

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра технологій фармацевтичних препаратів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДОЇ
ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МІГРЕНІ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс18(4,5з)мед-026
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Марина ВИННИЧЕНКО

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

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

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

В роботі наведено результати фармако-технологічних, фізико-хімічних досліджень щодо опрацювання технології таблетування. Проведено вибір допоміжних речовин для розробки таблеток згідно з вимогами, що пред'являються нормативною документацією, за фармакопейними методиками визначено основні показники якості розроблених таблеток.

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 46 сторінок, містить 6 таблиць, 2 рисунків, 32 джерел літератури.

Ключові слова: таблетки, мігрень, пролонгатори, допоміжні речовини

ANNOTATION

The work presents the results of pharmaco-technological, physico-chemical research on the development of tableting technology. The selection of excipients for the development of tablets was carried out in accordance with the requirements of regulatory documentation, the main quality indicators of the developed tablets were determined according to pharmacopoeial methods.

The work consists of the following parts: introduction, literature review, choice of research methods, experimental part, conclusions, list of used literature sources, total volume of work 46 pages, contains 6 tables, 2 figures, 32 literature sources.

Key words: pills, migraine, prolongers, excipients

ЗМІСТ

Вступ	5
1 Дослідження причин мігрені та розробка Препарату для лікування	7
1.1 Причини розвитку нападу мігрені	7
1.2 Технологія одержання таблеток	11
1.3 Допоміжні речовини у виробництві таблеток	18
2 Об'єкти та методи дослідження	25
2.1 Об'єкти дослідження	25
2.2 Методи дослідження	30
3 Експериментальна частина	35
3.1 Дослідження технологічних властивостей порошку тропоксину ...	35
3.2 Розробка складу і технології таблеток тропоксина методом прямого пресування	39
Висновки	45
Список використаних джерел	46
Додатки	49

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активні фармацевтичні інгредієнти

ДР - допоміжні речовини

ДФУ – державна фармакопея України

КМЦ - карбоксиметилцелюлоза

МКЦ - мікрокристалічна целюлоза

МЦ – метилцелюлоза

НПЗЗ – не стероїдна протизапальні засоби

ПВП – полівінілпіролідон

ПЕГ – поліетиленгліколь

ПЕО – поліетиленоксид

ПРГ – прес ручний гідравлічний

РТМ – роторна таблеткова машина

ВСТУП

Актуальність теми. Мігрень - одно з найбільш поширених хронічних нейроvasкулярних захворювань у сучасному світі, що зустрічається у дорослих людей з середньою частотою 12%. Мігрень не є фатальним захворюванням, але внесена в групу найбільш дизадаптичних хронічних захворювань, оскільки значно знижує якість життя пацієнтів. За даними світової статистики мігренню страждає 3 - 16% населення, серед яких 18% жінок, 6% чоловіків і 4 % дітей.

Нині для купірування і попередження нападів мігрені використовуються лікарські засоби, що відносяться до різних фармакологічних груп (антидепресанти, НПЗЗ β -адреноблокатори, ненаркотичні анальгетики, агоністи серотоніну блокатори кальцієвих каналів). Проте препарати перерахованих фармакологічних груп, роблячи виражену терапевтичну активність мають ряд небажаних побічних ефектів (збільшення маси тіла блювота, запаморочення, зниження артеріального тиску, сонливість і так далі).

Мета дослідження - експериментальне і теоретичне обґрунтування складів і технології твердих лікарських форм тропоксину.

Задачі дослідження. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- дослідити фізико-хімічні властивості і технологічні характеристики субстанції тропоксину з обґрунтуванням можливості отримання лікарських форм тропоксину,
- підібрати допоміжні речовини та визначити їх вплив на технологічні характеристики таблеточних мас і таблеток,
- теоретично і експериментально обґрунтувати вибір допоміжних речовин та технології твердих лікарських форм.

Об'єктами досліджень були: субстанція тропоксину, допоміжні речовини, гранулят, таблетмаса і таблетки

Предмет дослідження – склад, технологія та методи контролю якості таблеток. Визначення основних фізико-хімічних показників діючих та допоміжних речовин, дослідження фармако-технологічних та біофармацевтичних властивостей препарату.

Методи дослідження. При виконанні роботи використовували фармакопейні методи визначення фармако-технологічних параметрів та методи контролю якості вихідної сировини, таблеточних мас та пролонгованих (вкритих оболонкою) таблеток.

Практичне значення отриманих результатів (за наявності) – для розширення ринку препаратів провели дослідження, орієнтовані на виробництво препарату для лікування мігрені, та визначення технологічних параметрів;

Елементи наукових досліджень (за наявності) – досліджено властивості субстанції тропоксину та допоміжних речовин, умови таблетування маси, що дасть змогу розробляти нові лікарські засоби.

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

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури та доповнень. Зміст роботи викладено на 45 сторінках основного тексту і містить 6 таблиць і 2 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИЧИН МІГРЕНІ ТА РОЗРОБКА ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ

1.1. Причини розвитку нападу мігрені

Головні болі розрізняються за тривалістю, характером, інтенсивністю. За своїм походженням вони діляться на первинні і вторинні. Первинні головні болі - самостійна патологія, при якій головний біль - це перша і основна скарга. До них відносяться мігрень, головний біль напруги, пучковий головний біль. Причиною вторинних головних болів є захворювання, що виникли внаслідок поразки черепних структур (черепно-мозкова травма, пухлини, інфекції головного мозку, судинна патологія) або з'явилися уперше у зв'язку з іншою хворобою.

Мігрень - це вид головного болю, який характеризується нападами пульсуючого головного болю, що періодично повторюються, нерідко з односторонньою локалізацією і достатньою інтенсивністю, що утрудняє повсякденну активність людини.

Мігрень може посилюватися при підйомі по сходах, при фізичному навантаженні. Такий біль супроводжується як мінімум одним з наступних симптомів : нудотою, блювотою, підвищеною чутливістю до світла і звуку. Тривалість нападу зазвичай складає від 4 годин до 3 діб. Ці ознаки характерні для мігрені без аури (80% випадків). Мігрень з аурою (до 20% випадків) включає, окрім описаного вище, комплекс оборотних неврологічних симптомів, передуючих нападу.

Мігрень відноситься до первинного головного болю, коли відсутні захворювання, які могли б спровокувати напад. Проте вторинні головні болі, тобто викликані іншими захворюваннями, можуть нагадувати мігрень.

Нижче перераховані можливі джерела вторинних головних болів :

- травма голови і шиї;
- судинні ураження шийного відділу хребта;

- несудинні внутрішньочерепні поразки (наприклад, пухлини головного мозку, внутрішньочерепна гіпертензія різного походження);
- прийом медикаментів і їх відміна;
- інфекції;
- порушення структур черепа і особи;
- психічні захворювання

Причини появи головних болів можуть критися в перевтомі, нестачі свіжого повітря, болі в скронях, наприклад, з'являються як реакція на стрес, харчове або токсичне отруєння і так далі. Характер таких станів завжди короткочасний, а позбавитися від головного болю допомагають прості популярні препарати НПЗЗ, наприклад, на основі ацетилсаліцилової кислоти. Головний біль не супроводжують вегетативні, неврологічні симптоми, але в той же час саме головний біль може бути супутнім, наслідком перебігу іншого захворювання або тимчасового стану.

На відміну від головних болів різного ступеня тяжкості, що проходять, мігрень відноситься до хронічних захворювань, проходить нападopodobний і часто супроводжується неврологічними, вегетативними проявами, розладами роботи травної системи. При сильній мігрени можуть спостерігатися такі симптоми як тахікардія, нудота, нестача повітря, сухість у роті, тривалі напади можуть супроводжуватися непритомністю, блювотою. Можливе приєднання таких симптомів, як світлобоязнь, чутливість до запахів і звуків.

Що саме провокує розвиток мігрени як симптомокомплексу, встановити досить складно - в різних випадках прояв тривалих головних болів супроводять судинні, нейрогенні порушення, також нерідко спостерігається залучення патологій шлунково-кишкового тракту. Методи лікування таких станів зводяться до початкового купірування симптомів, полегшенню нападу головному болю і супутніх проявів, і потім профілактична терапія, також залежно від супроводжуючих станів.

Мігрень завжди розглядається як окреме, самостійне захворювання - поєднання різних симптомів. На відміну від головних болів, самі прояви при

мігрени більше виражені, тривають довше. Якщо головний біль часто розглядають як реакцію на попередні стани, то при мігрени приєднання супутніх симптомів є наслідком саме самого нападу, а не його причиною.

Впоратися з мігрению, зняти напад популярними, «побутовими» анальгетиками досить складно, для купірування таких станів звертаються до комплексного лікування, залежно від самопочуття пацієнта.

Біль при мігрени завжди локалізована в одній частині голови, і носить характер нав'язливої, давлячи пульсуючої. Це є однією з відмінностей мігрени від інших станів, що супроводжуються головними болями - коли їх локалізація довільна, відчувається як терпимий стан тимчасового дискомфорту.

