час технологічного циклу за рахунок виключення багатьох операцій і стадій, виключити використання кількох позицій обладнання, зменшити виробничі площі, знизити енерго- і працевитрати, скоротити численність задіяного персоналу, значно знижуючи собівартість таблеток.

Пряме пресування дає можливість одержати таблетки з волого-, термолабільних і несумісних речовин, виключити дію вологи на нестабільні лікарські речовини, зменшити мікробну контамінацію. Однак нині цим методом одержують незначну кількість найменувань таблеток. Це пояснюється тим, що більшість лікарських речовин не мають властивостей, які дозволяють безпосереднє їх пресування. До цих властивостей належать: ізодіаметрична форма кристалів, хороша плинність і спресовуваність, низька адгезійна здатність до прес-інструмента таблеткової машини.

Однак незважаючи на значні переваги, у метода прямого пресування є свої недоліки — можливість розшарування маси, що піддається таблетуванню, зміна дозування під час пресування з незначною кількістю діючих речовин і необхідність високого тиску. Деякі із цих вад зводяться до мінімуму при таблетуванні примусовою подачею речовин, що пресуються, в матрицю. Це досягається деякими конструктивними змінами деталей машини, тобто вібрацією живильників-дозаторів, вібрацією завантажувальних воронок, поворотом матриці до певного кута в процесі пресування, встановленням у завантажувальну лійку зіркоподібних мішалок

різних конструкцій, засмоктуванням матеріалу в матричний отвір за допомогою вакууму, що створюється сам по собі, або спеціальним з'єднанням з вакуум-лінією [14, 16, 25, 32].

Слід відзначити, що на сьогодні завдяки появі високоефективних допоміжних речовин і нових конструкцій таблеткових машин прямиє пресування дедалі більше впроваджується у виробництві таблеток.

Грануляція — цілеспрямоване укрупнення частинок, тобто процес перетворення порошкоподібного матеріалу в частинки певної величини. Її здійснюють, коли неможливо поліпшити основні технологічні властивості діючих речовин додаванням допоміжних або іншими прийомами [32].

Найчастіше попереднє гранулювання необхідно для поліпшення плинності маси, що піддається таблетуванню. Плинність поліпшується внаслідок значного зменшення сумарної поверхні частинок при їх злипанні в гранули і, отже, зменшення тертя, що виникає між цими частинками під час руху [17, 30].

Грануляція запобігає розшаруванню таблетованої маси, оскільки під час цього процесу відбувається злипання частинок різного розміру і питомої щільності. Утворений при цьому гранулят, за умови одержання гранул однакових розмірів, набуває досить сталої насипної щільності і задовільної плинності. Важливу роль також відіграє міцність гранул, які менше схильні до стирання.

Нині у фармацевтичній промисловості найбільш часто застосовують такі методи грануляції: 1) суха грануляція; 2) волога грануляція; 3) змішана грануляція; 4) структурна грануляція, які у порівнянні з прямим пресуванням використовують значно більшу кількість і допоміжних речовин, виробничого обладнання, і задіяного персоналу. Крім того, з позиції біофармації волога змішана і структурна грануляції, які передбачають зволоження порошків, їх гранулювання, висушування і таблетування гранул, можуть бути причиною модифікації структурно-механічних властивостей вихідних компонентів таблетованої маси. В результаті такі властивості таблетки, як її міцність,

розчинність і розпадання отриманих гранул після дезінтеграції таблетки можуть частково змінитися, що призведе до зниження ефективності препарату.

Тому головним завданням вітчизняного виробництва таблеток є максимальне удосконалення технології їх отримання, використовуючи набутий світовий досвід [27, 31, 32].

На сьогодні найбільш поширений технологічний прийом полягає в поліпшенні технологічних властивостей порошкоподібної субстанції, яка має безпосередньо таблетуватися, шляхом додавання допоміжних речовин. Використання прямого пресування може бути забезпечено підвищенням плинності негранульованих порошоків, якісним змішуванням сухих лікарських і допоміжних речовин, зменшенням схильності речовин до розшарування. При малих дозах АФІ необхідний вибір оптимальних композицій допоміжних речовин, які володіють достатніми технологічними та структурно-механічними властивостями, щоб нівелювати негативний вплив властивостей діючої речовини [8, 13, 16, 28, 32].

1.3. Допоміжні речовини у виробництві таблеток

Виробництво сучасних лікарських засобів припускає використання різноманітних допоміжних речовин, які разом з біологічно активними сполуками чи діючими речовинами входять до складу препарату. Допоміжні речовини є обов'язковими компонентами практично усіх лікарських форм, та складають єдину фармацевтичну систему з АФІ, і разом з ними контактують з організмом людини. В ідеальному випадку допоміжні речовини повинні проявляти фізіологічну індиферентність. Проте результати наукових досліджень указують на те, що вони беруть активну участь у фармакодинаміці і фармакокінетиці ліків. В деяких лікарських формах вони складають 90% маси і регулюють всі основні технологічні властивості, включаючи повноту і швидкість всмоктування діючих речовин. Тому при розробці і виробництві

фармацевтичних препаратів повинно надаватися особливу увагу знанню властивостей і правильному вибору допоміжних речовин.

Наведене особливо значуще при розробці і вдосконаленні твердих лікарських форм, оскільки близько 95 % їх складів містять допоміжні речовини. Допоміжні речовини у виробництві таблеток призначені надати таблетковій масі необхідних технологічних властивостей, що забезпечують точність дозування, механічну міцність, здатність розпадатися і стабільність таблеток в процесі зберігання.

До допоміжних речовин висувають такі вимоги: вони повинні бути хімічно індиферентними; виконувати функціональне призначення, не повинні негативно впливати на організм хворого, а також на якість таблеток при їх виготовленні, транспортуванні і зберіганні.

Допоміжні речовини, що використовуються у виробництві таблеток, поділяють на групи залежно від їх призначення [2, 8, 13, 18, 28, 29, 32, 45]:

1. Наповнювачі (розріджувачі) додаються для одержання певної маси таблеток. Наповнювачі визначають технологічні властивості маси для таблетування і фізико-механічні властивості готових таблеток. До них відносять крохмаль, крохмаль переджелатинізований, глюкозу, сахарозу, лактозу (молочний цукор), магній карбонат основний, магній оксид, глину білу (каолін), желатин, мікрокристалічну целюлозу (МКЦ), метилцелюлозу (МЦ), натрієву сіль карбоксиметилцелюлози (NaКМЦ), декстрин, сорбіт, пектин тощо.

2. Зв'язувальні речовини. Частилки більшості лікарських речовин мають невелику силу зчеплення між собою, тому при їх таблетуванні потрібно застосовувати високий тиск, що часто є причиною несвоєчасного зносу прес-інструмента таблеткових машин і одержання неякісних таблеток.

Для досягнення необхідної сили зчеплення при порівняно невисокому тискові до речовин, що піддаються таблетуванню, додають зв'язувальні речовини. Заповнюючи міжчастинковий простір, вони збільшують контактну поверхню частинок та їхню здатність до когезії. Особливого значення

набувають зв'язувальні речовини у пресуванні складних порошків, які в процесі роботи таблеткової машини можуть розшаровуватися, і це призводить до одержання таблеток з неоднаковим вмістом вхідних інгредієнтів. Застосування певного виду зв'язувальних речовин та їх кількість залежить від фізико-хімічних властивостей речовин, що пресуються.

Зв'язувальні речовини поділяють на дві групи:

- сухі зв'язувальні для прямого пресування і сухої грануляції (мікрокристалічна целюлоза, частково крохмаль переджелатинізований, макрогол 6000, полівінілпіролідон (ПВП), лактоза безводна для прямого пресування, кальцій фосфат двозаміщений дигідрату, маніт для прямого пресування та ін.);

- для вологої, структурної і змішаної грануляції вихідних речовин (вода очищена, клейстер крохмальний, сироп цукровий, розчини: карбоксиметилцелюлози (КМЦ), Na-сіль КМЦ (NaКМЦ), оксипропілметилцелюлози (ОПМЦ), оксиетилцелюлози (ОЕЦ), крохмалю переджелатинізованого; полівініловий спирт (ПВС), полівінілпіролідон, кислоти альгінової, натрій альгінату, желатину та ін.).

3. Розпушувачі (дезінтегранти). У процесі пресування лікарських речовин різко зменшується пористість і тим самим утруднюється проникнення рідини всередину таблетки. Для поліпшення розпадання або розчинення застосовують розпушувальні речовини, які забезпечують механічне руйнування таблеток у рідкому середовищі, що необхідно для якнайшвидшого вивільнення діючої речовини. До таких речовин відносять крохмаль пшеничний, картопляний, кукурудзяний, рисовий, пектин, желатин, МЦ, NaКМЦ, суміш натрію гідрокарбонату з лимонною або винною кислотою, кислоти лимонної з кальцієм карбонатом, цукор, глюкоза, твін-80, аеросил, натрій лаурилсульфат тощо. Розпушувачі також додають до складу таблеток у разі, якщо препарат нерозчинний у воді або якщо таблетки здатні цементуватися під час зберігання.

Ефективнішими розпушувальними речовинами (супердезінтегрантами) при невеликих концентраціях у таблетках виступають натрій крохмаль гліколят (перехреснозшитий натрій-карбоксиметилкрохмаль), натрій-кроскармелоза (форма карбоксиметилцелюлози з внутрішніми поперечними зв'язками), кросповідон (перехреснозшитий ПВП).

Ефективність дії розпушувальних речовин визначається трьома способами:

- визначенням швидкості поглинання і кількості поглиненої води порошкоподібною масою;
- визначенням швидкості набухання і максимальної водної ємності розпушувачів або високошвидкісною фотозйомкою під мікроскопом;
- за часом розпадання таблеток, що містять різні концентрації розпушувальних речовин.

Взагалі, всі розпушувачі забезпечують руйнування таблеток на дрібні частинки при їх контакті з рідиною, внаслідок чого відбувається різке збільшення сумарної поверхні частинок, що сприяє вивільненню та всмоктуванню діючих речовин [32].

За механізмом дії розпушувачі поділяють на кілька груп: набухаючі — речовини, що розривають таблетку після набухання при контакті з рідиною; газоутворюючі — речовини, які забезпечують руйнування таблетки в рідкому середовищі в результаті виділення карбон діоксиду під час реакції взаємодії компонентів газоутворювальної суміші речовин; речовини, що поліпшують змочуваність і водопроникність таблетки і сприяють її розпаданню та розчиненню.

4. Антифрикційні речовини. Однією з проблем таблеткового виробництва є одержання доброї плинності гранулята в живильних пристроях (лійках, бункерах). Отримані гранули і порошки мають шорстку поверхню; це утруднює їх висипання із завантажувальної лійки в матричні гнізда. Крім того, гранули можуть прилипати до стінок матриці і пуансонів унаслідок тертя, що розвивається в контактних зонах частинок з прес-

інструментом таблеткової машини. Для зняття або зменшення цих небажаних явищ використовують антифрикційні речовини, представлені групами ковзних, змащувальних і протиприлипальних речовин.

Ковзні речовини або гліданти (крохмаль, тальк, поліетиленоксид-4000 (макрогол 4000), аеросил та ін.), адсорбуючись на поверхні частинок чи гранул, усувають або зменшують їхню шорсткість, знімають електростатичний заряд з частинок порошку або грануляту і тим самим підвищують їх плинність. Найбільшу ефективність ковзання мають частинки сферичної форми.

Змащувальні або лубриканти (антиадгезійні, протисклеювальні) речовини полегшують виштовхування таблеток із матриці. Змащувальні речовини (кислота стеаринова, кальцій і магній стеарат, гліцерил бегенат, компритол 888 тощо) не лише зменшують силу тертя на контактних ділянках між гранулами і стінкою матриці, між спресованою таблеткою і стінкою матриці в момент виштовхування нижнім пуансоном із матриці, але значно полегшують деформацію частинок унаслідок адсорбційного пониження їхньої міцності за рахунок проникнення в мікрощілини.

Протиприлипальні речовини (макрогол 4000 або 6000, тальк, стеаринова кислота, кальцію і магнію стеарат та ін.) запобігають налипанню таблеткової маси на стінки пуансонів і матриць, а також злипанню частинок одна з одною.

5. Плівкоутворювачі (ацетилфталілцелюлоза (АФЦ), МЦ, ОПМЦ, ПВП, ПВС, етилцелюлоза (ЕЦ), коповідон тощо) використовують для утворення оболонки на поверхні таблетки.

6. Пластифікатори (гліцерин, твін-80, масло вазелінове, кислота олеїнова, макрогол 400, пропіленгліколь та ін.) додають для набуття пластичності.

7. Пролонгатори і речовини для створення гідрофобного шару (віск білий, олія соняшникова, олія бавовняна, монопальмітин, парафін та ін.).

8. Коригувальні речовини додають до складу таблеток з метою поліпшення їхнього смаку, кольору і запаху. У ряді випадків смак і запах ліків буває настільки неприємним, що викликає непереносимість препарату і

відмову від його приймання. Це особливо часто відбувається при лікуванні дітей. Тому під час виготовлення препаратів, що містять такі лікарські речовини, вдаються до ароматизаторів і смакових добавок, тобто коригентів смаку і запаху. Вони призначені для заглушення або маскуванню неприємних органолептичних властивостей препарату [32].

Коригенти смаку (цукор, глюкоза, фруктоза, сахароза, ксиліт, маніт, сорбіт, аспартам, гліцин, дульцин, кислота лимонна, какао та ін.), запаху (олії ефірні, цитраль, ментол, ванілін, етилванілін, есенції фруктові тощо), кольору (індигокармін, кислотний червоний 2С, тропеолін 00, титан діоксид, ферум оксид, вугілля активоване, глина біла тощо) додають до складу таблеток з метою поліпшення їхніх органолептичних властивостей.

9. Розчинники (вода очищена, спирт етиловий, ацетон, хлороформ тощо) призначені для приготування розчинів для зволоження порошків чи розчинів для нанесення оболонки на таблетки та ін.

1.4. Сучасні підходи до використання допоміжних речовин високої функціональності

Передумовами розробки нових допоміжних речовин високої функціональності служили:

- популярність отримання таблеток методом прямого пресування;
- збільшення потреби в наповнювачах, які зможуть замінити два і більш звичайних допоміжних речовини у складі твердої лікарської форми;
- використання високошвидкісних таблеткових машин, що вимагають від допоміжних речовин хорошої текучості, пресуємості і малої зміни ваги в короткі проміжки часу;
- недоліки ряду допоміжних речовин (низька пресуємість, сипучість, чутливість до вологи);
- дефіцит речовин, яких потребують окремі категорії пацієнтів (наприклад, хворі цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією тощо);

➤ здатність поліпшити розчинність, стабільність, біодоступність лікарських речовин [13, 18, 28, 32].