Лікування мігрени

Нині повного, безповоротного позбавлення від мігрени не існує, а в якості лікування пропонується двокрокова терапія:

Зняття нападу, тобто безпосередньо самих болів - вибір препаратів в цьому випадку прямо залежить від інтенсивності і форми мігрени, призначення рекомендується довірити неврологу.

Певну ефективність при помірній мігрени показують комбіновані препарати групи анальгетиків : Ібупрофен, Парацетамол, лікарські засоби з кодеїном. На тлі середньої інтенсивності головних болів і тривалого нападу мігрени не рекомендується надмірне застосування подібних препаратів. Це може привести до виникнення резистентності - несприйнятності до дії однієї з діючих речовин.

Мігрень з важкою течією купірується переважно триптанами - препаратами, що впливають на серотонінові рецептори. До важкої мігрени відносять напади, два дні, що тривають, і довше, при цьому інтенсивність головного болю виражена яскраво, істотно знижує якість і життя, міняє її звичний режим.

Профілактика - вибір методів також залежить від форми мігрени, особливостей, емоційної складової стану пацієнта.

Способи і препарати для застережливої терапії вибираються персонально, з урахуванням механізмів захворювання. В першу чергу орієнтуються на чинники, що провокують напади мігрені, крім того важливо враховувати спосіб життя, щоденні навантаження, історію хвороби.

В якості профілактичних заходів можна використовувати як лікарські, так і нелікарські препарати. Уникати панічної мігрені до певної міри допомагають антидепресанти. При мігрені на тлі підвищеного тиску, високої частоти серцевого ритму звертаються до бета-адреноблокаторів, блокаторів кальцієвих каналів. При менструальній мігрені розглядаються НПЗЗ, в основному комплексної дії.

До немедикаментозних способів профілактики мігрені відносять процедури для м'язової релаксації, ароматерапію, прийом нутрієнтів (вітаміни, мікро-макроелементи, мінерали). Білкова дієта, антиоксиданти, флавоноїди, амінокислоти - ці інструменти не діють саме як ліки, але виступають як міра підтримки при лікуванні мігрені.

- Вітаміни Е і група В - виступають як засоби дії на різні неврологічні процеси;
- Магній - бере участь в механізмах регуляції артеріального тиску, входить до складу комбінованих засобів лікування гіпертензії.
- Омега 3 - жирні кислоти, що впливають на вироблення серотоніну : цей нейромедіатор регулює механізми розвитку і блокування тривожності, також бере участь в підтримці судинного тонуусу.
- Амінокислоти - Тирозин, Фенілаланін, Гліцин, будь-хто, що впливають на роботу нервової системи, Триптофан як прямий учасник позбавлення від нападу мігрені і інших видів патологічної активності клітин мозку.
- Аліментарний чинник (живлення) - при мігрені рекомендується змінити раціон, замінивши, по можливості, високовуглеводну їжу на білкову. Саме з протеїнів організм отримує незамінні амінокислоти, що допомагають в профілактиці і лікуванні мігрені.

Методи профілактики мігрені, їх сукупність вибираються з урахуванням персональної переносимості процедур, препаратів. Значення має і психологічний статус пацієнта : це і робота з психотерапевтом за наявності тривожності, апатії, депресивних станів, і особисте відношення пацієнта з мігренню до тієї або іншої процедури. Наприклад, непереносимість ефірних олій або релаксуючих процедур при різних формах мігрені може тільки погіршити течію нападів.

1.2. Технологія виробництва таблеток

Найбільш поширено три технологічні схеми отримання таблеток : із застосуванням вологого або сухого гранулювання і пряме пресування.

Підготовка початкових матеріалів до таблетування зводиться до їх розчинення і розвішування. Зважування сировини здійснюється у витяжних шафах з аспірацією. Після зважування сировина поступає на просіювання за допомогою сит вібраційного принципу дії.

Складники, що становлять суміш лікарської і допоміжної речовини необхідно ретельно змішувати для рівномірного розподілу їх в загальній масі. Отримання однорідної по складу суміші таблетки є дуже важливою і досить складною технологічною операцією. У зв'язку з тим, що порошки мають різні фізико-хімічні властивості: дисперсністю, насипною щільністю, вологістю, плинністю та ін. На цій стадії використовують змішувачі періодичної дії лопатевого типу, форма лопатей може бути різною, але найчастіше черв'ячна або зетподібна.

Гранулювання. Це процес перетворення порошкоподібного матеріалу в зерна певної величини, що необхідно для поліпшення сипучості таблетуємої суміші і запобігання її розшаруванню. Гранулювання може бути «вологим» і «сухим». Вологе гранулювання пов'язане з використанням рідин - розчинів допоміжних речовин; при сухому гранулюванні до допомоги змочуючих рідин або не прибігають, або використовують їх тільки на одній певній стадії підготовки матеріалу до таблетування.

Вологе гранулювання складається з наступних операцій:

1) Подрібнення. Цю операцію зазвичай проводять в кульових млинах. Порошок просіюють через сито.

2) Зволоження. В якості зв'язуючих речовин рекомендують застосовувати воду, спирт, цукровий сироп, розчин желатину і 5% крохмальний клейстер. Необхідна кількість зв'язуючих речовин встановлюється експериментальним шляхом для кожної таблетуємої маси. Для цього, щоб порошок взагалі гранулювався, він має бути зволожений до певної міри. Про достатність зволоження судять так: невелику кількість маси (0,5 - 1г) стискають між великим і вказівним пальцем; «корж», що утворився, не повинен прилипати до пальців (надмірне зволоження) і розсипатися при падінні з висоти 15 - 20 см (недостатнє зволоження). Зволоження проводять в змішувачі з S (сигма) подібними лопатями, які обертаються з різною швидкістю : передня - із швидкістю 17 – 24 об/хв, а задня - 8 – 11 об/хв, лопаті можуть обертатися у зворотний бік. Для спорожнення змішувача корпус його перевертають і масу виштовхують за допомогою лопатей.

3) Протирання (власне гранулювання). Гранулювання роблять шляхом протирання отриманої маси через сито 3 – 5 мм (№ 20, 40 і 50) Застосовують пробивні сита з нержавіючої сталі, латуні або бронзи. Не допускається вживання тканинних дротяних сит щоб уникнути попадання в масу таблетки обривків дроту. Протирання роблять за допомогою спеціальних протиральних машин - грануляторів. У вертикальний перфорований циліндр насипають гранульовану масу і протирають через отвори за допомогою пружинячих лопатей.

4) Висушування і обробка гранул. Отримані гранули розсипають тонким шаром на піддонах і підсушують іноді на повітрі при кімнатній температурі, але частіше при температурі 30 - 40 °С в сушарних шафах або сушарних приміщеннях. Залишкова вологість в гранулах не повинна перевищувати 2%.

Зазвичай операції змішування і рівномірного зволоження порошкоподібної суміші різними зв'язуючими розчинами поєднують і

проводять в одному змішувачі. Іноді в одному апараті поєднуються операції змішування і гранулювання (високошвидкісні змішувачі - гранулятори). Змішування забезпечується за рахунок енергійного примусового кругового перемішування часток і зіштовхування їх один з одним. Процес перемішування для отримання однорідної по складу суміші триває 3 – 5 хвилин. Потім до заздалегідь змішаного порошку в змішувач подається зв'язуюча рідина, і суміш перемішується ще 3- 10 хвилин'. Після завершення процесу гранулювання відкривають розвантажувальний клапан, і при повільному обертанні скребка готовий продукт висипається. Інша конструкція апарату для поєднання операцій змішування і гранулювання - відцентровий змішувач - гранулятор.

В порівнянні з сушкою в сушарних шафах, які є малопродуктивними і в яких тривалість сушки досягає 20 - 24 години, перспективнішою вважається сушка гранул в киплячому (псевдозрідженому) шарі. Основними її перевагами є: висока інтенсивність процесу; зменшення питомих енергетичних витрат; можливість повної автоматизації процесу.

Якщо операції вологого гранулювання виконуються в роздільних апаратах, то після сушки гранул слідує операція сухого гранулювання. Після висушування гранулят не є рівномірною масою і часто містить грудки із злиплих гранул. Тому гранулят повторно поступає в протиральну машину. Після цього від грануляту відсівають пил, що утворився.

Оскільки гранули, отримані після сушки, мають шорстку поверхню, що утрудняє надалі їх висипання із завантажувальної воронки в процесі таблетування, а окрім цього, гранули можуть прилипати до матриці і пуансонів таблеткового пресу, що викликає, окрім порушення маси, інші недоліки в таблетках, прибігають до операції «опудрювання» грануляту. Ця операція здійснюється вільним нанесенням тонко подрібнених речовин на поверхню гранул. Шляхом опудрювання в таблетмасу вводять ковзкі і розпушуючі речовини.

Сухе гранулювання

В деяких випадках, якщо лікарська речовина розкладається у присутності води, прибігають до сухого гранулювання. Для цього з порошку пресують брикети, які потім розмелюють, отримуючи крупку. Після відсіювання від пилу крупку таблетують. Нині під сухим гранулюванням розуміють метод, при якому порошкоподібний матеріал піддають первинному ущільненню (пресуванню) і отримують гранулят, який потім таблетують, - вторинне ущільнення. При первинному ущільненні в масу вводять сухі зклеюючі речовини (МЦ, КМЦ, ПЕО), що забезпечують під тиском зчеплення часток як гідрофільних, так і гідрофобних речовин. Доведено придатність для сухого гранулювання ПЕО у поєднанні з крохмалем і тальком. При використанні одного ПЕО маса прилипає до пуансонів.