На підставі літературних даних і аналізу переліку речовин, пропонованих провідними постачальниками фармацевтичних допоміжних речовин і субстанцій, дослідниками були відібрані найпоширеніші і доступні допоміжні речовини, що застосовуються для створення твердих дозованих лікарських форм методом прямого пресування [2, 8, 16, 29, 35, 38, 40]:

1. Таблетоза 70/80/100 (агломерати лактози), виробництва Meggle, Німеччина.
2. Лактоза типа «Flow Lac 100» (порошкоподібний моногідрат лактози), виробництва Meggle, Німеччина.
3. Целактоза 80 (75% лактози моногідрату та 25% порошкоподібної целюлози), виробництва Meggle, Німеччина.
4. MicroseLac 100 (75% просіяної лактози моногідрату та 25% мікрокристалічної целюлози), виробництва Meggle, Німеччина.
5. StarLac (85% лактози та 15% кукурудзяного крохмалю), виробництва Meggle, Німеччина.
6. Лудипрес (лактози моногідрат, Колідон 30, Колідон CL), виробництва BASF, Німеччина.
7. Лудипрес LCE (лактози моногідрат, Колідон 30), виробництва BASF, Німеччина.
8. Starch 1500 (частково модифікований крохмаль), виробництва Colocron, США.
9. C*PharmGel DC 93000 (частково переджелатинізований крохмаль), виробництва WIRUD, Німеччина.
10. Prosolv SMCC[®] (силіцована мікрокристалічна целюлоза), виробництва JRS Pharma, Німеччина.
11. Vivapress[®] (частинки кальцію карбонату неправильної сферичної форми), виробництва JRS Pharma, Німеччина.

12. PEARLITOL®SD (частинки маніту дрібнопористої структури та низькою щільністю) і PEARLITOL®DS (частинки маніту крупного розміру та високою щільністю), виробництва Roquette, Франція.

13. Di Pac® (цукор для прямого пресування), виробництва American Sugar Refining, США.

14. Surinerts® (цукрові гранули), виробництва International Specialty Product, США.

15. Повідон 630-S (рекомендований для речовин, чутливих до вологи) виробництва ASHLAND, США та інші.

Результати досліджених рецептур твердих дозованих лікарських форм показали, що введення до їх складу сучасних допоміжних речовин (співвідношення лікарського і допоміжного речовин від 1:1 до 1:10) дає можливість отримати масу для таблетування з хорошою однорідністю розподілу АФІ в пресованій масі і досить високим показником сипучості. Отримувані таким чином таблетки мають високу твердість, міцність, стиранність, гарний зовнішній вигляд і профіль вивільнення лікарської речовини.

Фармацевтичний ринок допоміжних речовин для прямого пресування активно розвивається і поповнюється сучасними розробками, дозволяючи впроваджувати в фармацевтичну промисловість ефективний і економічно більш вигідний метод створення твердих дозованих лікарських форм [32].

Різні дослідники вказують на широке використання за кордоном для прямого таблетування лікарських речовин лактози, мікрокристалічної целюлози (частіше — типа МКЦ-102). Вивчені технологічні характеристики лактози типа «Flow Lac», лактози 80 mesh, мікрокристалічної целюлози 3 типів (Vivarur-12, Vivapur-200 і Vivapur-102) і кальцію фосфату дигідрату та показані принципові можливості вживання даних допоміжних речовин в складах для прямого пресування [6, 13, 28, 29, 32, 39-41, 43-45].

А.П. Зуєвим зі співавторами [9] в досліді по розробці складу і технології таблеток карведилола вивчена можливість отримання таблеток

методом прямого пресування із застосуванням доступного сучасного арсеналу допоміжних інгредієнтів, традиційно що використовуються для прямого пресування. Таблеткова маса з включенням таких речовин, як карведилол, лактоза моногідрат 80 mesh, крохмаль картопляний, магнію стеарат, аеросил, мала низьку сипучість, а таблетки — малу міцність, велике відхилення в масі і низьке значення показника «розчинення». Для поліпшення розчинення в склад вводили 1% натрію лаурил сульфат, розпадання — 0,5% натрію карбоксиметилцелюлозу поперечно зшиту (примелозу), для збільшення міцності таблеток замінювали частину лактози на МКЦ. З метою оптимізації пропису, зменшення її багатокomпонентності і поліпшення сипучості таблеткової маси авторами розглянута можливість введення комбінованих продуктів для прямого пресування. Вивчені основні технологічні властивості комбінованих речовин (лудипрес, целактозам і мікроцелак). Було з'ясовано, що лудипрес володіє більш високим показником сипучості при достатньо задовільній пресуємості. Згідно результатам дослідження, лудипрес може бути оптимальною допоміжною речовиною для отримання таблеток карведилола методом прямого пресування.

А.В. Кузнецов [18] при розробці математичної моделі планування експерименту для вибору складів допоміжних речовин при таблетуванні прямим пресуванням визначив їх основні технологічні властивості (сипучість, сила виштовхування і пресуємість). Автором встановлений кількісний вираз технологічних властивостей, відповідних оптимально ефективним, і складена таблиця градації технологічних властивостей по оптимальних рівнях. Складено неповне квадратне рівняння для розрахунку необхідної кількості допоміжної речовини і експериментально підтверджена для низки порошкоподібних речовин (полівініловий спирт, натрію хлорид, глюкоза, крохмаль, цукор, лактоза). Розроблена математична модель для оптимізації доцільного вибору допоміжних речовин при таблетуванні дозволить оптимізувати і прогнозувати виробництво таблеток прямим пресуванням.

С.В. Ємшанова зі співавторами [10, 11] при вивченні можливості створення таблеток диклофенаку натрію методом прямого пресування провели вивчення технологічних характеристик допоміжних речовин, що традиційно використовуються для прямого пресування і ті, що знедавна з'явилися на вітчизняному ринку сировини, серед яких: лактоза «Spray Dried» («Flow Lac 100»), лактоза 80 mesh, МКЦ марки «Vivapur-102», лудипрес, дикальцій фосфат, кальцію карбонат – Destab 95, сорбіт типа Neosorb і Karion Powder, цукор прямопресувальний – Di-rac, целактоза, крохмаль 1500, манітол гранульований – Mannogem 2080. Як впливає з одержаних результатів, використання розглянутих допоміжних речовин з урахуванням різноманітності їх технологічних характеристик дозволить не тільки одержувати нові препарати методом прямого пресування, але і провести оптимізацію вже діючих технологій шляхом прямого таблетування.

Оскільки субстанція диклофенаку натрію мало розчинна у воді, до складу таблеткової суміші автори вводили розчинні інгредієнти — лактозу, сорбіт, лудипрес. Таблеткова маса з лактозою не володіла достатньою сипучістю, а таблетки характеризувалися низькою міцністю. Сорбіт порівняльно дорогий, тому як наповнювач застосовували лудипрес, який не тільки дозволив поліпшити параметри реологій таблеткової маси, але і одержати достатньо міцні таблетки.

Враховуючи унікальні властивості Лудипресу, було експериментально обґрунтовано його використання в удосконаленому складі таблеток-ядер бісакодилу [11]. Встановлено, що одержані таблетки з оптимізованим складом дозволили застосовувати метод прямого пресування.

Оптимізація складу і технології одержання таблеток-ядер бісакодилу методом прямого пресування дозволила скоротити тривалість виробничого циклу отримання препарату, підвищити міцність таблеток-ядер, знизити їх стиранність, що покращило умови нанесення покриття та позитивно позначилося на якості готового продукту.

А.Г. Дитковская і співавторами [5, 6], вивчаючи можливість створення таблеток триметазидину методом прямого пресування, використовували як допоміжні речовини — маніт для прямого пресування (Parteck® M), кальцію карбонат «зв'язаний» (Formaxx® CaCO₃ 70), сахарозу пресовану (Compri Sugar®), лудипрес і МКЦ. Оцінка фізико-технологічних характеристик показала, що оптимальними властивостями володіє суміш з лудипресом, складу: 0,02 г триметазидину, 0,088 г лудипресу і 0,00108 г кальцій стеарату. Модельна суміш мала наступні характеристики: сипучість – $3,4 \pm 0,3$ г/с, насипну масу – $0,46 \pm 0,015$ г/см³, стиранність – $0,5 \pm 0,15\%$, розпадання – протягом 12-14 хв.

I. Feile і співавтори [39] в досліді по вивченню замінників лактози порівнювали такі допоміжні речовини, як лактоза моногідрата (Caelo), гідрофосфат кальцію дигідрат (Emcompress®) і порошкоподібна целюлоза (Arbocel®P 290). Для оцінки текучості порошків порівнювали кут природного укосу: лактоза – 30-33°, гідрофосфат кальцію – 28°, порошкоподібна целюлоза – 38°. На думку авторів, краща текучість у кальцій гідрофосфату. Гідрофосфат кальцію протестований в класичній рецептурі парацетамолу при прямому пресуванні, де як наповнювач використовувалася лактоза: парацетамол – 250,0 мг, МКЦ – 115,0 мг, лактоза – 60,0 мг, натрієва сіль гліколяту крохмалю – 4,0 мг, стеарат магнію – 1,0 мг, а в 2-й рецептурі 60,0 мг лактози замінені на 60,0 мг гідрофосфату кальцію. Для обох рецептур спостерігалася однакова твердість, а для рецептури з лактозою – більш висока сила пресування. В рецептурі з гідрофосфатом кальцію розпадання відбувається швидше, ніж в рецептурі з лактозою. Як вважають дослідники, використання лактози у фармацевтичних рецептурах може бути успішно замінено гідрофосфатом кальцію дигідратом.

На підставі даних закордонних [35, 39-45] і вітчизняних виробників лікарських засобів і розробок по створенню генерикових і оригінальних препаратів [2, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 28, 29] була складена зведена таблиця основних технологічних характеристик допоміжних речовин, що найчастіше

застосовують при створенні твердих дозованих лікарських форм методом прямого пресування (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Технологічні характеристики деяких допоміжних речовин, що використовуються для прямого пресування

Назва	Виробник	Текучість, г/с	Насипна щільність, г/см ³		Спресовуваність, Н
			До усадки	Після ущільнення	
Лактоза 80 mesh	Meggle, Німеччина	7,0 ± 1,2	0,724	0,828	29,4 ± 5,3
Лактопрес	BASF, Німеччина	7,1 ± 0,3	0,761	0,923	12,6 ± 2,5
Лудипрес	BASF, Німеччина	13,3 ± 0,7	0,628	0,673	33,6 ± 4,4
Маніт Parateck M	Merck KGaA	4,9 ± 0,6	0,636	0,696	48,2 ± 5,8
МКЦ 102 Avicel	JRS Pharma, Німеччина	3,8 ± 0,6	0,326	0,421	137,6 ± 9,7

Як показав аналіз літератури і дані деяких фармацевтичних компаній, вітчизняний ринок допоміжних речовин для прямого пресування активно розвивається і поповнюється сучасними розробками, дозволяючи упроваджувати у фармацевтичну промисловість ефективний і економічно більш вигідний метод створення твердих дозованих лікарських форм [32, 35].

1.5. Метоклопрамід і дослідження ринку прокінетиків

Фактично немає жодного захворювання шлунково-кишкового тракту, при якому не було б тих чи інших порушень моторно-евакуаторної функції стравоходу, шлунка, тонкої і товстої кишки. Точна діагностика порушень моторики, а також можливості її терапевтичної корекції в клінічній практиці є надзвичайно актуальною проблемою.

Ті чи інші розлади моторики шлунково-кишкового тракту (ШКТ) можуть виступати первинним, провідним патогенетичним фактором таких станів, як функціональна диспепсія, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба,

дискінезія жовчовивідних шляхів, і бути наслідком цілого ряду захворювань (цукровий діабет, системна склеродермія і багатьох інших). І якщо спектр дісморних порушень надзвичайно широкий, то можливості їх терапевтичного лікування на сьогоднішній день досить обмежені, незважаючи на те, що з поглибленням розуміння патофізіології порушень моторики шлунково-кишкового тракту різноманітність лікарських засобів – прокінетиків, які застосовуються для їх лікування, зростає [9, 15, 26, 33, 34].

Прокінетики (або регулятори моторики шлунково-кишкового тракту), згідно з визначенням, це фармакологічні препарати, які на різних рівнях і за допомогою різних механізмів змінюють пропульсивну активність шлунково-кишкового тракту і прискорюють транзит харчового болюса по ньому [7, 36, 42].

У повсякденному арсеналі гастроентеролога часто використовуються метоклопрамід (Церукал) і домперидон (Мотилиум, Моторікум, Периліум). Для відповіді на питання, якій групі препаратів віддати перевагу при тих чи інших захворюваннях, необхідно знати, на які відділи травного тракту і як діють прокінетики, а це залежить від механізму їх дії.

За механізмом дії існуючі прокінетики можна розділити на наступні групи [26, 34, 36, 42]:

1. Блокатори дофамінових рецепторів:
 - а) неселективні (метоклопрамід);
 - б) селективні 1-го покоління (домперидон);
 - в) селективні 2-го покоління (ітопрід, праймер).
2. Агоністи 5-НТ4-рецепторів (тегасерод).
3. Антагоністи 5-НТ3-рецепторів (ондансетрон, тропісетрону, алосетрон, сілансетрон).

Один з розповсюджених нині регуляторів моторики – це препарати метоклопраміду, який став об'єктом наших дослідів.

Метоклопрамід є специфічним блокатором дофамінових (D_2) і серотонінових (5-НТ₃) рецепторів, пригнічує хеморецептори тригерної зони

стволу мозку, послаблює чутливість вісцеральних нервів, які передають імпульси від пілорусу та дванадцятипалої кишки до блювотного центру. Через гіпоталамус та парасимпатичну нервову систему метоклопрамід чинить регулюючий та координуючий вплив на тонус та рухову активність верхнього відділу шлунково-кишкового тракту. Підвищує тонус шлунка та кишечника, прискорює випорожнення шлунка, перешкоджає пілоричному та езофагіальному рефлюксу, стимулює перистальтику кишечника. Він має виражену протиблювотну дію при блюванні різного генезу (крім блювання психогенного та вестибулярного генезу). Нормалізує відділення жовчі, зменшує спазм сфінктеру Одді, не змінюючи його тонус, усуває дискінезію жовчного міхура. Не виявляє М-холіноблокуючу, антигістамінну, антисеротонінову та гангліоблокуючу дії; не впливає на тонус кровоносних судин мозку, артеріальний тиск, функцію дихання, а також нирок та печінки, на кровотворення, на секрецію шлунка та підшлункової залози [7].

Даний препарат входить до Національного переліку основних лікарських засобів і виробів медичного призначення та представлений на фармацевтичному ринку України лікарськими засобами вітчизняного (Метоклопрамід-Здоров'я, Метоклопрамід-Дарниця, Метоклопрамід гідрохлорид) та закордонного виробництва (Церукал®) в ін'єкційній та таблетованій формі [9, 15].