Пресування

Це процес утворення таблеток з гранульованого або порошкоподібного матеріалу під дією тиску. У сучасному фармацевтичному виробництві таблетування здійснюється на спеціальних пресах – роторних таблеточних машинах (РТМ). Пресування на таблеточних машинах здійснюється прес - інструментом, що складається з матриці і двох пуансонів.

Технологічний цикл таблетування на РТМ складається з ряду послідовних операцій : дозування матеріалу, пресування (утворення таблетки), її виштовхування і скидання. Усі перераховані операції здійснюються автоматично одна за одною за допомогою відповідних старанних механізмів.

Пряме пресування

Це процес пресування не гранульованих порошків. Пряме пресування дозволяє виключити 3 - 4 технологічних операції і, таким чином має перевагу перед таблетуванням з попереднім гранулюванням порошків. Проте, незважаючи на уявні переваги, пряме пресування повільно впроваджується у виробництво. Це пояснюється тим, що для продуктивної роботи таблеточних машин пресований матеріал повинен мати оптимальні технологічні

характеристики (сипучість, пресуємість, вологість та ін.) Такі характеристики має лише невелике число не гранульованих порошків - натрію хлорид, калію йодид, натрію і амонія бромід, гексаметилентетрамін, бромкамфара та ін. речовини, що мають ізометричну форм часток приблизно однакового гранулометричного складу, не містять великої кількості дрібних фракцій. Вони добре пресуються.

Одним з методів підготовки лікарських речовин до прямого пресування є спрямована кристалізація - домагаються отримання речовини для таблетування в кристалах заданої сипучості, пресуємісті і вологості шляхом особливих умов кристалізації. Цим методом отримують ацетилсаліцилову кислоту і аскорбінову кислоту.

Широке використання прямого пресування може бути забезпечене підвищенням сипучості не гранульованих порошків, якісним змішуванням сухих лікарських і допоміжних речовин, зменшенням схильності речовин до розшарування.

Знепилювання. Для видалення з поверхні таблеток, що виходять з пресу, пилових фракцій застосовуються знепилювачі. Таблетки проходять через перфорований барабан, що обертається, і очищаються від пилу, який відсмоктується пилососом.

Тритураційні таблетки

Тритураційними називаються таблетки, що формуються із зволоженої маси шляхом її втирання в спеціальну форму з наступною сушкою. На відміну від пресованих, тритураційні таблетки не піддаються дії тиску : зчеплення часток цих таблеток здійснюється тільки в результаті аутогезії при висушуванні, тому тритураційні таблетки мають меншу міцність, чим пресовані. Тритураційні таблетки виготовляють в тих випадках, коли використання тиску небажане або неможливе. Це може мати місце тоді, коли дозування лікарської речовини мале, а додавання великої кількості великої кількості допоміжних речовин недоцільно. Виготовити такі таблетки із-за малого розміру ($d = 1-2$ мм) на таблеточній машині технічно складно.

Тритюраційні таблетки виготовляють і тоді, коли дія тиску може викликати зміну лікарської речовини. Наприклад, при отриманні таблеток нітрогліцерину при використанні тиску може статися вибух. І ще тритюраційні таблетки доцільно готувати в тих випадках, коли потрібні таблетки, що швидко і легко розчиняються у воді. Для їх виготовлення не потрібні ковзкі речовини, які є нерозчинними сполуками. Тритюраційні таблетки є пористими і неміцними і тому вони швидко розчиняються при контакті з рідиною, що зручно при виробництві таблеток для ін'єкцій і очних крапель.

В якості допоміжних речовин для тритюраційних таблеток використовують лактозу, сахарозу, глюкозу, каолін, CaCO_3 . При їх отриманні порошкоподібну суміш зволожують 50-70% спиртом до отримання пластичної маси, яку потім за допомогою шпателя втирають в пластину - матрицю, поміщену на скло. Потім за допомогою поршнів пуансонів вологі таблетки виштовхуються з матриць і сушаться на повітрі або в сушарній шафі при температурі 30-40°C. За іншим способом сушка таблеток здійснюється, безпосередньо в пластинах і за допомогою пуансонів виштовхуються вже висохлі таблетки.

Перспективи розвитку технології таблеток

1) Багатошарові таблетки дозволяють поєднувати лікарські речовини, несумісні за фізико-хімічними властивостями, пролонгувати дію лікарських речовин, регулювати послідовність їх всмоктування в певні проміжки часу. Для їх виробництва застосовують циклічні таблеткові машини. Лікарські речовини, призначені для різних шарів, подаються в живильник машини з окремого бункера. У матрицю по черзі насипається нова лікарська речовина, і нижній пуансон опускається все нижче. Кожна лікарська речовина має своє забарвлення, і їх дія проявляється послідовно, в порядку розчинення шарів. Для отримання шаруватих таблеток різні зарубіжні фірми випускають спеціальні моделі РТМ, зокрема фірма «Фетте» (ФРН).

2) Каркасні таблетки (чи таблетки з нерозчинним скелетом) - для їх отримання використовують допоміжні речовини, що утворюють сітчасту структуру (матрицю), в яку включена лікарська речовина. Така таблетка нагадує губку, пори якої заповнені розчинною лікарською речовиною. Така таблетка не розпадається в шлунково-кишковому тракті. Залежно від природи матриці вона може набрякати і повільно розчинятися або зберігати свою геометричну форму впродовж усього перебування в організмі і виводиться незмінною у вигляді пористої маси, в якій пори заповнені рідиною. Каркасні таблетки відносяться до препаратів пролонгованої дії. Лікарська речовина з них вивільняється шляхом вимивання. При цьому швидкість його вивільнення не залежить ні від змісту ферментів в довкіллі, ні від величини її рН і залишається досить постійною у міру проходження таблетки через шлунково-кишковий тракт. Швидкість вивільнення лікарської речовини, визначають такі чинники, як природа допоміжних і розчинність лікарських речовин, співвідношення ліків і речовини, що утворює матрицю, пористість таблетки і спосіб її отримання. Допоміжні речовини для утворення матриць підрозділяють на гідрофільні, гідрофобні, інертні і неорганічні. Гідрофільні матриці - з полімерів (гідроколоїду), що набрякають : гідроксипропіл Ц, гідроксипропілметил Ц, гідроксиетилметил Ц, метилметакрилату та ін. Гідрофобні матриці - (ліпідні) - з натурального воску або з синтетичних моно-, ди- і тригліцеридів, рослинних олій, що гідруються, жирних вищих спиртів та ін. Інертні матриці - з нерозчинних полімерів: етил Ц, поліетилен, поліметилметакрилат та ін. Для створення каналів в шарі полімеру, нерозчинного у воді, додають водорозчинні речовини (ПЕГ, ПВП, лактоза, пектин та ін.). Вимиваючись з каркаса таблетки, вони створюють умови для поступового виділення молекул лікарської речовини. Для отримання неорганічних матриць використовують нетоксичні нерозчинні речовини: Ca_2HPO_4 , CaSO_4 , BaSO_4 , аеросилів та ін. Каркасні таблетки отримують прямим пресуванням суміші лікарських і допоміжних речовин, чи пресуванням мікрогранул мікрокапсул лікарських речовин.

3) Таблетки з іонітами - продовження дії лікарської речовини можливе шляхом збільшення молекули його за рахунок осадження, на іонообмінну смолу. Речовини, пов'язані з іонообмінною смолою, стають нерозчинними, і звільнення лікарської речовини в травному тракті засноване тільки на обміні іонів. Таблетки з іонітами підтримують рівень дії лікарської речовини впродовж 12 годин.

1.3. Допоміжні речовини у виробництві таблеток

Допоміжні речовини - речовини неорганічного або органічного походження, використовувані в процесі виробництва/ виготовлення лікарських препаратів для надання їм необхідних фізико-хімічних властивостей.

Допоміжні речовини застосовують при виробництві більшості лікарських препаратів, що випускаються у вигляді різних лікарських форм, при цьому кількість допоміжної речовини, в окремих випадках, може складати основну частину загальної маси (об'єму) лікарського препарату.

Для виробництва лікарських препаратів, як правило, використовують допоміжні речовини, дозволені до медичного застосування і дозволяють отримувати лікарські препарати належної якості.

При здійсненні фармацевтичної розробки лікарського препарату застосування вибраних допоміжних речовин, їх вміст, функціональні характеристики і інші параметри, що забезпечують випуск лікарського препарату, що має необхідну якість, ефективність впродовж заявленого терміну придатності, повинно бути обґрунтовано.