Станом на початок 2022 року згідно до статистичних даних на фармацевтичному ринку України зареєстровано лише 7 торгових назв лікарських препаратів фармакотерапевтичної групи A03FA01 «Стимулятор перистальтики» на основі метоклопрамід, серед яких: «Метоклопрамід-Дарниця» (ПрАТ «ФФ «Дарниця»), «Метоклопрамід-Здоров'я» (ТОВ «ФК «Здоров'я»), «Метоклопрамід гідрохлорид» (ПАТ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод») та «Церукал®» (ПАТ «ТЕВА/ПЛІВА Хорватська д.о.о.» (Угорщина/Хорватія) [7, 34].

Споживачами цього лікарського засобу можуть бути люди різного віку, статі і соціальних груп, крім дітей молодше 2 років і жінок у перші три місяці

вагітності та в період годування груддю. Споживання метоклопраміду носить несезонний характер, так як захворювання, при яких препарат застосовується, виникають протягом усього року. Низький рівень життя, споживання неякісної або «нездорової» їжі, гіподинамія, несприятлива екологічна ситуація та інші чинники призводять як до зростання захворюваності ШКТ серед населення різного віку, так і до збільшення попиту на препарат.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

2.1.1. Характеристика і властивості метоклопраміду

Об'єктом досліджень є таблетки метоклопраміду по 10 мг в блістерах № 50 (5x10), які відносять до лікарських засобів фармакотерапевтичної групи «Стимулятори перистальтики», код АТС А03FA01. Міжнародна непатентована назва: Metoclopramide.

Опис. Таблетки білого або майже білого кольору, з плоскою та гладкою поверхністю, плоскоциліндричної форми, з рискою по діаметру та фаскою, діаметр таблетки 6,0 мм. За зовнішнім виглядом повинні відповідати вимогам ДФУ [3].

Середня маса таблетки. $0,1 \text{ г} \pm 5\%$ (ДФУ) [3].

Однорідність маси. Допускається відхилення у перерахунку на середню масу $\pm 7,5\%$ (ДФУ) [3].

Однорідність дозованих одиниць. Таблетки повинні витримувати випробування (ДФУ) [3].

Стійкість до роздавлювання. Не менше 10 Н (ДФУ) [3].

Стиранність. Не більш 1% (ДФУ) [3].

Розпадання. Не більше 15 хв. (ДФУ) [3].

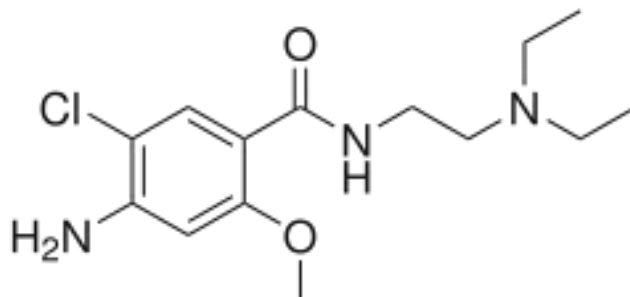
Розчинення. За 45 хв. у розчин має перейти не менше 75 % діючої речовини (ДФУ) [3].

Кількісне визначення вмісту лікарських речовин в таблетках. Відхилення вмісту метоклопраміду повинні складати $\pm 10\%$ (ДФУ) [3].

Мікробіологічна чистота. Має витримувати вимоги ДФУ [3].

Пакування. По 10 таблеток в контурно-чарункове пакування з плівки ПВХ и алюмінієвої фольги. Контурні пакування по 5 штук розміщують в картонні пачки. До кожної пачки додають інструкції для медичного застосування.

Діючою речовиною є метоклопрамід – 4-аміно-5-хлор-N-(2-діетиламін о-етил) 2-метоксибензамід – структурна формула якого зображена на рисунку 2.1.



М.м. 299,80 г/моль

Рис. 2.1. Структурна формула метоклопраміду

За якісними показниками субстанція має відповідати вимогам ЕРн 6.2 Р. 1747 [38]. Окрім АФІ до складу таблеток метоклопраміду, що випускає ТОВ «ФК «Здоров'я», як допоміжні речовини включають: крохмаль картопляний, лактозу моногідрат, целюлозу мікрокристалічну, поліетиленгліколь 4000, кремнію діоксид колоїдний безводний (аеросил), магнію стеарат.

Метоклопрамід є специфічним блокатором дофамінових та серотонінових рецепторів центральної нервової системи, виявляє виражену протиблювотну дію, регулює тонус та моторику верхніх відділів травного тракту, головним чином шлунка та дванадцятипалої кишки, не впливаючи при цьому на шлункову та панкреатичну секрецію. Препарат нормалізує виділення жовчі, зменшує спазм сфінктера Одді, зменшує дискінезію жовчного міхура [7].

Препарат застосовується при порушенні моторики верхнього відділу шлунково-кишкового тракту (атонія або гіпотонія шлунка); рефлекс-езофагіті, нудоті, потязі до блювання; парезі шлунку діабетичного генезу; для полегшення зондування дванадцятипалої кишки та тонкої кишки, для сприяння випорожнення шлунка та тонкої кишки при рентгенівському обстеженні шлунка і тонкої кишки, при метеоризмі та загостренні виразкової хвороби ЖКТ [7, 9, 15, 35, 42].

2.1.2. Характеристика і властивості допоміжних речовин

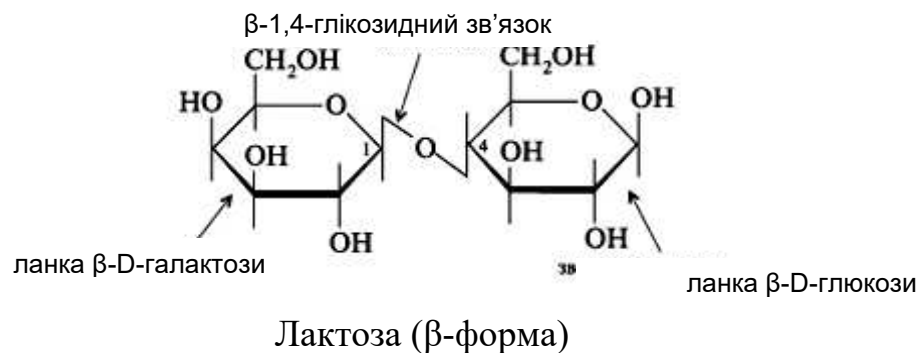
Використання у фармацевтичній технології різноманітних допоміжних речовин, що володіють різним спектром властивостей, дозволяє спростити технологію багатьох ліків, підвищити або регулювати біологічну доступність, полегшити проведення технологічного процесу, змінити органолептичні характеристики препарату, створювати принципово нові види лікарських форм і т.д. Роль допоміжних речовин в сучасній технології ЛФ виключно велика.

При вдосконаленні технологій існуючого фармацевтичного виробництва, як і при розробці нових лікарських препаратів, важливу роль відіграють допоміжні речовини, вибір яких повинен бути обґрунтований після оцінки їх фізико-хімічних і технологічних характеристик, вивчення їх впливу на ефективність, безпеку та стабільність лікарських засобів. Для цих цілей досить широко застосовуються традиційні допоміжні речовини, такі як целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, аеросил, Примогель® (або інша торговельна марка дезінтегранта на основі натрію карбоксиметилкрохмалю), магнію і кальцію стеарати, співвідношення яких в таблеткової маси може варіювати залежно від специфічних характеристик активної субстанції для отримання таблетованої лікарської форми належної якості.

Як допоміжні речовини в експериментальних дослідах використовували лактозу моногідрат 80 mesh, Лудипрес®, МКЦ, магній стеарат, характеристика, властивості і мікроскопія яких представлена в даному розділі.

Лактоза моногідрат (Lactosium monohydricum (PhEur), Lactose monohydrate (BP, USP NF)) виробляється промисловістю з цукру-сирцю або з сироватки молока і має такі властивості: індекс перелому – 0,0749 (сила пресування 189,5 МПа) або 0,0883 (сила пресування 191,0 МПа); індекс зчеплення – 0,0081 (сила пресування 189,5 МПа); 0,0052 (сила пресування

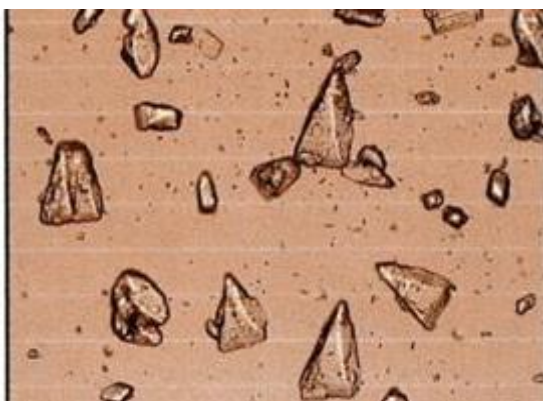
191,0 МПа); сила пресування – 1,86-1,87 МПа, щільність (об’ємна) – від 0,47 до 0,77 г/см³; щільність (насіпна) – від 0,64 до 0,95 г/см³; щільність (істинна) – 1,545 г/см³; T_{пл.} – 201-202°C (для зневодненого моногідрату α-лактози). Моногідрат α-лактози здатний кристалізуватися з перенасичених розчинів при температурі 93,5°C. Кристалічні форми: піраміда, призма – залежать від методу осадження й кристалізації. Лактоза (лат. *lac* – молоко) або молочний цукор – дисахарид, утворений залишками D-галактози та D-глюкози, існує у вигляді α- і β-форм (рис. 2.2).



Мол. м. 360,31.

Рис. 2.2. Структурна формула лактози

Використовують як наповнювач і розріджувач при отриманні таблеток, капсул, порошків тощо; може виступати як матриця при корекції балансу – гомеостазу організму та нейтралізації екологічних та інфекційних патологічних (зовнішніх) чинників впливу [2, 6, 8, 13, 27, 28, 29, 31, 32, 39, 43].



Лактози моногідрат 80 меш або

ГРАНУЛАК 80 (Meggler, Німеччина)

Лактоза моногідрат має форму у вигляді досить правильних призм і їх осколків, часто у вигляді багатогранників та частинок округлої форми. Така форма забезпечує лактози досить гарну сипучість – від 6,0 до 10 г/с в залежності від типів лактози. Практично нульову

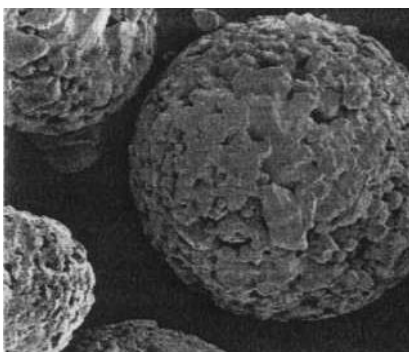
плинність має лактози моногідрат 200 меш, однак при пресуванні він утворює саму щільну і міцну таблетку. Лактоза моногідрат відносно недорога, технологічно зручна для застосування, досить добре вивчена не тільки в технологічному, але і токсикологічному аспекті, давно і успішно використовується у фармації.

Для вивчення можливості використання лактози моногідрату у складі таблеток метоклопраміду були вивчені технологічні та реологічні показники лактози моногідрату 80 меш, 100 меш і 200 меш німецького виробництва. Результати наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

**Порівняльні характеристики технологічних властивостей
лактози моногідрату різних типів**

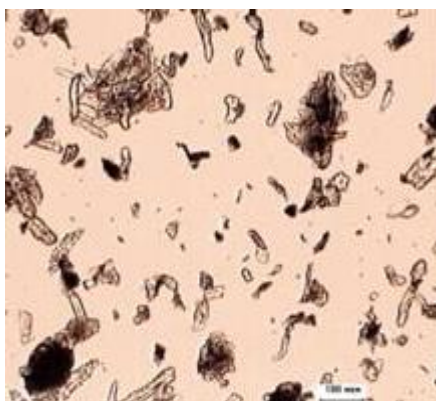
Різновид речовини	Форма частинок	Розмір частинок, мкм	Плинність, г/с	Насипна щільність, г/см ³		Спресовуваність, Н
				До усадки	Після ущільнення	
Лактоза 80 меш (Meggler, Німеччина)	Призми, багатогранники	Менш 180 мкм – 75% Менш 400 – більше 85%	11±0,8	0,71±0,04	0,821±0,007	40± 8
Лактоза 100 меш (Meggler, Німеччина)	Призми, багатогранники	Менш 150 мкм – 60% Менш 200 – 80 – 90 %	4±0,2	0,53±0,05	0,722±0,008	50± 6
Лактоза 200 меш (Meggler, Німеччина)	Призми, багатогранники	Менш 45 мкм – 50% Менш 100 мкм – 90%	2±0,3	0,47±0,03	0,562±0,009	60± 8



Інтерес для технології прямого таблетування являє лактоза типу «Fast flow», висушена розпиленням (DMV, Нідерланди). Це оригінальна речовина з кулястою формою частинок, що володіє сипучістю, яка в 2 рази вище, ніж у звичайної лактози, а також більш високою

пресуємостю [11]. Однак із-за високої вартості лактози моногідрату типу «Fast flow» для приготування таблеткової маси ми використовували лактози моногідрат 80 меш. Більш докладніші властивості описані далі.

МКЦ (Целюлоза кристалічна ЄФ, 2002, с. 855) – мікрокристалічна порошкоподібна целюлоза, структура якої в значній мірі складається з кристалічних часток, що знаходиться між волокнистими макромолекулами (див. фото). При відповідних співвідношеннях кристалічних та фібримерних компонентів, МКЦ може поліпшувати плинність, однак основне її призначення – суха зв'язуюча речовина при отриманні таблеток прямим пресуванням. Завдяки утворенню великої кількості водневих зв'язків, МКЦ збільшує стійкість таблеток до роздавлювання, виявляючи при цьому за



рахунок набухання в травних соках деякий розрихлюючий ефект.

Являє собою білий або майже білий кристалічний порошок чи пористі гранули зі середнім розміром частинок 100 мкм, практично нерозчинні у воді, етанолі.

Мікрокристалічна целюлоза
ВІВАПУР 102 (JRS, Німеччина)

Отримують МКЦ шляхом контрольованого кислотного гідролізу високоочищеної α -целюлози, отриманої з рослинних волокнистих матеріалів, що призводить до часткової деполімеризації полімерних ланцюгів $(C_6H_{10}O_5)_n$, де $n \approx 200$, молекулярна маса складає ≈ 36000 . При подальшому гідролізі, очищені фільтрацією й висушуванні розпиленням отримують пористі частинки необхідного розміру.

Розрізняють МКЦ за типами, ступенями полімеризації і подрібнення (від 50-160 мкм), найчастіше використовують марки «Авіцел» і «Вівапур».

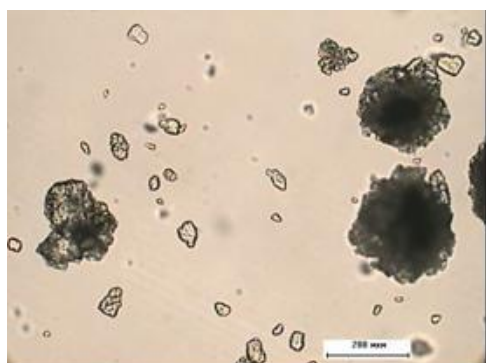
МКЦ марки Вівапур 102 (JRS, Німеччина) має (при наявності агломератів, клубків) видовжену форму частинок (стрижні, палички, волокна) з розміром основної фракції частинок 100-150 мкм, чим пояснюється її сипучість – близько 1,5-2,0 г/с. Щільність об'ємна до

ущільнення – 0,337 г/см³, щільність після ущільнення – 0,478 г/см³, щільність справжня – 1,512-1668 г/см³. Спресовуваність її сягає 280-300 Н, тому МКЦ досі є одним із затребуваних інгредієнтів для прямого пресування. Для отримання добре сипучої таблеткової маси МКЦ традиційно використовується в поєднанні з лактози моногідрату 80, 100 або 200 меш або з лактозою, висушеної розпиленням, різних типів. МКЦ відносно недорога, технологічно зручна, безпечна, давно і успішно використовуються у фармації.

У фармацевтичній технології МКЦ застосовується як *наповнювач* або зв'язувальна речовина у складі капсул і таблеток, які виготовляють прямим пресуванням або вологою грануляцією [2, 8, 13, 16, 27, 30, 31, 32, 43].

Лудипрес (Ludipress®) – торгова назва комбінованої речовини у вигляді грануляту, що володіє одночасно формоутворюючими, зв'язувальними, розпушуючими і солнобілізуючими властивостями і добре відомий на фармацевтичному ринку допоміжних речовин.

Лудипрес® — це унікальна суміш лактози моногідрату (93%) і двох полімерів — Колідону 30 і Колідону CL, що об'єднує властивості трьох



Лудипрес (BASF, Німеччина)

допоміжних речовин. Разом вони утворюють гранули з відмінною текучістю, низькою гігроскопічністю і доброю спресовуваністю. Має такі властивості: плинність – від 12,6 до 14,0 г/с, щільність (об'ємна) – від 0,70 до 0,77 г/см³; щільність (насіпна) – від 0,90 до 0,95 г/см³, спресовуваність – від 29,2 до 38,0 Н.

Міцність таблеток плацебо однакового складу, отриманих при однаковому тиску пресування 20 kN з використанням Лудипресу, склала близько 140 Н, з використанням лактози «Fast flow» досягла значення близько 40 Н [11, 39].

Колідон 30 покращує розчинення лікарських субстанцій за рахунок утворення з ними розчинних комплексів. Колідон CL – ефективний

дезінтегрант, який, забезпечуючи швидку розпаданню таблеток, опосередковано впливає і на швидкість розчинення активних субстанцій. Він має пористу структуру з великою площею поверхні і розміром частинок до 50 мкм. Така мікронізація порошку, очевидно, необхідна для того, щоб звести до мінімуму зміни поверхні таблеток і утворення так званої шорсткості. Це явище відбувається за рахунок набухання частинок Колідону СL в результаті його взаємодії з атмосферною вологою. Іншим, не менш важливим показником якості Лудипресу, є жорстке нормування його фракційного складу.

Деякі наукові літературні джерела наводять результати дослідів окремих фракцій Лудипресу® 10-ти промислових серій, що підтверджує стабільність технологічних показників речовини від серії до серії [11, 41, 44].

Враховуючи унікальні властивості Лудипресу, його використання у виробництві удосконаленого складу таблеток метоклопраміду було б більш технологічним, а склад – менш складним, ніж у разі застосування комплексу допоміжних речовин, що містить лактози моногідрат, МКЦ, поліетиленгліколь 4000, діоксид кремнію (аеросил), магнію стеарат.

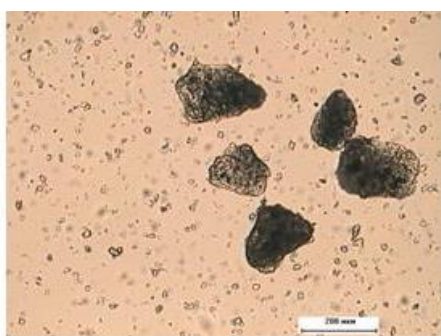
Останнім часом на ринку фармацевтичних інгредієнтів з'явилися сучасні поліфункціональні допоміжні інгредієнти нового покоління, ефективні наповнювачі для прямого пресування, такі як лактози моногідрат типу «Супер Таб 14 SD» (DMV, Нідерланди), лактози моногідрат, висушений розпиленням, типу «Fast flow» (DMV, Нідерланди), Плаздон (повідон) 630-S (ASHLAND, США), модифікований крохмаль «Starch-1500» (Colorcon, США), Лудипрес (BASF, Німеччина) та його модифікований аналог Лудипрес LCE, сорбітол типу Neosorb (Roquette, Франція), безпосередньо пресуємий цукор «Di Pac» (American Sugar Refining, США) і багато інші, які потребують пильної уваги і ретельного дослідження їх інколи унікальних властивостей, що допомагають у вирішенні найскладніших проблем фармацевтичного виробництва [6, 8, 11, 28, 29, 32, 35, 37, 43, 45]. Технологічні показники найбільш затребуваних для методу прямого

пресування компонентів наведені в таблиці 2.2, а форма і розмір їх частинок показано на рисунку 2.4.

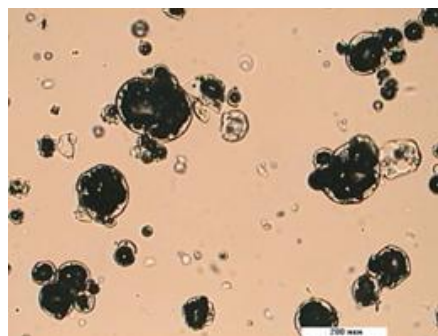
Таблиця 2.2

**Порівняльні характеристики технологічних властивостей
деяких допоміжних речовин**

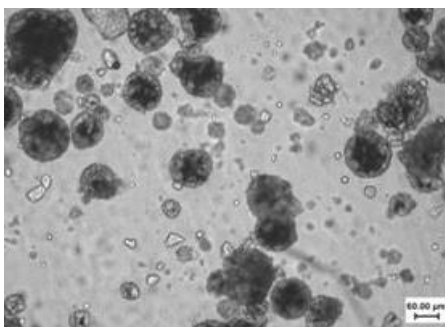
Назва речовини	Форма частинок	Розмір частинок основної фракції, мкм	Плинність, г/с	Спресовуваність, Н	Щільність об'ємна, г/см ³
Безпосередньо пресуємий цукор «Di Pac»	Щільні агломерати у вигляді призм	100-200	15,0±1,0	14,0±2,0	0,714±0,008
Плаздон 630-S	Агломерати, округлої форми та їх фрагменти	100-150	11,5±0,5	6,0±2,0	0,234±0,008
Лактози моногідрат типу «Супер Таб 14 SD»	Частинки округлої форми або у вигляді кулі та їх фрагменти	100-300	14,0±0,5	5,0±2,0	0,645±0,007
Лактози моногідрат, висушений розпиленням, типу «Fast flow»	Частинки у вигляді правильної кулі	20-100	10,5±1,0	4,0±2,0	0,675±0,009
Лудипрес LCE	Агломерати, округлої форми та їх фрагменти	90-300	9,5±0,5	20±5	0,601±0,007



Безпосередньо пресуємий цукор типа «Di Pac»



Плаздон S- 630

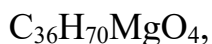
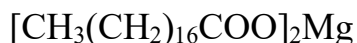


Лактоза «Супер Таб 14 SD»

Рис. 2.4. Форма і розмір деяких допоміжних речовин

Магній стеарат (Magnesii stearas (PhEur), Magnesium stearate (BP, JP, USP), Octadecanoic acid magnesium salt (CAS 557-04-0); син.: Magnesium octadecanoate; octadecanoic acid, magnesium salt; stearic acid, magnesium salt.).

Згідно з Фармакопеї США 23 магній стеарат – сполука магнію та твердих органічних кислот і складається, головним чином, з магній стеарату і магній пальмітату ($C_{32}H_{62}MgO_4$). ЄФ 2005 характеризує магній стеарат як суміш магнієвих солей різних жирних кислот, головним чином, стеаринової та пальмітинової, а також незначних кількостей інших жирних кислот.



Мол. м. 591,34

Рис. 2.5. Структурна формула магній стеарату

Одержують магній стеарат у формі ангідриту, дигідрату та тригідрату реакцією водних розчинів магнію хлориду з натрію стеаратом або реакцією магнію оксиду (магнію гідроксиду або магнію карбонату) із стеариновою кислотою при підвищеній температурі. Зовні магнію стеарат являє собою дрібний порошок світло-білого кольору з характерним смаком та слабким запахом стеаринової кислоти; насипна щільність до усадки – $0,159 \text{ г/см}^3$; насипна щільність після ущільнення – $0,286 \text{ г/см}^3$; щільність справжня – $1,092 \text{ г/см}^3$; температура самозаймання – 250°C ; $T_{пл.}$ – $126-130^\circ\text{C}$ (високоочищена форма); питома поверхня – $1,6-14,8 \text{ м}^2/\text{г}$; практично не розчиняється в етанолі (95%), етері та воді. Несумісний з солями феруму, сильними окиснювачами та розчинами сильних кислот і лугів. За якісними

показниками має відповідати вимогам ЕРh 7.0 Р. 2418 або іншій нормативній документації [3, 38].

Магнію стеарат широко застосовується у складі фармацевтичних препаратів, косметичних та харчових виробів. Входить до складу таблеток і капсул як ковзка речовина в концентрації 0,25-1,0%. Оскільки магнію стеарат є гідрофобною речовиною, він негативно впливає на плинність інших компонентів і уповільнює швидкість розчинення речовин у твердих лікарських формах, що обумовлює його використання у мінімальних концентраціях [3, 13, 16, 28, 31, 38].

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Методи визначення технологічних властивостей складів для таблетування

Визначення форми і розміру частинок. Визначення форми і розміру частинок проводили за допомогою мікроскопу люмінесцентного типу «Люмам Р1», який дозволяє спостерігати і фотографувати зображення об'єкту у прохідному світлі.

Мікроскоп дозволяє фотографувати зразки в люмінесценції при освітленні зверху через opak-ілюмінатор і об'єктів або знизу через конденсатор мікроскопу.



Загальний вигляд мікроскопу люмінесцентного типу «Люмам Р1» зображений на фотографії.

Розмір частинок речовин і фракційний склад (або відсотковий розподіл частинок порошку за розміром)

визначали ситовим аналізом згідно до вимог ДФУ через сита з певними номерами [3, 27, 32].

Техніка цього аналізу полягає в тому, що 100,0 г досліджувального порошку просівають через набір сит (діаметр отворів 2,0; 1,0; 0,5; 0,25 і 0,1 мм). Наважку матеріалу поміщають на сито з найбільшими отворами (верхнє) і весь комплект сит струшують (вручну або на віброустановці) протягом 5 хв, а потім визначають масу кожної фракції та її відсотковий вміст.

Визначення насипного об'єму та насипної щільності. Насипний об'єм (об'єм до усадки) – об'єм 100,0 г порошку, насипаного без ущільнення. Насипна щільність (щільність до усадки) – маса одиниці об'єму вільно насипаного порошку. Різниця насипаного об'єму сипкого матеріалу і об'єму після усадки показує здатність матеріалу до ущільнення [3, 27, 31, 32].

Визначення плинності (сипкості) порошків. Сипкість (плинність, текучість) (ДФУ) — здатність порошкоподібного матеріалу висипатися з лійки або «стікати» під дією сили власної ваги і забезпечувати рівномірне заповнення матричного каналу. Для визначення сипкості застосовують такі методи: швидкість плину через насадку; кут природного укосу; показник стисливості або коефіцієнт Гауснера; зсувної комірки [3, 27, 32].

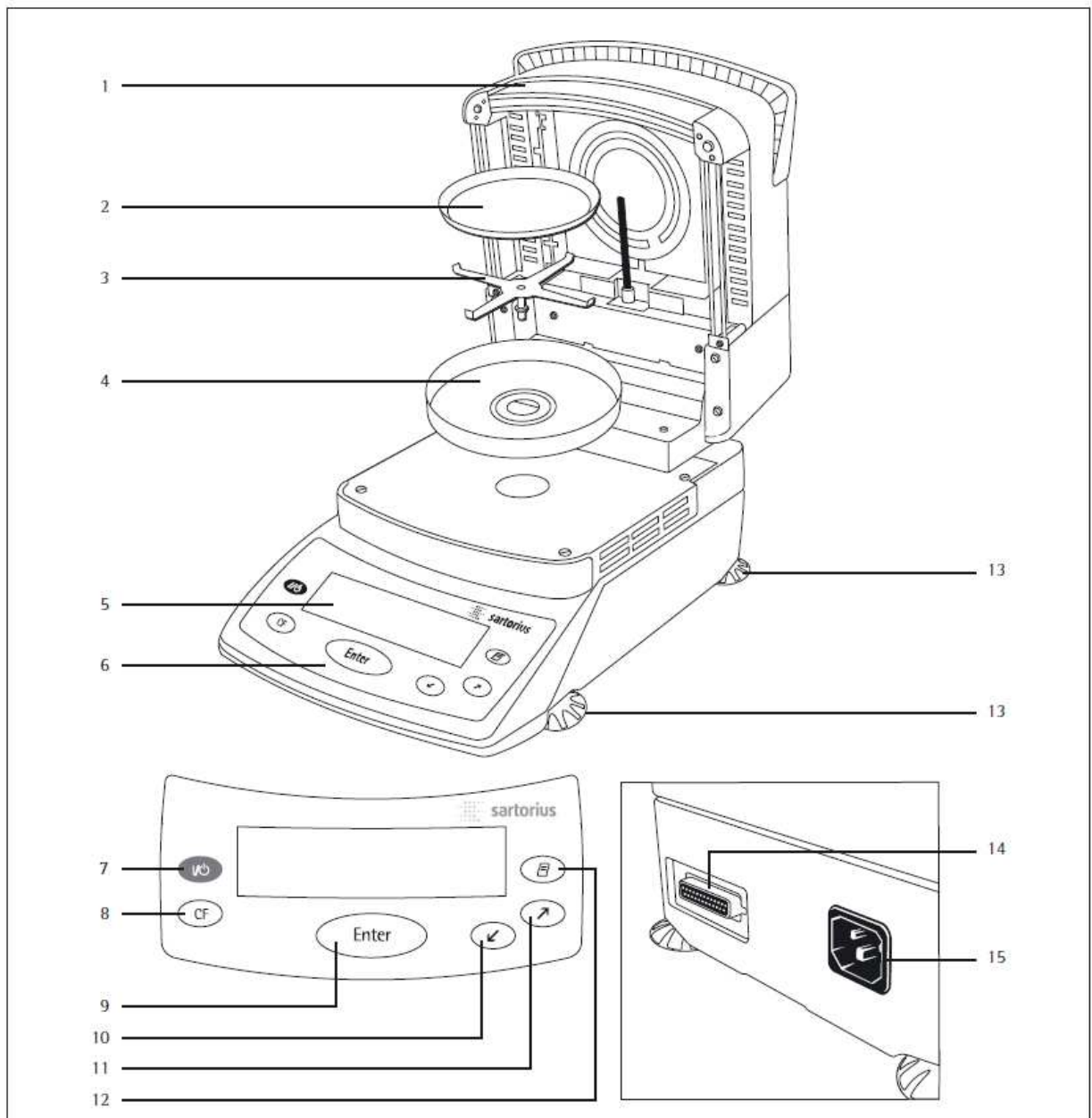
Визначення вмісту вологи. Під вологовмістом сировини розуміють втрату у масі гігроскопічної вологи і летких речовин, яку визначають у сировині при висушуванні її до постійної маси. Визначення вологовмісту можна проводити відповідно до методики, наведеної у ДФУ, або іншими валідованими методами [3, 32].