Основна мета використання допоміжних речовин полягає в забезпеченні необхідних фізико-хімічних і біофармацевтичних характеристик лікарських препаратів, для досягнення якої допоміжні речовини повинні виконувати різні функції, включаючи наступні, найбільш загальні:

- забезпечення і підвищення загальної безпеки, ефективності, біодоступності лікарського препарату;

- забезпечення і поліпшення стабільності лікарського препарату впродовж заявленого терміну придатності;
- забезпечення оптимізації технологічного процесу виробництва лікарського препарату;
- забезпечення фізіологічної комфортності лікарського препарату для пацієнта, коригування органолептичних властивостей, ідентифікація лікарського препарату та ін.

Функціональні характеристики допоміжних речовин - вимірювані фізичні або хімічні параметри допоміжних речовин, що обумовлюють їх придатність до функціонального призначення.

Виконання допоміжними речовинами необхідних функцій визначається їх фізичними і хімічними властивостями і, в деяких випадках, змістом в них добавок, призначених для поліпшення бажаних функціональних характеристик допоміжних речовин.

Результативність виконання допоміжними речовинами необхідних функцій також може залежати від комплексу взаємодій між компонентами лікарського препарату і особливостями технологічного процесу виробництва. У зв'язку з цим необхідні функціональні характеристики (параметри) допоміжних речовин можуть бути визначені тільки в контексті конкретного складу лікарського препарату і, як правило, з використанням декількох аналітичних методик.

Одна і та ж допоміжна речовина у складі різних лікарських препаратів може мати своє призначення, тому для досягнення необхідних характеристик конкретного лікарського препарату можуть бути позначені потрібні в цьому випадку функціональні характеристики допоміжної речовини.

В той же час, деякі функціональні характеристики допоміжних матеріалів можуть бути критичними для певного процесу виробництва і конкретного лікарського засобу.

Критичні характеристики допоміжних речовин - це фізичні, хімічні, біологічні або мікробіологічні властивості допоміжних речовин, що чинять

значний вплив на придатність і дію лікарського препарату. Для забезпечення належної якості лікарського препарату впродовж встановленого терміну придатності, критичні характеристики допоміжних речовин повинні відповідати встановленим нормам.

Джерелом отримання допоміжних речовин, вживаних для виробництва лікарських препаратів, може бути сировина мінерального, рослинного або тваринного походження. Вони можуть бути отримані синтетичним, напівсинтетичним, біохімічним, мікробіологічним шляхом, методом екстракції або витягання з сировини та ін. Допоміжні речовини природного походження можуть бути сумішами хімічно споріднених компонентів.

Залежно від основної функції, що виконується допоміжною речовиною в лікарському препараті, запропоновано класифікувати їх на функціональні класи. Нині розрізняють більше 40 функціональних класів допоміжних речовин.

В той же час, одна і та ж допоміжна речовина може бути віднесена до двох і більше функціональних класів залежно від виконуваних функцій для конкретного лікарського препарату і технологічного процесу його виробництва.

Антиадгезивні речовини (Anti - adhesives) - допоміжні речовини, що зменшують налипання або прилипання грануляту або порошку таблеткової маси до торцевої поверхні пуансона, використовувани в технологічному процесі виробництва таблеток на стадії пресування.

Антимікробні консерванти(Preservatives) - допоміжні речовини органічної або неорганічної природи, що мають антимікробну дію : що запобігають і уповільнюють ріст і розвиток мікроорганізмів (бактерій, плісневих грибів, дріжджів), які можуть потрапити в лікарський препарат в процесі виробництва або при використанні препарату у багатодозовій упаковці.

Антиоксиданти (Antioxidants) - допоміжні речовини, що перешкоджають небажаному окисленню діючого або іншої допоміжної

речовини за рахунок сильних відновних властивостей або інших механізмів взаємодії допоміжної речовини.

Антизлежувальні речовини (Anticakingagents) - допоміжні речовини, що перешкоджають твердінню, злежуванню, грудкуванню порошкоподібних лікарських форм, що використовуються для стабілізації їх агрегатного стану.

Ароматизатори, коригенти запаху (Flavoringagents) - допоміжні речовини, призначені для надання лікарському препарату бажаного запаху, як правило, запаху фруктів, ягід, м'яти, ванілі та ін.

Буферні речовини (Buffers) - допоміжні речовини, призначені для регулювання рН середовища лікарської форми лікарського препарату.

Речовини, що маскують (виправляють) смак, коригенти смаку (Taste - maskingagents) - допоміжні речовини, призначені для надання лікарському препарату бажаного смаку, як правило, смаку фруктів, ягід, шоколаду та ін.

Речовини, що забезпечують необхідну осмолярність (Osmoticagents, Tonicityagents), - допоміжні речовини, призначені, у встановлених випадках, для встановлення необхідних значень осмолярності деяких лікарських препаратів, передусім лікарських препаратів для інфузій, очних крапель та ін.

Дезинтегранти (Disintegrants) - допоміжні речовини, що забезпечують розпадаємость (дезинтегрування) таблеток і інших твердих дозованих лікарських форм.

Загусники (Thickeners) - допоміжні речовини, призначені для отримання і збереження бажаної консистенції і в'язкості твердих або рідких лікарських форм, використовувани в технологічному процесі виробництва лікарських препаратів. Як правило, загусники є високомолекулярними речовинами, здатними адсорбувати воду або інші рідини, утворюючи гомогенні, в'язкі і колоїдні розчини.

Барвники (Colourants) - допоміжні речовини, використовувани для надання забарвлення лікарським препаратам.

Кріопротектори (Crioprotectors) - допоміжні речовини, здатні перешкоджати утворенню кристалів льоду і руйнуванню оболонки і

денатурації білкової молекули лікарського препарату в процесі заморожування.

Наповнювачі, розчинники (Fillingagents) - допоміжні речовини, використовувані для надання твердим лікарським формам заданого об'єму або маси.

Основа лікарського препарату (Basis of the drug) - допоміжна речовина або суміш допоміжних речовин, що є носієм діючої речовини, забезпечує необхідний об'єм/масу, необхідну консистенцію і інші характеристики лікарського препарату в певній лікарській формі. Основи лікарських препаратів можуть бути мазеві, супозиторні, гелеутворювачі та ін.

Пенетратори (Penetrationenhancers) - допоміжні речовини, що посилюють проникність, прискорюючи всмоктування і сприяючи проникненню діючої речовини лікарського препарату через шкіру або інший покрив.

Пластифікатори, добавки (Plasticizers) - допоміжні речовини, що надають полімерним матеріалам пластичність або еластичність, пружність, зносостійкість, міцність на розрив, використовувані для полегшення технологічного процесу виробництва лікарських препаратів.

Підкислювачі речовини (Acidifyingagents) - допоміжні речовини, що використовуються для створення кислого значення середовища і що пригнічує гідроліз діючої речовини, утвореної сильною кислотою і слабкою основою.

Пролонгатори (Extenders) - допоміжні речовини, що збільшують час знаходження і дії лікарського препарату в організмі.

Розчинники (Solvents) - рідкі допоміжні речовини, що є хімічною сполукою або сумішами, використовуваними в якості дисперсійного середовища, здатними розчиняти діючі і інші допоміжні речовини з утворенням однорідних систем, - розчинів; розчинники беруть участь у формуванні об'єму лікарської форми лікарського препарату і є невід'ємною її частиною.

Зв'язуючі речовини (Binders) - допоміжні речовини, використовувані для забезпечення міцності таблеток і інших твердих лікарських форм за рахунок зв'язування компонентів; у технологічному процесі виробництва використовуються в твердому (сухому) вигляді.

Ковзкі речовини (Glidants) - допоміжні речовини, використовувані в технологічному процесі виробництва таблеток на стадії пресування для поліпшення плинності гранул або порошку за рахунок зменшення тертя між частками.

Змащуючі речовини (Lubricants) - допоміжні речовини, сприяючі зменшенню сили тертя між поверхнею таблетки і стінками кювети пуансона, в якій таблетка формується, використовувані в технологічному процесі виробництва таблеток на стадії пресування,

Змочуючі речовини (Humectants) - допоміжні речовини, що використовуються для зв'язування компонентів в таблетках і інших твердих лікарських формах; у технологічному процесі виробництва використовуються у вигляді розчину.

Солюбілізатори (Solubilizers) - поверхнево-активні допоміжні речовини, сприяючі розчиненню нерозчинних або важкорозчинних діючих або інших допоміжних речовин в розчиннику.

Сніврозчинники (Cosolvents) - допоміжні речовини, що є комплексом (суміш) розчинників, призначених для розчинення діючих і інших допоміжних речовин, які не можуть бути розчинені кожним окремим розчинником.

Стабілізатори (Stabilizers) - найбільш загальний термін, що об'єднує допоміжні речовини, що мають здатність забезпечувати стабільність лікарського препарату впродовж заявленого терміну придатності, за рахунок зв'язування різних хімічних сполук, що активують деструкцію лікарського препарату.

У ряді випадків допоміжні речовини можуть бути класифіковані залежно від способу введення і застосування лікарського препарату, для

виробництва якого вони використані: для внутрішнього, зовнішнього, місцевого, парентерального, інгаляційного, офтальмологічного, трансдермального застосування. Залежно від складу і призначення лікарського препарату одна і та ж речовина у ряді випадків може бути використана як в якості діючої (фармацевтичній субстанції), так і в якості допоміжної речовини.