При виконанні даної наукової роботи визначення вологовмісту порошків і маси для таблетування проводили за допомогою автоматичного експрес-аналізатора Sartorius MA-150 за стандартною робочою методикою, наведеною далі:

1. Підключити прилад до електромережі. На панелі приладу натиснути кнопку включення (рис. 2.5) і перевірити на екрані (5) параметри встановленої програми:

- Температура – 105 °С,
- Режим визначення кінця висушування – Auto.

2. Відкрити верхню кришку термокамери (1), пінцетом встановити порожню металеву чашку (2) і натиснути кнопку «Enter», при цьому здійснюється зважування (тарування) чашки, а на екрані буде вказана нульова маса «0,000 g».



1 – Відкидна кришка з нагрівальним

8 – Кнопка «CF» (відміна функції)

елементом	9 – Кнопка «Enter» (підтвердження)
2 – Чашка для зразка	10 – Кнопка «Вниз/Назад»
3 – Підставка для чашки	11 – Кнопка «Наверх/Вперед»
4 – Захисний кожух	12 – Кнопка для друку
5 – Екран	13 – Регулювання рівня
6 – Панель керування	14 – Інтерфейсний порт
7 – Кнопка «увімкнення/вимкнення»	15 – Порт живлення

Рис. 2.5. Схема аналізатора вологовмісту Sartorius MA-150

3. Зняти пінцетом чашку з підставки камери (3) і поместить досліджуваний зразок, який рівномірно розділити по всій поверхні чашки. Маса наважки сировини має бути близько 3-5 г.

4. Встановити чашку зі зразком в камеру аналізатора і заждати, поки на екрані встановиться незмінне значення маси, після чого закрити кришку термокамери аналізатора.

5. Процес сушки починається автоматично, після закриття кришки. Висушування зразка здійснюється за допомогою керамічного інфрачервоного нагрівача при встановленій температурі (105 °C) до постійної маси.

Вологовміст зразка (W, %) у відсотках визначається приладом автоматично за різницею маси до та після висушування до постійної маси.

2.2.2. Методи визначення якості одержаних таблеток

Визначення органолептичних ознак таблеток. Визначення якості таблеток починається з оцінки їх зовнішнього вигляду (органолептичних властивостей). Для цього переглядають 20 таблеток, визначають їх форму, геометричний вигляд поверхні, а також колір, наявність розділової риски, знаків або написів, і роблять висновок про дефекти поверхні або їх відсутність. Визначають за допомогою штангенциркуля.

При цьому на таблетках не повинно бути таких дефектів розміру, кольору, покриття, шрифту напису, розділової риски: виступи (поверхня у виступах, прилиплих частинках порошку); заглибини (лунки, викришені частини таблеток); бруд, пил або металеві включення на таблетках;

мармуровість (нерівномірний колір, плямистість, локальна чи місцева зміна кольору); відколи (відшарування або відколи таблетки, зменшення товщини); злипання (злипання двох таблеток разом або їх з'єднання зруйнованими поверхнями); кришіння; деформація (порушення округлості форми); подряпини на поверхні таблеток; дефект покриття (поверхня покриття нерівномірна, різної товщини, зміщена відносно ядра).

Середня маса таблетки (ДФУ). 20 таблеток зважують кожну окремо з точністю до 0,001 г і розраховують середню масу. Відхилення середньої маси таблетки від маси, вказаної в розділі «Склад» НД, не повинне перевищувати ($\pm 5\%$), якщо немає інших вказівок в НД.

Однорідність маси (ДФУ). Даний показник якості застосовується для таблеток без оболонки і таблеток, покритих плівковою оболонкою. Визначають середню масу таблетки, і препарат витримує випробування, якщо маса не більше двох таблеток відхиляється від середньої маси на величину, яка перевищує відповідне значення:

- для таблеток масою 80 мг і менше $\pm 10\%$;
- масою понад 80 мг, але менше 250 мг $\pm 7,5\%$;
- масою 250 мг і більше $\pm 5\%$ від середньої маси таблеток.

При цьому маса жодної таблетки не може відхилитися від середньої маси на величину, що перевищує в два рази значення, вказане вище [3, 32].

Визначення механічної міцності таблеток. Об'єктивну оцінку механічних властивостей таблеток можна отримати, проводячи визначення їх міцності двома способами на приладах, одні з яких дозволяють визначати стійкість до роздавлювання, інші – стиранність. Проведення обох тестів обов'язкове, адже таблетовані препарати, задовольняючи вимогам стійкості до роздавлювання, можуть мати легко стиранні краї і з цієї причини виявитися недоброякісними [3, 32].

Стійкість до роздавлювання. Стійкість таблеток до роздавлювання (міцність на злам) можна визначати на спеціальних приладах типу ТВН фірми «Ервека», «Фарма-тест» (Німеччина) та інших вимірюванням сили,

необхідної для руйнування таблеток. Такі прилади мають два розташовані один напроти іншого затискачі, один з яких може переміщатися у напрямі до іншого. Здавлювальні поверхні затискачів повинні бути плоскими і переважати за розміром зону контактування з ребром таблетки. Прилади калібрують з точністю до 1 Н.

Стиранність. Ознакою стиранності є утворення порошкоподібного пилу на таблетках і пакованні. Цей показник визначають на приладі барабанного типу – фріабіляторі.

Прилади для визначення стиранності таблеток складаються з барабана з внутрішнім діаметром (287 ± 4) мм і глибиною (38 ± 2) мм, виготовленого з прозорого синтетичного полімеру, із знімною кришкою, механізму і електроустаткування, що забезпечує обертання барабана з швидкістю (25 ± 1) об/хв. Усередині барабана, між його центром і зовнішньою стінкою, розташована зігнута лопать. Для проведення випробування беруть 10 таблеток (при масі таблетки понад 0,65 г) або таку кількість таблеток, щоб їх загальна маса була близько 6,5 г (при масі таблетки 0,65 г або менше). Таблетки знепилюють і зважують з точністю до 0,001 г, поміщають у барабан, закривають кришкою і вмикають прилад на 4 хв, що відповідає 100 обертам барабана. Під час обертання барабана таблетки приводяться в рух за допомогою лопаті, падають, перевертаючись або ковзаючи, на стінку барабана чи одна на одну. По закінченні встановленого часу таблетки знепилюють і, якщо на них немає відколів і тріщин, визначають їх масу з точністю до 0,001 г.

Втрата в масі випробуваних таблеток повинна бути не більше 1 % від сумарної маси цих таблеток. Звичайно визначення проводять один раз. Якщо отримані результати викликають сумнів або втрати в масі перевищують 1 %, випробування повторюють ще двічі і визначають середнє значення з трьох вимірювань, яке має бути не більше 1 % [3, 32].

Визначення розпадання таблеток. Найбільш правильним способом визначення розпадання таблеток могло би бути спостереження за їх

поведінкою в людському шлунку шляхом одержання рентген-знімків. Але при масовому виробництві таблеток це неможливо, внаслідок чого в усьому світі прийнято умовний метод визначення розпаданя таблеток, що проводиться поза організмом людини, з використанням приладу (ДФУ). Прилад (рис. 2.6) складається з кошика із сітчастим дном-підставкою, посудини з рідким середовищем (вода, штучний шлунковий або кишковий сік), в яку занурюють кошик, термостатичного пристрою і електродвигуна, який через привід, тягу, важіль і стрижень надає кошику зворотно-поступальний рух у вертикальній площині з частотою циклів 29-32 за хвилину на відстань 55 ± 2 мм. Кошик складається з двох прозорих пластин діаметром 90 ± 2 мм з концентрично розташованими шістьма отворами. У отвори пластин вставлені скляні трубки довжиною $77,5 \pm 2,5$ мм і внутрішнім діаметром $21,85 \pm 1,25$ мм. Нижня пластина оснащена сіткою з неіржавіючого сталевого дроту з розміром отворів $2,00 \pm 0,2$ мм.

Перед початком випробування вмикають електронагрівач і доводять температуру в термостаті до 37 ± 2 °C. У кожену трубку кошика поміщають по одній таблетці, а потім напрямний диск з прозорої пластмаси діаметром $20,7 \pm 0,15$ мм і товщиною $9,5 \pm 0,15$ мм. У таких дисках просвердлено п'ять отворів діаметром 2 мм і на бічній поверхні є чотири трапецієподібні виїмки. Кошик опускають в посудину з рідким середовищем, прикріплюють його за допомогою сталевго стрижня до важеля механічного пристрою і вмикають прилад. По закінченні певного часу кошик виймають і досліджують стан таблеток.

Об'єм рідини в посудині повинен бути таким, щоб при підйомі кошика в крайнє верхнє положення сітка була на 15 мм нижче за поверхню рідини, а при опусканні в крайнє нижнє положення — на 25 мм вище за дно посудини і верхні відкриті кінці трубок, тобто над поверхнею рідини.



Рисунок 2.6. Прилад для визначення розпаданя таблеток

Зразки вважають такими, що розпалися, якщо на сітці немає залишку таблеток або є залишок, який складається з м'якої маси без твердого ядра, що не змочується.

Лікарський засіб витримує випробування, якщо розпадаються всі шість таблеток. Якщо при дослідженні таблеток довжиною не більше 18 мм одна чи дві таблетки не розпалися, то випробування повторюють на 12 додаткових таблетках. У цьому випадку повинні розпадатися 16 із 18 випробуваних таблеток. Норми розпаданя таблеток: таблетки без оболонки – не більше 15 хв. у воді очищеній [3].

РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА УДОСКОНАЛЕНОГО СКЛАДУ ТАБЛЕТОК МЕТОКЛОПРАМІДУ

3.1. Мета і завдання науково-дослідної роботи

Для сучасного фармацевтичного виробництва, технології якого повинні надавати мінімальний вплив на якісні показники готової лікарської форми і, як наслідок, на її фармацевтичну та терапевтичну ефективність, необхідні такі технологічні прийоми і методи, які поєднують у собі мінімально можливий час одержання лікарської форми, невисокі температури впливу на лікарську субстанцію і незначні зсувні навантаження на таблеткову масу. Ці аргументи актуалізують удосконалення технології виробництва багатьох таблеток методом прямого пресування, який є самим економічним, достатньо гнучким і постійно модифікується у зв'язку з появою на фармацевтичному ринку високотехнологічного обладнання та нових комплексних допоміжних речовин [2, 5, 8, 13, 16, 28, 29, 40].

Вибір технологічних підходів з використанням методу прямого пресування для створення твердих дозованих лікарських форм завдяки своїй економічності стає більш актуальним у порівнянні з процедурою грануляції. Пряме пресування – сучасна технологія таблетування лікарських препаратів, що володіє рядом технологічних переваг перед іншими методами таблетування: зменшення числа технологічних операцій, висока продуктивність праці, виключення впливу вологи на нестабільні лікарські речовини, менша мікробна забрудненість, економія виробничих площ, витрат на обладнання, енергію, скорочення чисельності персоналу. Хоча більшість лікарських речовин непридатні для прямого пресування при необхідних концентраціях і володіють технологічними властивостями, які вимагають оптимізації, цей метод останнім часом набуває все більшого значення [32].

Таблетки метоклопраміду 10 мг, які обрані об'єктом дослідів, на території України випускаються за технологією вологої грануляції і являють собою таблетки білого або майже білого кольору, з плоскою та гладкою

поверхністю, плоскоциліндричної форми, з рискою по діаметру та фаскою, діаметр таблетки ($6,0 \pm 0,2$) мм. Середня маса таблетки з оболонкою $0,1 \text{ г} \pm 5\%$. Діючою речовиною в препараті є метоклопраміду гідрохлорид. Окрім АФІ до складу таблеток метоклопраміду, що випускає ТОВ «ФК «Здоров'я», як допоміжні речовини включають: крохмаль картопляний, лактозу моногідрат, целюлозу мікрокристалічну, поліетиленгліколь 4000, кремнію діоксид колоїдний безводний (аеросил), магнію стеарат.

Технологія одержання таблеток методом вологої грануляції достатньо трудомістка і тривала за часом. Після подрібнення і просіювання компонентів таблетки, їх змішують в сухому стані до однорідної суміші. Цю суміш зволожують крохмальним клейстером і одержану масу гранулюють у грануляторах. Вологі гранули висушують за допомогою сушарки з псевдозрідженим шаром, а сухі гранули знову гранулюють або калібрують до визначених розмірів. Отриманий гранулят обпудрюють у змішувачі магнієм стеаратом. Опудрені гранули пресують на таблетковій машині, знепилюють і фасують в блістери, пачки і групове пакування.

Слід зазначити, що виробництво таблеток метоклопраміду за наведеною технологією має значні недоліки. По-перше, це використання 7 різних допоміжних речовин; по-друге, загальний час виробництва таких таблеток (без урахування часу на підготовку виробництва) складає більше 14 годин, протягом яких споживається значна кількість електроенергії, води різної чистоти, повітря підготовленого і т.п., задіяне різноманітне виробниче обладнання і устаткування у великій кількості, кожен одиницю якого обслуговує основний і допоміжний робочий персонал. Всі разом перелічені вади обумовлюють вчених різних країн шукати більш сучасні методи одержання таблеток.

Одним з таких напрямів є застосування технології прямого пресування при використанні допоміжних речовин високої ефективності. Цей напрям зараз вважається дуже актуальним, тому дана магістерська робота

присвячена вивченню можливості одержання таблеток метоклопраміду методом прямого пресування з мінімальною кількістю допоміжних речовин.

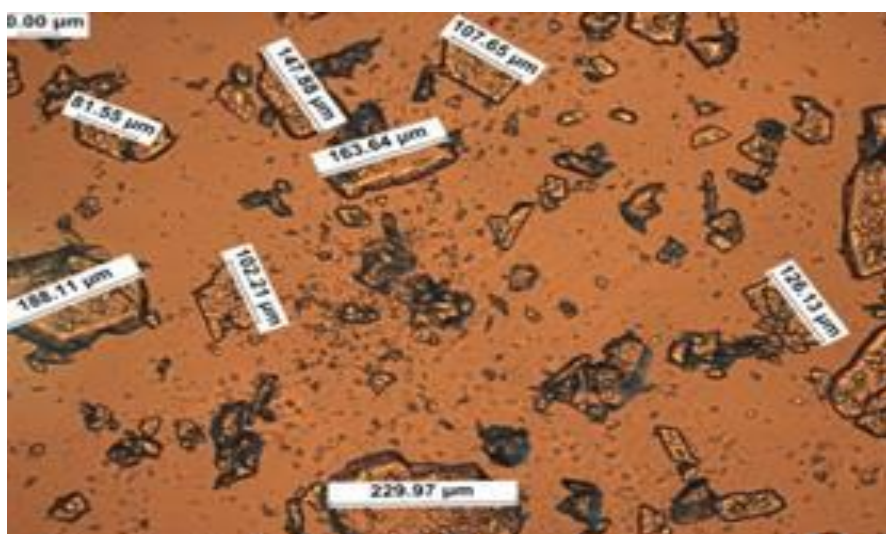
Отже, в процесі виконання експериментальних досліджень з удосконалення складу і технології таблеток метоклопраміду 10 мг слід було вирішити наступні задачі:

- Визначити технологічні властивості субстанції і обґрунтувати вибір допоміжних речовин.
- Скласти модельні зразки з різними допоміжними речовинами і вивчити технологічні властивості мас для таблетування.
- Визначити оптимальну залишкову вологість маси для таблетування.
- Одержати з визначених складів таблетки і вивчити їх якісні характеристики.
- Визначити оптимальний склад, розробити технологію і скласти технологічну схему виробництва таблеток з метоклопрамідом 10 мг.

3.2. Вивчення технологічних властивостей метоклопраміду

Для удосконалення складу і технології існуючих таблеток метоклопраміду 10 мг по-перше слід було вивчити технологічні властивості субстанції – метоклопраміду гідрохлориду.

Спочатку за допомогою мікроскопу люмінесцентного типу «Люам Р1» вивчили мікроскопічні характеристики частинок АФІ.



При мікроскопічних дослідженнях було встановлено, що субстанція метоклопраміду являє собою полідисперсний кристалічний порошок з частинками ізодіаметричної форми у вигляді призм і агломератів та їх фрагментів.

Фракційний склад і розмір частинок метоклопраміду визначали методом ситового аналізу. Результати дослідження зображені на рисунку 3.1.

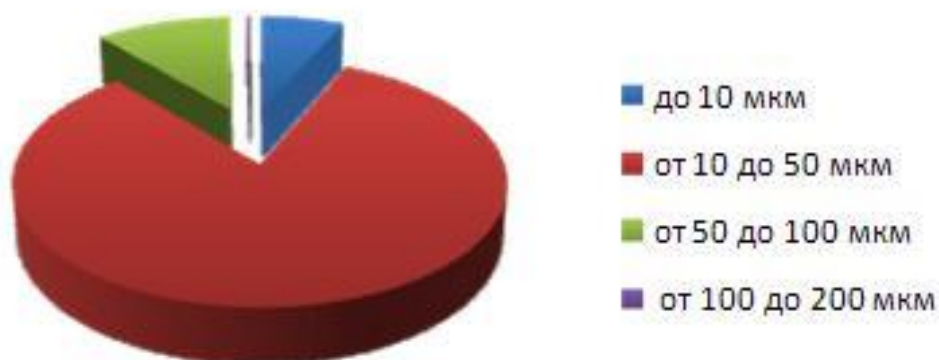


Рис. 3.1. Розподіл частинок субстанції метоклопраміду по фракціям

Наступним етапом було вивчення насипної щільності, плинності і спресовуваності субстанції за методиками, що наведені у розділі 2. Основні технологічні властивості субстанції метоклопраміду наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1. Основні технологічні показники субстанції метоклопраміду

№ п/п	Показник якості	Отримані значення
1.	Форма частинок	Призматична, об'ємні агломерати
2.	Розмір частинок, мм	До 10 мкм – 6,56% 10-50 мкм – 82,28% 50-100 мкм – 10,90% 100-200 мкм – 0,26%
3.	Насипна щільність, г/см ³ – до усадки (об'ємна) – після ущільнення	0,370±0,008 0,475±0,009
4.	Плинність, г/с	2,6±0,4
5.	Спресовуванність, Н	37,0±4,0

Аналізуючи отримані дані, які представлені в таблиці 3.1, слід зазначити, що основна маса частинок субстанції має розмір до 50 мкм. Це

зумовлює значну поверхню стискання і взаємодію частинок між собою, що призводить до дуже поганої плинності. Достатньо високе значення спресовуваності субстанції пояснюється тим, що при стисненні агломерати руйнуються і збільшують поверхню і силу зчеплення між частинками.

З технологічної точки зору субстанція метоклопраміду володіє властивостями, які не дозволяють одержати з неї таблетки прямим пресуванням без додавання допоміжних речовин, але одержані результати дозволяють зробити припущення, що субстанція метоклопраміду може бути придатна для виготовлення таблеток методом прямого пресування з мінімальною кількістю допоміжних речовин, які будуть забезпечувати задовільну плинність таблеткової маси [2, 13].

Надати таблетковій масі необхідні технологічні властивості повинні допоміжні речовини. Допоміжні речовини не тільки індиферентні формоутворювачі, вони можуть багатогранно впливати на лікарський препарат, на його фармакокінетику, а в кінцевому підсумку – на терапевтичну ефективність лікарського засобу. Тому науково обґрунтований вибір допоміжних речовин в кожному конкретному випадку є одним з важливих умов отримання таблетованих препаратів з максимальною терапевтичною активністю при мінімальних дозуваннях та побічній дії.

3.3. Розробка удосконаленого складу таблеток

Для поліпшення технологічних властивостей порошкоподібної субстанції, яка має безпосередньо таблетуватися, найбільш широко поширений технологічний прийом, що полягає в додаванні допоміжних речовин. Використання прямого пресування може бути забезпечено підвищенням плинності негранульованих порошків, якісним змішуванням сухих лікарських і допоміжних речовин, зменшенням схильності речовин до розшарування. При великих дозах лікарської речовини необхідно знайти методи поліпшення властивостей таблеток при використанні малих

кількостей допоміжних речовин. При малих дозах лікарського засобу необхідний вибір оптимальних композицій допоміжних речовин, що володіють достатніми технологічними та структурно-механічними властивостями, щоб нівелювати негативний вплив властивостей речовини, що таблетуються [13, 28, 32].

Для прямого пресування сипких матеріалів в останній час широко використовують модифіковану лактозу і комбіновані допоміжні речовини на основі лактози, мікрокристалічну целюлозу, маніт гранульований, кальцій карбонат основний з сорбітом та інші речовини, що наведені у розділах 1 і 2 при аналізі літературних джерел [8, 13, 18, 28, 32].

Оскільки кількість активного фармацевтичного інгредієнта (метоклопраміду) складає 10 мг, то для його однорідного розподілу в загальній кількості маси треба використовувати наповнювачі або розріджувачі, які додаються для одержання певної маси таблеток. Як наповнювачі для дослідів були обрані лактози моногідрат 80 меш, мікрокристалічну целюлозу 102 марки «Вівалур» і комбіновану речовину під торговою назвою Лудипрес® у вигляді грануляту.

МКЦ поєднує у собі зв'язувальні, ковзаючи і розпушувачі властивості, хоч при недостатній плинності, але високій спресовуваності, яка пояснюється наявністю водневих зв'язків між частинками, що утворюються в процесі пластичної деформації при таблетуванні.

Лудипрес® — це суміш лактози моногідрату (93%) і двох полімерів — Колідону 30 і Колідону CL, що об'єднує властивості трьох допоміжних речовин. Разом вони утворюють гранули з відмінною текучістю, низькою гігроскопічністю і доброю спресовуваністю, тому Лудипрес одночасно може бути наповнювачем, розпушувачем, зв'язувальним і ковзним засобом [41, 44].

Враховуючи унікальні властивості Лудипресу, його використання у виробництві удосконаленого складу таблеток метоклопраміду було б більш технологічним, а склад — менш складним, ніж у разі застосування комплексу

допоміжних речовин, що містить лактози моногідрат, МКЦ, кремнію діоксид (аеросил), магнію стеарат та інші.

Кількість діючої речовини (10 мг) в кожному складі була незмінною, а кількість допоміжних речовин за даними літератури повинна складати приблизно 80 – 90% від маси таблетки [2, 8, 39, 43, 45]. Склад і співвідношення компонентів модельних зразків наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

**Співвідношення компонентів модельних зразків
на одну таблетку**

	Найменування інгредієнтів	Склад 1		Склад 2		Склад 3	
		г	%	г	%	г	%
1.	Метоклопраміду гідрохлорид	0,01	10,0	0,01	10,0	0,01	10,0
2.	Лактоза моногідрат 80	0,09	90,0	-	-	-	-
3.	МКЦ 102	-	-	0,09	90,0	-	-
4.	Лудипрес®	-	-	-	-	0,09	90,0
	Разом	0,10	100,0	0,10	100,0	0,10	100,0

Сухі компоненти наведених складів змішували в лабораторному змішувачі до однорідного стану протягом 20 хвилин і вивчали основні технологічні властивості одержаних мас для таблетування, оскільки наповнювачі визначають технологічні властивості маси для таблетування і фізико-механічні властивості готових таблеток. З наведених складів одержували таблетки діаметром 6,0 мм шляхом пресування маси на лабораторному однопуансовому таблетпресі типу НТМ виробництва Маріупольського заводу технологічного обладнання і вивчали їх якісні характеристики.

Результати вивчення визначених показників наведені в таблиці 3.3.

Результати вивчення визначених показників

Склад	Плинність маси, (г/с)	Насипна щільність, г/см ³	Показники якості таблеток	
			Стійкість до роздавлювання, Н	Розпадання, хв.
Склад 1	5,6 ± 0,3	– до усадки 0,720 ± 0,002 – після ущільнення 0,821 ± 0,019	41 ± 3,4	12,1 ± 1,9
Склад 2	2,9 ± 0,4	– до усадки 0,343 ± 0,007 – після ущільнення 0,482 ± 0,008	95 ± 4,1	15,3 ± 1,1
Склад 3	13,1 ± 0,7	– до усадки 0,734 ± 0,006 – після ущільнення 0,925 ± 0,007	55 ± 2,6	4,6 ± 0,5

*Остаточні висновки проводили виходячи з п'яти повторних вимірювань.

Як показали результати досліджень склад 1 виявив низьку плинність, задовільну стійкість до роздавлювання, але значний час розпадання таблетки, що пов'язано зі значною кількістю лактози моногідрата. Крім того, для одержання таблетки потрібна була більш висока сила пресування, ніж для інших складів та спостерігалось значне відхилення у масі.

Склад 2 володів дуже низькою плинністю, але добре пресувався. Таблетки, отримані з цього складу, були занадто міцні і мали незадовільне розпадання. Зі складів, що вивчалися, цей зразок показав найгірші результати.

Склад 3, що містить лудипрес, показав високий показник плинності при достатньо добрій пресуємості. Одержані таблетки виявляли задовільні показники, що досліджувались. Це пояснюється, ймовірно, тим, що лудипрес за структурою є гранулятом і має збалансований фракційний склад. Додавання до лудипресу незначної кількості малосипкого метоклопраміду не справляло негативного впливу на сипучість, але позитивно відбивалось на плинності таблеткової маси в цілому.

Отже, для подальших дослідів, нами був обраний склад 3, що містить лудипрес.

Коли отримали наведені результати, ми більш ретельно вивчили літературні дані, що стосувались використання лудипресу. Були знайдені

наукові статті німецьких вчених [40], які на підставі проведених дослідів рекомендували одержувати таблетки метоклопраміду прямим пресуванням середньою масою 0,1 г, використовуючи лудипрес в кількості 88-89% і магній стеарат у кількості 0,5-0,7%. Магній стеарат відноситься до групи змащувальних антифрикційних допоміжних речовин, що полегшують виштовхування таблеток із матриці. Разом з лудипресом вони не лише зменшують силу тертя на контактних ділянках між гранулами і стінкою матриці, між спресованою таблеткою і стінкою матриці в момент виштовхування нижнім пуансоном із матриці, але значно полегшують деформацію частинок унаслідок адсорбційного пониження їхньої міцності за рахунок проникнення в мікрощілини [30].

Тому наші подальші досліді були направлені на визначення кількісного вмісту лудипресу і магній стеарату, для чого були складені модельні зразки і вивчені їх технологічні властивості. Співвідношення компонентів модельних зразків наведено в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

**Співвідношення компонентів модельних зразків
на одну таблетку**

Найменування інгредієнтів	Зразок 1		Зразок 2		Зразок 3		Зразок 4	
	г	%	г	%	г	%	г	%
Метоклопрамід	0,010	10,00	0,010	10,00	0,010	10,00	0,010	10,00
Лудипрес	0,0895	89,50	0,0894	89,40	0,0893	89,30	0,089	89,00
Магній стеарат	0,0005	0,500	0,0006	0,600	0,0007	0,700	0,001	1,000
Разом	0,100	100,0	0,100	100,0	0,100	100,0	0,100	100,0

В лабораторних умовах сухі компоненти наведених складів змішували до однорідного стану в лабораторному змішувачі протягом 20 хвилин при швидкості обертання змішувача 15 об/хв. і вивчали основні технологічні властивості одержаних мас для таблетування та якісні характеристики таблеток, що були отримані з них. Результати вивчення визначених показників наведені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Результати вивчення визначених показників

Склад	Плинність маси, г/с	Кут природного укусу, град	Показники якості таблеток	
			Стійкість до роздавлювання, Н	Розпадання, хв.
Зразок 1	14,2 ± 0,6	31 ± 1,4	68 ± 0,9	3,6 ± 0,5
Зразок 2	13,7 ± 0,7	28 ± 1,2	61 ± 2,1	5,1 ± 0,6
Зразок 3	12,1 ± 0,4	27 ± 1,5	59 ± 1,5	7,2 ± 0,9
Зразок 4	11,7 ± 0,3	26 ± 1,1	56 ± 2,3	9,3 ± 0,7

Результати досліджень свідчать, що усі зразки мас для таблетування і одержані з них таблетки мають показники, які задовольняють вимоги ДФУ. Було з'ясовано, що збільшення у складі лудипресу призводить до більш високих показників плинності та стійкості таблеток до роздавлювання. Збільшення кількості магній стеарату (зразок 4) дещо уповільнює швидкість розпадання таблеток, що пояснюється його гідрофобною природою, але цей показник у всіх зразках відповідає вимогам ДФУ.

Загалом встановлено, що використання лудипресу і магній стеарату дозволяє швидко і легко утворювати однорідну суміш з активним інгредієнтом та безпосередньо отримувати високоякісні таблетки прямим пресуванням.

Під час проведення дослідів було встановлено оптимальну залишкову вологість маси для таблетування, яка складає 2,0-2,5%.