Добре вивчені фармакопейні допоміжні речовини, що застосовуються у складі лікарських препаратів, піддають випробуванням відповідно до вимог фармакопейних статей і нормативної документації. Якщо допоміжні речовини не є добре вивченими для нового шляху введення лікарського препарату, до складу якого вони включені, безпека їх застосування має бути підтверджена.

Аналітичні методики, що використовуються при здійсненні контролю якості допоміжних речовин, мають бути валідовані відповідно до ФС «Валідація аналітичних методик». Окрім універсальних випробувань, при необхідності, для допоміжних речовин проводять додаткові випробування для встановлення їх функціональних характеристик. Також мають бути регламентовані випробування по встановленню критичних характеристик допоміжних речовин (за наявності) і їх нормування.

У встановлених випадках необхідно проводити контроль якості допоміжних речовин, що входять до складу готових лікарських препаратів.

При розробці будь-яких лікарських препаратів, до складу яких включені антимікробні консерванти, необхідність використання і ефективність цих допоміжних речовин має бути підтверджена відповідно до вимог ФС «Визначення ефективності антимікробних консервантів».

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Вивчено причини виникнення та протоколи лікування мігрені.
2. Розглянуто актуальність вибору таблеток, як лікарської форми та поширені групи допоміжних речовин при виробництві таблеток за функціональним призначенням.

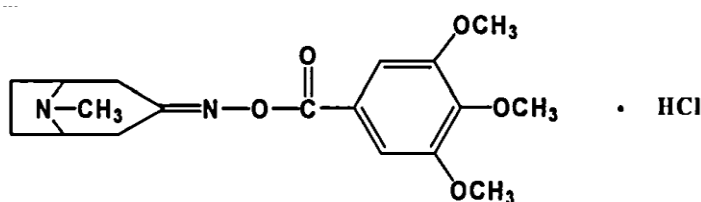
РОЗДІЛ 2.

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

Об'єктами досліджень були: субстанція тропоксину, гранулят, таблеткова маса.

Тропоксин - це гідрохлорид 3 -(3,4,5-триметоксибензоїлоксиіміно) -8-метил-8-азабицикло [3,2,1] октану.



При розробці технології лікарської форми використовували допоміжні речовини, дозволені до застосування у фармацевтичній технології :

Ludipress - допоміжна речовина, призначена для прямого пресування. Лудипрес складається з лактози (наповнювача), коллідона 30 (зв'язуючого) і коллідона CL (дезинтегранта). Гранульована допоміжна речовина для прямого пресування містить: лактози моногідрата, Коллідон 30 і Коллідон CL. Лудипрес був спеціально розроблений як допоміжна речовина для виробництва лікарських засобів, для прямого пресування, але він також може бути застосований в якості наповнювача твердих желатинових капсул. У разі великої кількості активної речовини у формі, рекомендується додавання дезинтегранта. Також додавання сухих еднальних як Kollidon VA64 або Kollidon 30 може збільшити твердість таблеток.

Kollidon® VA 64 і Kollidon® 30 є сополімерами вінілпіролідону і вінілацетату, розчинними як у воді, так і в спиртах. Вони використовуються у фармацевтичній промисловості в якості зв'язувача в таблетках, а також в якості гранулюючих, уповільнюючих і плівкотвірних агентів.

Kollidon® VA 64 і Kollidon® 30 - це білі або злегка жовтуваті легкоципкі порошки із слабким характерним запахом і практично без смаку

Лактоза (лат. *lac* — молоко), молочний цукор — дисахарид, утворений залишками D-галактози та D-глюкози, існує у вигляді α - і β -форм.

Емпірична формула $C_{12}H_{22}O_{11}$ Мол. м. 360,31

У фармацевтичній промисловості використовують Л. моногідрат, Л. зневоднену та Л. для спреїв.

Л. моногідрат (Lactosium monohydricum (PhEur), Lactose monohydrate (BP, USPNF)) виробляється промисловістю з цукру-сирцю чи 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 (насипна) — від 0,64 до 0,95 г/см³; щільність (істинна) — 1,545 г/см³; $T_{пл}$ — 201–202 °С (для зневодненого моногідрату α -лактози). Л. моногідрат містить ~5% води кристалізаційної (межа вмісту води 4,5–5,5%); сила деформації: 370,0 МПа (сила пресування 189,5 МПа); 485,0 МПа (сила пресування 191,0 МПа); практично нерозчинна у хлороформі, етанолі, ефірі; розчинна у воді; кут питомого обертання $[\alpha]_D^{20}$: від +54,4° до +55,9° для 10% розчину. Моногідрат α -лактози здатний кристалізуватися з перенасичених розчинів при температурі 93,5 °С. Кристалічні форми: піраміда, призма і сокира — залежать від методу осадження й кристалізації.

Мікрокристалічна целюлоза —Aviel PH - 102, Cellulosum microcristallinum (PhEur), Microcrystalline cellulose (BP, USPNF, JP), Cellulose (CAS № 9004-34-6); син.: Avicel PH; Celex; cellulose gel; Celphere; Ceolus KG; crystalline cellulose; E460; Emcocel; Ethispheres; Fibrocel; Pharmacel; Tabulose; Vivapur. Ц.м. — очищена, частково деполімеризована целюлоза являє собою білий, без смаку і запаху кристалічний порошок, що складається з пористих частинок. Комерційна Ц.м. відрізняється за розміром частинок і вмістом вологи, що зумовлює її властивості й застосування.

Кальцій фосфорнокислий двозаміщений, Гідроортофосфат кальцію (двозаміщений фосфорнокислий кальцій) - кисла сіль кальцію і

ортофосфорной кислоти з формулою CaHPO_4 . Утворює кристалогідрат. Безводий гідроортофосфат кальцію утворює білі кристали. Кристалізується з водних розчинів з температурою вище 36°C .

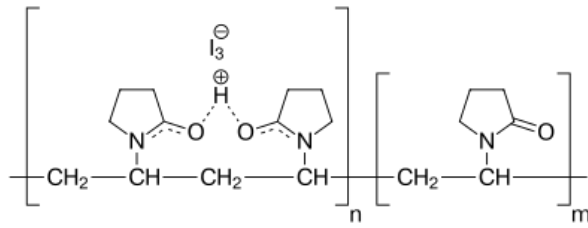
З водних розчинів з температурою нижче 36°C виділяється кристалогідрат $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, безбарвні кристали з щільністю $2,317 \text{ г/см}^3$.

Гідроксипропілметилцелюлоза *Hydromellosi phthalas* (Ph Eur), - целюлоза, в якій декілька гідроксильних груп заміщені метиловим, 2-гідроксипропіловим та фталіловим естерами. Комерційно доступні види Г.ф. з мол. м. у межах 20 000–200 000 (у середньому 80 000–130 000).

Г.ф. *одержують* шляхом етерифікації гідромелози із фталатом ангідриду. Ступінь заміщення в алкілокси- і карбоксибензоїлі визначають властивості полімеру і частково рН водного розчину при розчиненні. Г.ф. зустрічається у вигляді білих або майже білих порошкоподібних пластівців або гранульованого порошку, без запаху або з легким кислуватим запахом і ледве помітним смаком. Г.ф. гігроскопічний містить 2–5% вологи (залежно від температури і вологості повітря). Швидкорозчинний у суміші ацетону та метанолу або етанолу (1:1), у суміші метанолу та дихлорметану (1:1), водних лугах. Практично нерозчинний у воді й дуже малорозчинний в ацетоні.

Г.ф. широко використовується при виготовленні пероральних ЛП (таблеток, гранул) як обволікаюча речовина (у концентрації 5–10%): вона не розчиняється в шлунковому соку, але набрякає й швидко розчиняється у верхній ділянці кишечника. Г.ф. може використовуватись окремо, або в комбінації з іншими розчинними або нерозчинними зв'язувальними речовинами при виготовленні гранул з пролонгованим вивільненням АФІ; швидкість вивільнення є рН-залежною. Оскільки Г.ф. не має смаку і не розчиняється у слині, вона може використовуватись як обволікаюча речовина, яка маскує неприємний смак при виготовленні деяких таблеток.

Полівінілпіролідон (ПВП), який також називають полівідоном або повідоном, є водорозчинним полімером, що складається з залишків мономеру N-вінілпіролідону .



Починаючи з 1950-х років PVP використовувався для збільшення об'єму плазми, що використовується в лікуванні постраждалих від травм . Він не є найкращим збільшувачем об'єму через його здатність провокувати вивільнення гістаміну, а також залежність його дії від групи крові пацієнта.

Він використовується як сполучна речовина у багатьох таблетках; оскільки при прийомі всередину він просто проходить через організм, не взаємодіючи з ним.

ПВП, змішаний з йодом, утворює комплекс, який називається повідон-йодом, і має дезінфікуючі властивості. ^[3] Цей комплекс використовується в різних продуктах, таких як розчини, мазі, песарії, рідке мило та хірургічний одяг.

ПВП розчинний у воді та інших полярних розчинниках . У сухому вигляді це легкий лускуватий гігроскопічний порошок, який легко поглинає атмосферну воду у кількості до 40% своєї ваги. У розчині він має відмінні змочувальні властивості і легко утворює плівки. Це робить його хорошим як покриття або добавку до покриттів.