Отримані результати дозволили визначити остаточний склад (таблиця 3.6), таблетки з якого задовольняли б усім показникам, що вивчалися.

Таблиця 3.6

Удосконалений склад і співвідношення інгредієнтів на одиницю дозованого засобу

№	Найменування інгредієнтів	Кількість	
		мг	%
1.	Метоклопраміду гідрохлорид	10	10,0
2.	Лудіпрес	89,5	89,5
3.	Магнію стеарат	0,5	0,5
	Разом:	100,0	100,0

3.4. Розробка технології таблеток метоклопраміду

Процес промислового виробництва таблеток повинен проводитися з дотримання санітарних вимог, направлених на попередження мікробного або перехресного забруднення сировини, напівпродуктів і готової продукції. З цією метою до початку технологічного процесу проводять санітарну підготовку виробництва, що включає підготовку виробничих приміщень, очищення технологічного обладнання, підготовку персоналу і технологічний одяг і т.д. Оскільки виробництво таблеток відноситься до нестерильної продукції, то воно має проводитися у виробничих приміщеннях класу чистоти D [1, 19, 20, 22, 23, 31, 32].

До вихідної сировини теж висуваються певні вимоги. Сировина, що поступає у виробництво, повинна супроводжуватися документами вхідного контролю, які підтверджують відповідність їх якості сертифікату, а також мають бути перевірені на мікробіологічну чистоту. Перевірену сировину забезпечують етикеткою «У виробництво» і передають на зважування.

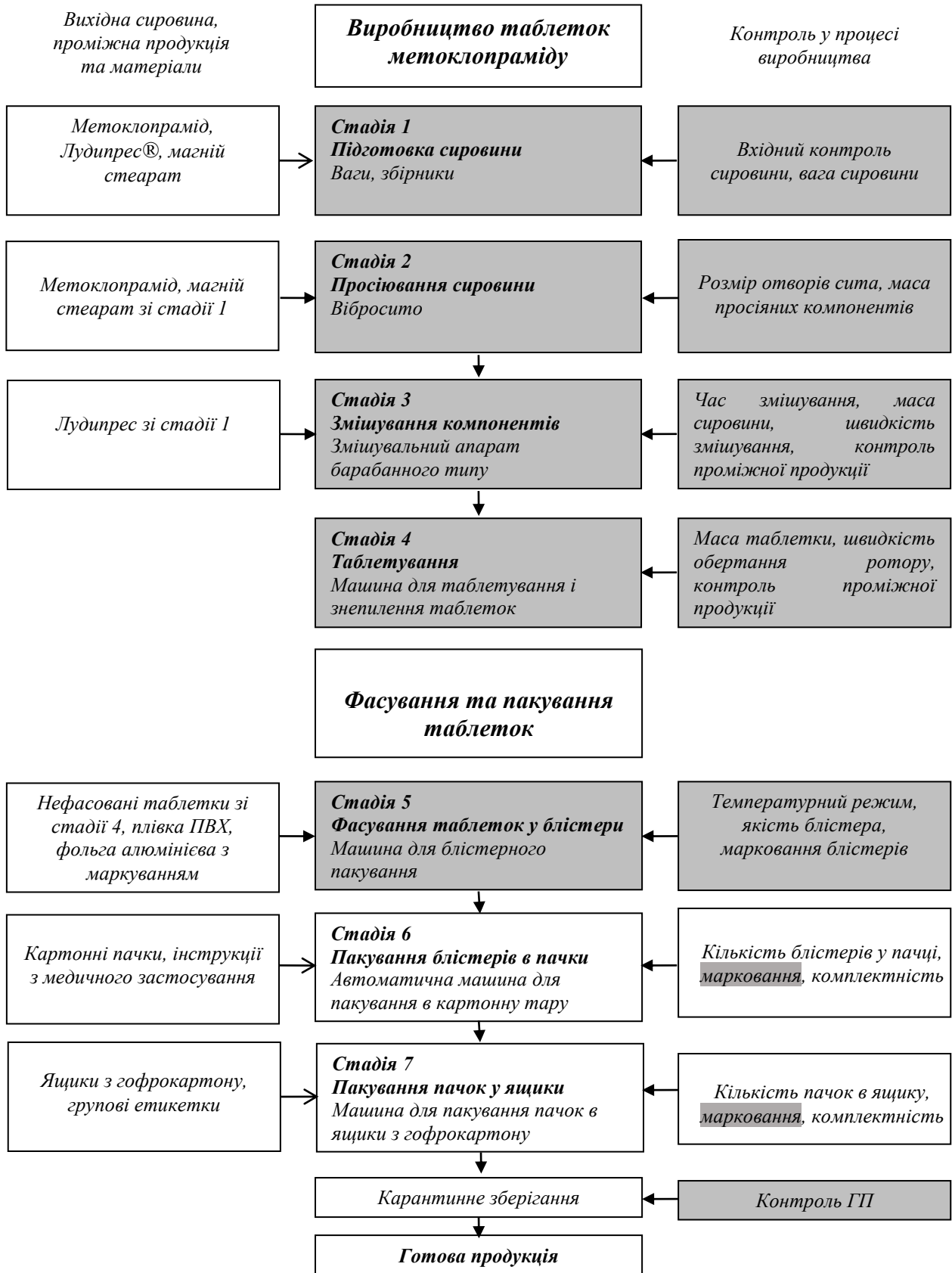
Технологічна серія формується залежно від місткості змішувача. Майстер виконує розрахунок завантаження і відважують на вагах потрібну кількість інгредієнтів згідно виробничій рецептурі, потім метоклопрамід і магній стеарат просіюють на віброситі через сито з розміром отворів $0,2 \pm 0,03$ мм.

Змішування компонентів пропонуємо проводити в змішувачі барабанного типу, який представляє собою камеру, що обертається навколо осі за допомогою електромотора. Для поліпшення ефекту перемішування на внутрішніх стінках встановлені відбійники, які можуть бути розташовані під різними кутами до напрямку обертання. Він позбавлений недоліків, що властиві лопатевим змішувачам, не утворює «мертвих» зон, додатково не подрібнює кристалічні речовини і швидко перемішує суміш до однорідного стану протягом (20 ± 3) хв. або 0,35 год. [14, 25, 27].

Одержану масу пропонуємо пресувати на роторній таблетковій машині, яка окрім пресування таблеток, проводить їх знепилення та визначає середню масу таблетки в автоматичному режимі. Контроль напівпродуктів проводять у відповідності з технологічною схемою виробництва за відповідними специфікаціями [21, 22, 24].

Знепилені таблетки збирають у збірники з поліетилену і відправляють на стадії фасування, пакування і маркування продукції. Якісні таблетки розфасовують по 10 штук в контурно-коміркове пакування (блістер) з плівки полівінілхлоридної і фольги алюмінієвої. Блістери пакують у картонні пачки, а пачки – у ящики з гофрокартону, на торцеву сторону якого наклеюють групову етикетку. Готову продукцію передають на карантинне зберігання, поки відділ контролю якості проводить повний аналіз якості відібраних зразків згідно нормативної документації (МКЯ) і готують сертифікат якості серії.

Схема технологічного процесу промислового виробництва [21, 24, 32] таблеток метоклопраміду прямим пресуванням наведена на рисунку 3.2.



*Сірим кольором відмічені критичні стадії і параметри технологічного процесу

Рис. 3.2. Технологічна схема промислового виробництва таблеток метоклопраміду прямим пресуванням.

3.5. Дослідження якості одержаних таблеток

Якість напрацьованих таблеток оцінювали по наступним параметрам згідно ДФУ [3]: опис, середня маса таблеток, стійкість до роздавлювання, стиранність, розпадання, результати яких наведені в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Результати вивчення показників якості одержаних таблеток

Показники якості	Вимоги	Серія 1	Серія 2	Серія 3
Опис	Таблетки білого або майже білого кольору, з плоскою та гладкою поверхнею, плоскоциліндричної форми, з рисою по діаметру та фаскою, діаметр таблетки $(6,0 \pm 0,2)$ мм. За зовнішнім виглядом мають відповідати вимогам ДФУ.	Відповідають вимогам	Відповідають вимогам	Відповідають вимогам
Середня маса таблеток	0,1 г, відхилення від середньої маси не перевищує $\pm 5\%$ (ДФУ, вид. 1, п. 2.9.5).	Не перевищує	Не перевищує	Не перевищує
Однорідність маси	Маса не більше двох таблеток може відхилятися від середньої маси на величину, яка не перевищує $\pm 7,5\%$ для таблеток масою 100 мг (ДФУ, вид. 1, п. 2.9.5).	Не перевищує	Не перевищує	Не перевищує
Стійкість до роздавлювання	Має бути не менш 10 Н при діаметрі таблетки 6 мм (ДФУ, вид. 1, п. 2.9.7).	Відповідають вимогам	Відповідають вимогам	Відповідають вимогам
Стиранність	Має бути не більше 1 % (ДФУ, вид. 1, п. 2.9.7).	Не перевищує	Не перевищує	Не перевищує
Розпадання	Час розпадання таблетки не більше 15 хвилин (ДФУ, вид. 1, п. 2.9.1).	Не перевищує	Не перевищує	Не перевищує

Результати проведених випробувань на визначення середньої маси одержаних таблеток і відхилення від середньої маси, можна прослідити на рисунку 3.3.



Рис. 3.3. Відхилення від середньої маси

Жодна з одержаних таблеток не відхиляється від середньої маси на величину, яка перевищує $\pm 7,5\%$ і задовольняють вимогам ДФУ.

Також для вивчення стабільності розроблені таблетки піддавали зберіганню в умовах «штучного старіння». Після зберігання протягом місяця при температурі $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ таблетки метоклопраміду з удосконаленим складом відповідають усім вимогам ДФУ.

Отже, одержані результати досліджень дозволяють зробити висновок, що розроблені таблетки метоклопраміду за всіма показниками якості відповідають ДФУ і після додаткових біофармацевтичних випробувань можуть бути рекомендовані для впровадження у промислове виробництво на вітчизняних фармацевтичних підприємствах.

ВИСНОВКИ

1. В процесі виконання роботи були проаналізовані технології виготовлення таблеток, визначені їх переваги і недоліки. Проведений аналіз літературних джерел і узагальнені дані про використання допоміжних речовин високої функціональності. Також проведені дослідження ринку прокінетиків.

2. Вивчені властивості метоклопраміду і обґрунтована можливість одержання таблеток метоклопраміду прямим пресуванням з використанням сучасних допоміжних речовин високої функціональності.

3. Складені модельні зразки з різними допоміжними речовинами і вивчені фармако-технологічні властивості мас для таблетування. Встановлено, що використання лудипресу® і магній стеарату дозволяє швидко і легко утворювати однорідну суміш з активним інгредієнтом та безпосередньо отримувати високоякісні таблетки прямим пресуванням.

4. Визначений остаточний склад, одержані модельні таблетки і вивчені їх якісні характеристики. Встановлено, що розроблені таблетки метоклопраміду за всіма показниками якості відповідають ДФУ.

5. Розроблена технологія таблеток та складена схема їх промислового виробництва. Запропоновано обладнання для здійснення технологічного процесу в промислових умовах.

6. Удосконалений склад і оптимальну технологію таблеток метоклопраміду після додаткових біофармацевтичних випробувань можна рекомендувати для впровадження у промислове виробництво на вітчизняних фармацевтичних підприємствах.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алексеев К.В. Технологические аспекты производства современных твердых лекарственных форм. Производство лекарств по GMP. *Медицинский бизнес*. 2015. С. 165-176.
2. Воскобойникова И.В. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса. *Хим.-фарм. журн.* 2014. Т. 39. С. 22-28.
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 1. 2015. 1128 с.; Т. 2. 2014. 724 с.; Т. 3. 2014. 732 с.
4. Державний формуляр лікарських засобів. Вип. 6, (електронний варіант). МОЗ України, Центральний формулярний комітет МОЗ України, Державний експертний центр МОЗ України, 2016.
5. Дитковская А.Г. и др. Подбор вспомогательных веществ для получения таблетированной лекарственной формы триметазида методом прямого прессования / Сборник научных трудов: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. – Пятигорск, 2016. – Вып. 62. – С. 88.
6. Дитковская А.Г. Создание таблеток триметазида методом прямого прессования. *Фармация*. 2017. № 3. С. 22-24.
7. Довідник лікарських засобів. Вип. 8, (електронний варіант). МОЗ України, Державний експертний центр МОЗ України, 2016.
8. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / авт. – уклад.: І.М. Перцев, Д.І.

Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

9. Дроговоз С.М. Фармакологія – Сито!:[підручник] / С.М. Дроговоз Х. : «СІМ», 2009. 232 с.

10.Емшанова С.В. и др. Получение таблеток с пролонгированным высвобождением активного вещества методом прямого прессования. *Хим.-фарм. журн.* 2014. Т. 40, № 8. С. 41-44.

11.Емшанова С.В., Битная С.А. Оптимизация состава и технологии препарата бисакодил таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 5 мг. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2013. № 3.

12.Зуев А.П. Разработка состава и технологии таблеток карведилола. *Хим.-фарм. журн.* 2014. Т. 37, №11. С. 29-33.

13.Кариева Е.С., Юнусова Х.М. Влияние некоторых вспомогательных веществ на качественные показатели прессуемой массы / Сборник научных трудов: Актуальные проблемы образования, науки и производства в фармации. Ташкент, 2015. С. 16-17.

14.Каталог технологического оборудования химико-фармацевтической промышленности: учебн пособ. для студ. вузов / [В.И. Чуешов, А.А. Сичкарь, Г.В. Костюк и др.]. В. : Новая Книга, 2010. 272 с.

15.Клиническая фармакология в 2 т. / [И.А. Зупанец, С.В. Налетов и др.]. Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 400 с.

16.Корягин Д.А. Эволюция технологии производства твердых лекарственных форм за последние 20 лет. Производство лекарств по GMP. *Медицинский бизнес.* 2015. С. 183-187.

17.Краснюк И.Н. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм. – М.: Изд. Центр «Академия», 2004.

18.Кузнецов А.В. Разработка метода оптимизации выбора вспомогательных веществ при таблетировании прямым прессованием. *Фармация.* 2014. № 2. С. 21-23.

19.Левашова И.Г. Надлежащие практики в фармации: Учебник / И.Г.