Кислота стеаринова, Stearic Acid (BP, PhEur, USP-NF, JP), Octadecanoic acid (CAS 57-11-4), EINECS № 200-313-4; син.: acidum stearicum; cetylacetic acid; Crodacid; Cristal G; Cristal S; Dervacid; E570; Edenor; Emersol; Extra AS; Extra P; Extra S; Extra ST; Hystrene; Industrene та ін. — важка біла чи ледь жовта, дещо глянцева, кристалічна тверда речовина або білий чи жовтувато-білий порошок із легким запахом жиру.



Мол. м. 284,47

Легкорозчинна в бензолі, чотирьохлористому вуглеці, хлороформі, етері, розчинна в етанолі (95%), гексані, пропіленгліколі, практично нерозчинна у воді.

Кислоту стеаринову використовують у пероральних і місцевих фармацевтичних препаратах в основному як речовину змащувальну в таблетках і капсулах (1–3%), зв'язувальну речовину або носій для таблеткового покриття (у комбінації з шелаком). Кислота стеаринова була запропонована як носій з уповільненим вивільненням АФІ у терапевтичних системах.

Магнію стеарат (BP, Ph Eur, USP NF, JP) являє собою дрібний порошок світло-білого кольору з характерним смаком і слабким запахом стеаринової кислоти; практично нерозчинний в етанолі (95 %), етері та воді; помірно розчиняється в підігрітих бензині та етанолі (95 %) [9, 10].

Етанол: *Спирт етиловий*, етанол 96%, безводний (ДФУ) (лат. *Spiritus aethylicus*), Ethanolum (96%, Ph Eur), Alcohol (USP), Ethanol (96% BP, CAS № 64-17-5); син.: спирт винний, ethyl alcohol, ethyl hydroxide, methyl carbinol. Відповідно до ДФУ — прозора, безбарвна, легкозаймиста, летка, гігроскопічна рідина, що містить $\geq 95,1\%$ об./об. (92,6% м/м) і $\leq 96,6\%$ об./об. (95,2% м/м) C_2H_6O , та воду; має пекучий смак та характерний запах. За фармакологічними властивостями належить до наркотичних речовин похідних жирного ряду. При внутрішньому вживанні швидко всмоктується й викликає збудження, а потім пригнічує життєздатність усіх органів. При частому застосуванні викликає звикання (алкоголізм).

Одержують шляхом зброджування крохмальвмісної сировини — в основному зерна та картоплі (пшениці, жита, кукурудзи, вівса, ячменю, проса).

Змішується з водою, гліцерином, хлороформом, етером, ацетоном та іншими органічними розчинниками — у різних співвідношеннях. Має $T_{\text{кип}} - 78,39^{\circ}\text{C}$; легко займиста речовина $T_{\text{спал}} - 14^{\circ}\text{C}$, з повітрям може утворювати вибухонебезпечні суміші (3,28–18,95% за об'ємом); відносна густина коливається в межах від 0,805 до 0,812.

Використовується як допоміжна речовина в технологічних процесах різних лікарських засобів, та як екстрагент при одержанні екстракційних фітопрепаратів (екстрактів, настоек, тощо) [40].

2.2. Методи дослідження

З метою науково-практичного обґрунтування складу і технології швидкорозчинних таблеток вивчені основні фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості зразків субстанцій. Ці властивості взаємозв'язані та певним чином можуть впливати на процес пресування й отримання якісних таблеток.

Фізико-хімічному дослідженню піддавалися не тільки порошки АФІ, але й маса для гранулювання, таблетування, а також і самі опрацьовані таблетки.

Технологічна характеристика маси, яка гранулюється або таблетується, знаходиться в тісному взаємозв'язку з фізико-хімічними властивостями порошкоподібних лікарських речовин. Порошки (або гранули) неоднорідні за розмірами своїх часток. Через систему сит порошок (або гранули) розділяють на фракції. Фракція – це частки, які мають однакові розміри.

Фракційний (гранулометричний) склад. Випробування проводили згідно з ДФУ 1.2 (С. 177) [6, 7]. Розподіл часток порошку або гранул за крупністю впливає на такі технологічні властивості сипких матеріалів як плинність, пресованість, а також на стійкість і середню масу таблеток. У свою чергу, технологічні властивості впливають на ритмічну роботу таблеткових машин, стабільність маси одержуваних таблеток, точність дозування лікарської речовини, а також на якісні характеристики таблеток (зовнішній вигляд, розпадання, стійкість тощо).

Фракційний (гранулометричний) склад порошкоподібної маси для одного й того ж препарату непостійний і змінюється в межах одного й того ж хіміко-фармацевтичного виробництва.

Найбільш швидким і зручним методом визначення дисперсності є ситовий аналіз. Здрібненість визначають просіюванням 100,0 г досліджуваного порошку крізь набір сит із певними номерами (діаметр отворів 2,0; 1,0; 0,5; 0,25; 0,1 мм) і виражають наступними термінами: грубий порошок, середньо-дрібний порошок, дрібний порошок, дуже дрібний порошок. Якщо такі терміни не можуть бути використані, здрібненість порошку виражають у вигляді відношення маси порошку, який пройшов крізь сито (сита), до загальної маси випробуваного порошку у відсотках (м/м).

За формою та розмірами часток порошки розділяють на ізодіаметричні та анізодіаметричні. Перші мають кращу плинність, відносно велику насипну масу. Анізодіаметрична форма кристалів зумовлює добре пресування, але суттєво знижує плинність, що важливо при виборі схеми виробництва таблеток.

Сучасні методи мікроскопічного дослідження дають можливість ідентифікувати кристалічний або аморфний стан порошоків, прогнозувати механізм взаємодії часток і структуроутворення в дисперсійних системах. Визначення кристалографічних властивостей порошоків і гранул проводили згідно з ДФУ 1.2 (С. 175) за допомогою методу світлооптичної мікроскопії, використовуючи систему візуального аналізу речовин. Зображення виводили на монітор комп'ютера з мікроскопа Zeiss, Axioscope 40. Це дослідження допомогло охарактеризувати форму й поверхню часток, а також середній лінійний розмір домінуючих фракцій відповідно до методик, розроблених у Державному науковому центрі лікарських засобів.

Важливим є визначення об'ємних показників порошоків: насипний об'єм, насипна щільність до усадки, здатність до усадки, об'єм і щільність після усадки.

Насипний об'єм (об'єм до усадки) – випробування проводили згідно з ДФУ 1.3 (С. 53) [6] – об'єм 100,0 г порошку, насипаного без ущільнення.

Насипна (об'ємна) густина (щільність) – це маса одиниці об'єму вільно насипаного порошку, залежить від щільності та вологості речовини, форми та розміру часток, їх укладання. Дозування таблеткових мас у таблеткових машинах здійснюється за об'ємом. Тому важливо знати насипну масу, від якої залежить вибір прес-інструмента, тобто діаметра матриці та пуансонів.

За значенням насипної щільності можна прогнозувати характер застосовуваних допоміжних речовин. Субстанції, як правило, легкі, похибка вимірювання їх насипного об'єму вища, ніж у важких сипких матеріалів. Тому також визначають об'єм і щільність порошоків після усадки під час механічного струшування. Різниця насипного об'єму сипкого матеріалу й об'єму після усадки показує здатність матеріалу до усадки. Визначення таких показників проводять на приладі, який складається:

- з градуйованого циліндра місткістю 250 мл із ціною поділки 2 мл;
- струшувального пристрою, який забезпечує 250 ± 15 зіскоків циліндра за хвилину з висоти $(3 \pm 0,2)$ мм;
- підставки з тримачем для циліндра.

У сухий циліндр поміщають без ущільнення 100,0 г випробовуваного матеріалу. Якщо це неможливо, беруть наважку випробовуваного матеріалу, що має насипний об'єм у діапазоні 50 мл – 250 мл; цю наважку зазначають у звіті. Закріплюють циліндр на підставці та фіксують насипний об'єм до усадки (V_0). Проводять 10, 500, 1250 зіскоків циліндра та фіксують об'єми (V_{10} , V_{500} , V_{1250}) з точністю до найближчої позначки. Якщо різниця між V_{500} і V_{1250} перевищує 2 мл, здійснюють ще 1250 зіскоків циліндра [6, 7]. Здатність порошку до усадки визначають як різницю між V_{10} і V_{500} .

Насипну щільність ($\rho_{н}$) та щільність після усадки (ρ_{yc}) розраховують за наступною формулою:

$$\rho_{н(yc)} = \frac{m}{V_{0(1250; 2500)}}$$

де m – маса наважки сипкого матеріалу, г;

V_0 – вихідний об'єм порошку до усадки, мл;

V_{1250} – об'єм порошку після 1250 зіскоків, мл;

V_{2500} – об'єм порошку після 2500 зіскоків, мл;

ρ_n – насипна щільність порошку, г/мл;

$\rho_{(ус)}$ – щільність порошку після усадки, г/мл.