- Левашова, А.Н. Мурашко, Ю.В. Подпужников. К. : МОРИОН, 2006. 256 с.
20. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. / [Н.А. Ляпунов, В.А. Загорий, В.П. Георгиевский и др.]. К. : МОРИОН, 1999. – 896 с.
21. Настанова 42-01-2003. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація. – К.: МОРИОН, 2003. – 58 с.
22. Настанова 42-3.4:2004. Настанова з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів. К.: МОЗ України, 2004. – 27 с.
23. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Лікарські засоби. Належна виробнича практика.
24. Нормативна документація у виробництві лікарських засобів. Навчальний посібник / Є.В. Гладух, О.О. Ляпунова, І.В. Сайко та ін. Х. : НФаУ, 2012. 129 с.
25. Основы проектирования производств в химико-фармацевтической и биотехнологической промышленности: учеб. для студ. вузов / [В.И. Чуешов, Л.А. Мандрыка, А.А. Сичкарь и др.]. Х. : Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2004. 460 с.
26. Передерий В.Г., Ткач С.М., Марусанич Б.Н. Диспепсия как самостоятельный диагноз и неспецифический синдром. Луганск: ОАО «ЛОТ», 2006. 340 с.
27. Промислове виробництво твердих лікарських форм. Метод. реком. до лабораторних занять / Є.В. Гладух, А.А. Січкарь, О.О. Ляпунова та ін. Х. : НФаУ, 2012. 78 с.
28. Сизяков С.А., Алексеев К.В., Сульдин А.С. Современные вспомогательные вещества в технологии прямого прессования. *Фармація*. 2013. № 4. С. 52-56.
29. Сульдин А.С. Сравнительное изучение вспомогательных веществ, применяемых при таблетировании методом прямого прессования / Сборник материалов: VIII Международный конгресс молодых ученых «Науки о человеке». Томск, 2017. С. 238-240.

30. Технология и стандартизация лекарств: сб. науч. трудов / ГНЦЛС; [отв. ред В.П.Георгиевского, Ф.А.Конева]. Х.: ООО «Рирег», 2000. 784с.
31. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. і фармацев. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / [В.І. Чуєшов, Л.М. Хохлова, О.О. Ляпунова та ін.]; За ред. В.І.Чуєшова. Х. : Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. 720 с.
32. 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.
33. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. 2-ге вид., переробл. і допов. К.: «МОРІОН», 2010. 1632 с.: іл. 16 с.
34. Шептулин А.А. Диагностика и лечение нарушений моторики желудочно-кишечного тракта. *РМЖ*. 2014. Т. 5, № 22. С. 25-36.
35. Buhler V. Kollidon. Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry / V. Buhler. BASF, Germany. 2011. P. 301.
36. De Caestecker J. Prokinetics and reflux: a promise unfulfilled. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. № 14 (1). P. 5-7.
37. E. Hines. Restocking the Excipient Superstore. – www.pharmaquality.com/excipient.html (accessed on 16 January 2013).
38. European Pharmacopoeia. 7th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2010. Vol. 2. 3309 p.
39. Felle I., Whiteside R., Vollmer R. Alternatives for Lactose. *News technical, JRS Pharma*. 2013. № 4 (1). P. 15-17.
40. Generic Drug Formulations / Volker Buhler // BASF Fine Chemicals. 1998.
41. Kolter K. Development of tablet formulations using Ludipress as a direct compression excipient. *Excipients & Actives for Pharma*. 2014. №. 1. P. 12-13.

42. Quartero A.O., de Wit N.J., Lodder A.C. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2015. №43. P. 2028-33.

43. Steinberg M., Blecher L, Mercill A. From Inactive Ingredients to Pharmaceutical Excipients. *Pharm. Technol.* 2013. Vol. 25, № 7. P. 62-64.

44. <http://www.pharma-ingredients.basf.com>. Ludipress® and Ludipress LCE. The quickest route to direct tableting.

45. Satish K. Nachaegarl, Arvind K. Bansal. Coprocessed Excipients for Solid Dosage Forms. *Pharm. Technol.* 2014. P. 52-64.

ДОДАТКИ

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ
КАФЕДРА ЗАВОДСЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**



**МАТЕРІАЛИ
VII Міжнародної науково-практичної
інтернет-конференції**

**«ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОЇ НАПРАВЛЕНОСТІ ДІЇ»**

**«TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL
ASPECTS OF DRUGS DEVELOPING WITH
DIFFERENT ORIENTATION OF ACTION»**

**24-25 листопада 2022 р.
м. Харків**

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». - 2-е вид. - Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. - Т. 1. - 1128 с.
2. Дубель Н.І., Скрипник С.П. Теоретичні основи розробки рослинного збору. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації : тези доповідей IV Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю. м. Харків, 19 травня 2022 р. С. 145 – 148.
3. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко [та ін.]; за ред. Є.В. Гладуха, В. І. Чуєшова. – Вид. 2-ге, випр. і допов. // Х: НФаУ: Новий світ-2000, 2020 – 520 с.
4. Рубан О. А., Малиновська С. А., Мурад Аль-Товаїті, Мазурець С. І. Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження. Фітотерапія. Часопис. 2012. № 2. С. 63–65.
5. Салюк О. Д., Герасимчук П. Г., Зайцев Л. О., Самойленко І. І., Харченко А. І., Якутович О. Ю., Міончинський Д. О. Фітопрепарати в комплексному лікуванні запальних захворювань пародонту. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021 – Том 6, № 5 (33). С. 38 – 44.

УДОСКОНАЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ПРОТИБЛЮВотної ДІЇ

Шустик В.А., Сердюк Є.В., Безрукавий Є.А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

genyab3@gmail.com

Вступ. Нудота і блювання при хіміотерапії суттєво погіршують загальне самопочуття пацієнта і знижують якість життя. Нерідко ці неприємні симптоми спонукають хворого відмовитися від хіміотерапії, яка необхідна для продовження життя. Також часта тривала блювота може привести до порушення водно-електролітного балансу в організмі і сприяти важким станам, що загрожують життям.

Протиблювотні препарати при хіміотерапії почали застосовувати ще в минулому ХХ столітті. Ці препарати позбавляють хворих на рак людей від нудоти і блювоти, які після хіміотерапії доставляли чимало мук і незручностей пацієнтам. Призначаються подібні препарати, як правило, до початку курсу хіміотерапії.

Оскільки види блювоти і причини її виникнення у пацієнтів різні, то і ліки проти препаратів при хіміотерапії теж використовуються різні. При сильних нападах блювоти використовуються лікарські засоби на основі метоклопраміду гідрохлориду. Це розповсюджені регулятори моторики, який є специфічним блокатором дофамінових і серотонінових рецепторів, пригнічує хеморецептори тригерної зони стволу мозку, послаблює чутливість вісцеральних нервів, які передають імпульси від пілорусу та дванадцятипалої кишки до блювотного центру.

Мета дослідження. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології таблеток протиблювотної дії на основі метоклопраміду гідрохлориду, які отримують методом прямого пресування.

Методи та об'єкти дослідження. У даній роботі об'єктом дослідження є таблетки метоклопраміду по 10 мг, які на фармацевтичних заводах України одержують за технологією вологої грануляції. Однак при вивченні наукової літератури було з'ясовано, що ці таблетки можна виробляти методом прямого пресування з використанням відповідних допоміжних речовин.

Для перевірки якісних показників таблеток використовували таблетки метоклопраміду, отримані за допомогою методів вологого гранулювання та прямого пресування. При вирішенні поставлених в роботі задач були використані загальноприйняті методи досліджень згідно Державної фармакопеї України. Для виготовлення модельних зразків таблеток використовували допоміжні речовини та їх суміші різних функціональних груп: мікрокристалічна целюлоза, лактоза моногідрат, магній стеарат, Колідон 30, Колідон CL, Лудипрес. Дослідження проводилися на кафедрі технологій фармацевтичних препаратів за допомогою речовин і лабораторного обладнання, що є в наявності.

Основні результати. Використання прямого пресування може бути забезпечено підвищенням плинності негранульованих порошків, якісним змішуванням сухих лікарських і допоміжних речовин, зменшенням схильності речовин до розшарування. При малих дозах лікарського засобу необхідний вибір оптимальних композицій допоміжних речовин, що володіють достатніми технологічними та структурно-механічними властивостями, щоб нівелювати негативний вплив властивостей речовини, що піддається таблетуванню.

За результатами досліджень встановлено, що усі зразки таблеткових мас і одержані з них таблетки мають показники, які задовольняють вимоги ДФУ. З'ясовано, що збільшення у складі лудипресу призводить до більш високих показників плинності та стійкості таблеток до роздавлення. Збільшення кількості магній стеарату дещо уповільнює

швидкість розпадання таблеток, що пояснюється його гідрофобною природою, але цей показник у всіх зразках не виходив за межі вимог ДФУ.

Висновки. Встановлено, що використання лудипресу і магній стеарату певному співвідношенні дозволяє швидко і легко утворювати однорідну суміш та безпосередньо отримувати високоякісні таблетки прямим пресуванням. Встановлено остаточний склад таблеткової маси, одержані модельні таблетки і вивчені їх якісні характеристики, за якими визначено, що розроблені таблетки метоклопраміду за всіма показниками якості відповідають вимогам ДФУ.

УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ ЕКСТРАКТУ СИРОВИНИ ОБЛІПХИ КРУШИНОВИДНОЇ

Попова Н.В., Науменко Л.С

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

bromanutr@gmail.com

Вступ Обліпиха крушиновидна є однією з відомих лікарських рослин, сировину якої (плоди та листя) застосовують для виробництва фітопрепаратів з різним спектром фармакологічної дії. Але питання вдосконалення технології виробництва та розробка нових лікарських фітозасобів з новими видами біологічної активності з відомої сировини з багатою сировинною базою є актуальним та перспективним.

Мета дослідження. Вивчення технологічних параметрів листя обліпихи крушиновидної у відповідності до сучасних вимог та вимог державної фармакопеї для розробки технології вдосконалення одержання екстракту листя обліпихи.

Методи та об'єкти дослідження. Об'єктом дослідження стали листя обліпихи крушиновидної (*Hippophae rhamnoides* L.), заготовлені у серпні-вересні 2020-2021рр, які приводили до стандартного вигляду. Для вивчення технологічних параметрів використовували загальноприйняті, в тому числі фармакопейні методи дослідження [1].

Основні результати. За допомогою загальновідомих методик визначено технологічні параметри листя обліпихи крушиновидної. Результати наведено в таблиці 1. Екстракцію проводили за допомогою вакуум-фільтраційного методу у співвідношенні 1:5 (сировина-екстрагент).

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
«15» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Вікторії ШУСТИК

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Удосконалення технології виробництва таблеток метоклопрамід»
керівник кваліфікаційної роботи: Євген СЕРДЮК, к.фарм.н., асистент
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: на підставі фармако-технологічних та фізико-хімічних досліджень обґрунтувати оптимальний склад таблеток з метоклопрамідом групи стимуляторів перистальтики
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти та методи дослідження, експериментальна частина.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
рисунків - 9, таблиць - 10

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Євген СЕРДЮК, асистент кафедри технологій фармацевтичних препаратів	15.09.2022	15.09.2022
2	Євген СЕРДЮК, асистент кафедри технологій фармацевтичних препаратів	15.09.2022	15.09.2022
3	Євген СЕРДЮК, асистент кафедри технологій фармацевтичних препаратів	15.09.2022	15.09.2022

7. Дата видачі завдання: «15» вересня 2022 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літератури	Вересень 2022	виконано
2	Планування експерименту	Жовтень 2022	виконано
3	Проведення експерименту	Листопад 2022	виконано
4	Оформлення результатів та подання до ЕК	Грудень 2022	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Вікторія ШУСТИК

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Євген СЕРДЮК

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.	Шустик Вікторія Анатоліївна	Удосконалення технології виробництва таблеток метоклопрамід	Improve-ment of the production technology of metoclopramide tablets	ас. Сердюк Є. В.	доц. Шевченко В. О.

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**

№ 110649 від «23» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Шустик Вікторії Анатоліївни, _____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Удосконалення технології виробництва таблеток метоклопрамід / Improvement of the production technology of metoclopramide tablets», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

6%

ВІДГУК

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

Вікторії ШУСТИК

на тему: «Удосконалення технології виробництва таблеток метоклопрамід»

Актуальність теми. У випускні кваліфікаційній роботі об'єктом дослідження було обрано таблетки метоклопраміду по 10 мг, які українські виробники одержують за технологією вологої грануляції. Але ці таблетки на території деяких держав Європи виробляють методом прямого пресування з використанням високоефективних допоміжних речовин. Виробництво таблеток метоклопраміду за технологією прямого пресування дозволяє скоротити час технологічного циклу за рахунок виключення деяких технологічних стадій процесу виробництва та покращити якість готової продукції за рахунок зменшення кількості допоміжних речовини.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час виконання експериментальних досліджень із обґрунтування складу таблеток з метоклопрамідом, було досліджено вплив виду допоміжних речовин та їх концентрації на фармако-технологічні властивості таблеткової маси та якість готового продукту.

Оцінка роботи. Робота виконана на високому теоретичному та експериментальному рівні із використанням сучасних методів досліджень. Дана випускна кваліфікаційна робота оформлена з дотриманням норм та правил встановлених у НФаУ.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Випускна кваліфікаційна робота рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ, а її виконавець заслуговує високої позитивної оцінки.

Науковий керівник

_____ Євген СЕРДЮК

«08» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Вікторії ШУСТИК

на тему: «Удосконалення технології виробництва таблеток метоклопрамід»

Актуальність теми. Виробництво таблеток в промислових умовах у всьому світі постійно зростає завдяки появі нових допоміжних речовин та поліфункціонального обладнання, що призводить до удосконалення і спрощення технологічного процесу їх одержання. Сучасні наукові розробки і поява на фармацевтичному ринку нових високофункціональних допоміжних речовин дозволяють не тільки розробляти нові рецептури, але і вдосконалювати методи одержання таблеток, які добре зарекомендували себе у лікуванні тих чи інших хвороб людини.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному та практичному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження при розробці складу таблеток.

Пропозиції автора по темі дослідження. Здобувачем вищої освіти запропоновано склад таблеток з метоклопрамідом.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. У роботі наведено експериментальні дослідження із обґрунтування розробки складу таблеток з метоклопрамідом.

Недоліки роботи. У роботі зустрічаються поодинокі невдалі вислови, друкарські помилки, незначні недоліки в оформленні роботи.

Загальний висновок і оцінка роботи. Робота виконана на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу, обговоренням та відповідає вимогам до випускних кваліфікаційних робіт, рекомендовано до захисту у ЕК НФаУ.

Рецензент _____

доц. В'ячеслав ШЕВЧЕНКО

«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: «Удосконалення технології виробництва таблеток метоклопрамід»

здобувача вищої освіти випускного курсу Фс18(4,5дз)-01а дз групи НФаУ 2023 року випуску Вікторії ШУСТИК
(прізвище, ім'я)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., ас. Євген СЕРДЮК

Рецензент к.фарм.н., доц. В'ячеслав ШЕВЧЕНКО

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу Фс18(4,5дз)-01а дз групи Вікторії ШУСТИК

(прізвище, ім'я)

на тему: «Удосконалення технології виробництва таблеток метоклопрамід»

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 Вікторія ШУСТИК до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я
спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація
освітньою програмою Фармація

на тему: «Удосконалення технології виробництва таблеток метоклопрамід»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Вікторія ШУСТИК виконала кваліфікаційну роботу на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням, оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт та може бути рекомендована до захисту у ЕК НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

Євген СЕРДЮК

«08» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Вікторія ШУСТИК 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

«08» лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/