При таблетуванні одними з визначальних технологічних властивостей є плинність, пресованість і ковзання, яке дозволяє легко виштовхувати таблетку з матриці.

Плинність (сипкість) – випробування проводили згідно з ДФУ 1.3 (С. 56) [6]. Цей параметр характеризує здатність матеріалу текти з ємності (лійки) у вертикальному напрямку під силою власної ваги за заданих умов і забезпечувати рівномірне заповнення матричного каналу. Матеріал, який має погану сипкість у лійці, прилипає до її стінок, що порушує ритм його надходження в матрицю. Це призводить до того, що задані маса та щільність таблеток будуть коливатися. Плинність порошоків є комплексною характеристикою, обумовленою дисперсністю та формою часток, вологістю мас, гранулометричним складом, коефіцієнтом міжчастинкового та зовнішнього тертя, насипною щільністю. Ця технологічна характеристика може бути використана при виборі технології таблетування.

Визначення плинності порошку проводять на пристрої для зняття характеристик сипучих матеріалів.

Взаємодія між частинками, які впливають на насипні властивості порошку, також позначається на плинності матеріалу. Для вільно плинного порошку характерна менша взаємодія між частинками, а значення насипної щільності та щільності після усадки будуть близькими. Для менш плинних матеріалів спостерігаються значні відмінності між насипною щільністю та щільністю після усадки. Тому плинність може бути оцінена за показником стисливості порошку та коефіцієнтом Гауснера. Чим більше порошок ущільнюється в циліндрі на струшувальному пристрої, тим менша його плинність.

Втрата маси при висушуванні – проводили згідно з ДФУ 1.4 (С. 39). Даний тест є важливим для контролю якості субстанцій, рослинної лікарської сировини та деяких готових лікарських засобів.

Для цього дві наважки порошку масою 1-3 г поміщають у попередньо висушені та зважені разом із кришками бюкси. Кожну наважку порошку сушать у сушильній шафі при температурі 100-105 °С до постійної маси.

Постійна маса вважається досягнутою, якщо різниця між двома наступними зважуваннями після 30 хв висушування та 30 хв охолодження в ексікаторі не перевищує 0,01 г.

За остаточний результат визначення приймають середнє арифметичне двох рівнобіжних визначень, обчислених до десятих часток відсотка. Розбіжність, яка припускається між результатами двох рівнобіжних визначень, не повинна перевищувати 0,5 %. Вологість матеріалів, які використовуються для виробництва таблеток, лежить у межах 3-5 %.

Випробування щодо міцності дозволяє визначити стійкість таблеток до розчавлювання за певних умов шляхом вимірювання сили, необхідної для руйнування таблеток.

Визначення міцності на стирання – випробування проводили згідно з ДФУ 2.2 (С. 146) [6] на пристрої для визначення стирання таблеток при швидкості 20 обертів за хв. У барабан завантажували по 20 заздалегідь зважених таблеток. Після 100 обертів барабана таблетки виймали та ретельно видаляли пил. Стирання визначали за наступною формулою:

$$\Pi = \frac{R_{\text{поч}} - R_{\text{кін}}}{R_{\text{поч}}} \times 100$$

де Π – стиранність, %;

$R_{\text{поч}}$ – маса таблеток до стирання, г;

$R_{\text{кін}}$ – маса таблеток після стирання, г.

Зовнішній вигляд, середню масу таблеток визначали за методикою ДФУ 1.2 (С. 335). Відхилення середньої маси таблетки від маси, зазначеної в розділі «Склад», не має перевищувати ± 5 %, якщо немає інших зазначень в

окремій статті. Визначення середньої маси таблетки проводять, як зазначено у статті. Таблетування грануляту здійснювали на таблетпресі «НТМ-2». Отримані таблетки оцінювали за стійкістю згідно з вимогами ДФУ 1.0 (С. 161) [7].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Наведено короткий опис діючої речовини – тропоксину та допоміжних речовин.

2. Опрацьовано методики досліджень: фізико-хімічних, фармакотехнологічних, які дозволили об'єктивно оцінити властивості мас та готових таблеток.

РОЗДІЛ 3

3.1. Визначення характеристик субстанції тропоксину

Визначення розмірів і морфології часток субстанції тропоксина проводили на скануючому електронному мікроскопі JEOL JSM – 6490LV і методом повітропроникності на приладі ПСХ-8 АК. Щільність субстанції тропоксину, маси таблетки і грануляту визначали пікнометрично.

Для визначення математичних залежностей між складом і технологічними характеристиками таблеткових мас, грануляту і таблеток тропоксина використовували дисперсійний аналіз.

Дослідження впливу тиску пресування на щільність таблетки проводили по моделі Хеккеля, за результатами аналізу виявляли оптимальний діапазон тиску, що прикладався що забезпечує отримання таблеток фармакопейної якості. Пресування проводили на гідравлічному таблетпресі РТМ.

Технологічні характеристики таблеткової маси: сипучість, насипна щільність, кут природного укосу, пресуємість, вологість, фракційний склад визначали по загальноприйнятих методиках, описаних в ДФУ. При оцінці сипучість таблетмаси і грануляту використовувала індекси Карра-Гауснера. Показники якості таблеток : середня маса, міцність на стискування міцність на стирання, розпадання, тест «розчинення» (тестер «розчинення» фірми Erweka, Німеччина) оцінювали по методиках, описаних у ДФУ.

Технологічні властивості субстанції тропоксина

Використання електронної мікроскопії дозволило встановити, що субстанція тропоксину має кристали анізодіаметричної форми, з невеликим інтервалом розподілу часток по розмірах (рис. 3.1).

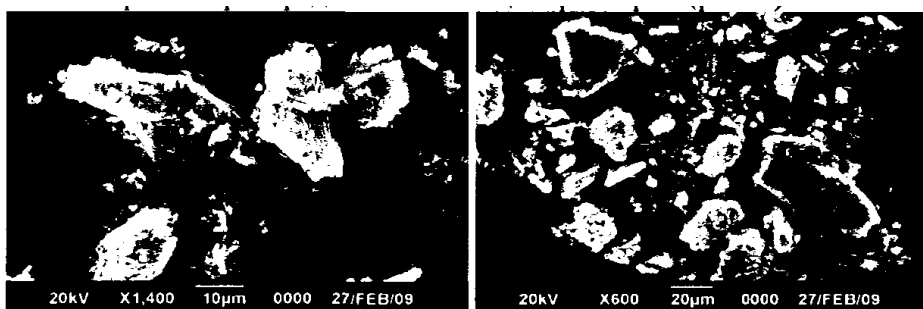


Рисунок 3.1 Електронна мікроскопія субстанції тропоксину

Методом повітропроникності визначений середній розмір часток що склав $34,14 \pm 2,40$ мкм. Індекс пресування склав $27,27$, а коефіцієнт Гауснера - $1,38$. Значення індексу пресування і індекс Гауснера підтверджували погану сипучість субстанції тропоксину. Пористість рівна $68,26 \pm 1,51$ %. Істинна щільність - $1,26 \pm 0,06$ г/см³.

Таким чином, отримані результати показали, що субстанція тропоксина була порошком з низькою сипучістю, невеликою насипною масою, високою залишковою вологістю, з частками що розрізняються за формою і розмірам. У зв'язку з цим доцільне введення допоміжних речовин з високою насипною щільністю і хорошою сипучістю, а також можливо включення технологічних етапів, таких як гранулювання або брикетування, для отримання однорідних за розміром і формі часток сумішей.

Розробка складу і технології таблеток тропоксину методом вологого гранулювання Вологе гранулювання, сприяє ущільненню порошку і отриманню рівномірних гранул, використовували з метою поліпшення технологічних характеристик субстанції тропоксина. Для обґрунтування складу таблеток тропоксина, отриманих методом вологого гранулювання вивчали вплив допоміжних речовин на технологічні характеристики таблетмаси і таблеток тропоксина з використанням дисперсійного аналізу.

Отримання модельних сумішей проводили шляхом змішування тропоксина з наповнювачами і зволоження суміші водним розчином зв'язуючої речовини, гранулювання і сушки грануляту. Отриманий гранулят опудрювали антифрикційною речовиною.

Результати проведеного дисперсійного аналізу дозволили встановити що в якості наповнювача доцільно використовувати картопляний крохмаль, оскільки він забезпечував гранулят хорошою сипучістю і насипною щільністю, а також дозволяло отримати стійкі до стирання і швидко розпадаючихся таблеток тропоксина. Група зволожуючих розчинів показала приблизно однакові результати. В якості антифрикційного речовини для подальшого дослідження використовували магнію стеарат. Таким чином, завдяки проведеному експерименту відсіяли допоміжні речовини, що погіршували якість таблеток.

Таблиця 3.1. Модельні склади таблеток тропоксина, отриманих методом вологого гранулювання

№ складу	Тропок син	Крохмаль картопляний	Магнію карбонат	Кальцію фосфат двозаміщений	МКЦ	Лактоза	Вода очищена	5% крохмальний клейстер	5% р-н ПВП	Магнію стеарат	талък	Стеаринова кислота
1	50,0	29,20					+			0,80		
2	50,0		29,20					0,02		0,80		
3	50,0			29,20					0,02	0,80		
4	50,0				29,20		+			0,80		
5	50,0					29,20		0,02		0,80		
6	50,0	29,20						0,02			0,80	
7	50,0		29,20				+				0,80	
8	50,0			29,20				0,02			0,80	
9	50,0				29,20				0,02		0,80	
10	50,0					29,20	+				0,80	
11	50,0	29,20							0,02			0,80
12	50,0		29,20						0,02			0,80
13	50,0			29,20			+					0,80
14	50,0				29,20			0,02				0,80
15	50,0					29,20			0,02			0,80

На наступному етапі для підбору пропису, що задовольняє пред'явленим вимогам, отримані склади прописів, представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2. Склад прописів таблеток тропоксина, отриманих методом вологої грануляції

Інгредієнти	Номер пропису складу				
	№1	№2	№3	№4	№5
Тропоксин	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Крохмаль картопляний	20,2	16,2	20,2	16,2	20,2
Кальцію фосфат двозаміщений	9,0	5,0	-	8,0	4,5
МКЦ	-	8,0	9,0	5,0	4,5
Вода очищена	+	+	+	+	+
Магнію стеарат	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
всього	80,0				

Для отримання таблеток по цих прописах використовували технологію запропоновану раніше. При отриманні таблеток оцінювали наступні технологічні характеристики: для гранул - сипучість (Y_1) і насипна щільність (Y_2); для таблеток - міцність на стискування (Y_3), міцність на стирання (Y_4), розпадання (Y_5). Результати дослідження технологічних характеристик таблеток тропоксина представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3. Параметри якості гранул і таблеток тропоксина отриманих методом вологого гранулювання

№	гранули		таблетки		
	Y_1 , г/с	Y_2 г/см ³	Y_3 Н	Y_4 , %	Y_5 , с
1	12,2±0,1	0,467±0,01	72,5±1,2	99,71±0,15	462,00±30,00
2	8,32±0,1	0,458±0,01	70,0±1,0	99,34±0,11	549,00±20,00
3	7,95±0,2	0,421±0,01	80,2±1,1	99,57±0,15	631,00±30,00
4	9,54±0,3	0,486±0,1	68,5±1,0	99,65±0,13	520,00±30,00
5	9,87±0,1	0,477±0,1	64,2±1,2	99,44±0,14	498,00±20,00

Оскільки отримані маси таблеток і таблетки відповідали усім параметрам ДФУ, для вибору найкращого пропису таблеток застосовували математичний метод перекладу значень у безмірну шкалу бажаності.

Порівняльний аналіз значень бажаності показав, що найкращою сипучість і розпадаємість мав пропис, що містить кальцію фосфат

двозаміщений, тоді як таблетки тропоксина з МКЦ показали найбільшу міцність на стискування і низькі значення розпадаємості.

Математична модель пресування Хеккеля і вивчення впливу тиску пресування на розпаданню і міцності на стискування таблеток тропоксина дозволили визначити робочий діапазон тиску пресування при якому можливо отримати таблетки фармакопейного якості. Таблетки з міцністю на стискування 72,5-82,0 Н і розпаданню - 400-500 сек отримували при тиску пресування в інтервалі від 100-400 МПа.

На підставі проведених розрахунків і порівняння значень узагальненої функції бажаності найбільш оптимальним визнаний наступний склад таблеток тропоксина, отриманих методом вологого гранулювання :

Склад на одну таблетку:

тропоксин 0,05 г,

картопляного крохмалю 0,0202 г,

кальцію фосфату двозаміщеного 0,009 г,

магнію стеарату 0,0008 г,

маса таблетки 0,0800 г

3.2. Розробка складу і технології таблеток тропоксина методом прямого пресування

Для отримання таблеток тропоксина методом прямого пресування проведена робота по вивченню впливу допоміжних речовин на технологічні характеристики маси таблетки модельних сумішей і показників якості готових таблеток.

Модельні суміші (таблиця. 3.4), приготовані за наступною технологією : субстанцію тропоксина змішували з наповнювачем, потім додавали антифрикційну речовину і перемішували протягом однієї хвилини оцінювали по показнику сипучість і насипна щільність. Потім їх піддавали пресуванню за допомогою гідравлічного пресу при тиску 100 МПа. Вплив чинників на технологічні характеристики таблеток оцінювали за наступними

показниками міцність на стискування, стиранисть і розпадаємість.

Застосування дисперсійного аналізу дозволило оцінити впливи ДР на технологічні характеристики таблеткових мас і таблеток тропоксина.

Результати дослідження показали, що на якість таблеток в основному впливають наповнювачі, у меншій мірі розмір часток. За результатами проведеного дисперсійного аналізу, в якості наповнювача вибраний Лудипрес з розміром часток 10-500 мкм, застосування якого в якості наповнювача дозволило досягти заданих показників сипучості і насипної щільності маси таблетки, міцності, стиранистості і розпадаємості таблеток, в якості антифрикційної речовини – магнію стеарат зважаючи на відсутність значущого впливу на технологічні характеристики таблеткових мас і таблеток тропоксина.

Таблиця 3.4. Склад модельних сумішей і таблеток тропоксина, отриманих методом прямого пресування

	1	2	3	4	5	6	7	8
Тропоксин	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Лактоза	49,0	-	-	-	49,0	-	-	-
МКЦ	-	49,0	-	-	-	49,0	-	-
Прежелатинізований крохмаль Sepistab	-	-	49,0	-	-	-	49,0	-
Лудипрес	-	-	-	49,0	-	-	-	49,0
Магнію стеарат	1,0	1,0	1,0	1,0	-	-	-	-
Кальцію стеарат	-	-	-	-	1,0	1,0	1,0	1,0

Проведено дослідження впливу кількості лудипресу на наступні технологічні характеристики таблеткової маси тропоксина: сипучість насипна щільність (з ущільненням і без ущільнення). Розраховані індекси Carr's і Hausner. Отримані результати представлені в таблиці 3.5.

Для подальшого вивчення вибрали склад з співвідношенням тропоксин: лудипрес 1:2, оскільки він мав хорошу сипучість і добру насипну щільність і дозволяв отримати таблетки тропоксина методом прямого пресування. Індекси Carr's і Hausner склали 6,68 і 1,07 відповідно, що також свідчило про хорошу сипучість модельну суміші тропоксина. Отриману модельну суміш таблетували за допомогою ручного гідравлічного

пресу (ПРГ-50) і оцінювали технологічні характеристики отриманих таблеток тропоксина. Результати дослідження показали, що отримані таблетки відповідали усім вимоги якості ДФУ.

Таблиця 3.5. Технологічні характеристики маси таблетки

Співвідношення Тропоксин : Лудипрес	Сипучість, г/с	Насипна щільність, г/см ³		Індекс Carr's	Індекс Hausner
		Без ущільнення	З ущільненням		
1 : 0,5	2,98±0,02	0,523±0,004	0,594±0,003	11,95±0,03	1,14±0,02
1 : 1	6,60±0,01	0,519±0,004	0,571±0,005	9,10±0,02	1,10±0,02
1 : 1,5	8,52±0,03	0,544±0,005	0,614±0,003	11,40±0,02	1,13±0,02
1 : 2	9,75±0,03	0,559±0,003	0,599±0,004	6,68±0,01	1,07±0,02
1 : 2,5	10,17±0,02	0,575±0,004	0,642±0,004	10,43±0,02	1,12±0,02
1 : 3	10,24±0,03	0,581±0,005	0,656±0,005	11,43±0,02	1,13±0,02

Застосуванням математичної моделі пресування Хеккеля дозволило визначити діапазон тиску пресування, при якому отримували таблетки тропоксина фармакопейної якості, діапазон склав: від 40 до 300 МПа (розрахунковий тиск початку пластичної деформації - 256,41±35,00 МПа).

Проведено дослідження впливу тиску пресування на розпадання і міцність таблеток на стискування що показало, що збільшення тиски пресування збільшувало механічну міцність на стискування і час розпадання. Проте, в усьому розглянутому діапазоні, час розпадання не перевищував встановлені межі. При тиску пресування нижче 100 МПа таблетки виходили неміцними (таблиця. 3.6). Проведені дослідження дозволили визначити оптимальний діапазон тиску пресування, що знаходиться в інтервалі від 100 до 200 МПа.

Таблиця 3.6. Вплив тиску пресування на технологічні характеристики таблеток тропоксина, отриманих методом прямого пресування

Тиск пресування, МПа	Час розпадання, с	Міцність на стискання, Н
50,0	115,00±5,98	38,65± 1,25
100,0	134,00±6,34	54,32±3,50
150,0	170,00±7,17	75,75±2, 25
180,0	236,00±4,82	89,25±1,75
200,0	276,00±30,52	110,43±2,50
300,0	312,00±15,34	130,00±4,25

Таким чином, на підставі результатів проведених досліджень розроблено оптимальний склад таблеток тропоксина, отриманих методом прямого пресування:

Склад на 1 таблетку

- тропоксин 0,0500 г,
- лудипрес 0,0985 г,
- магнію стеарат 0,0015 г,
- маса таблетки 0,1500 г.

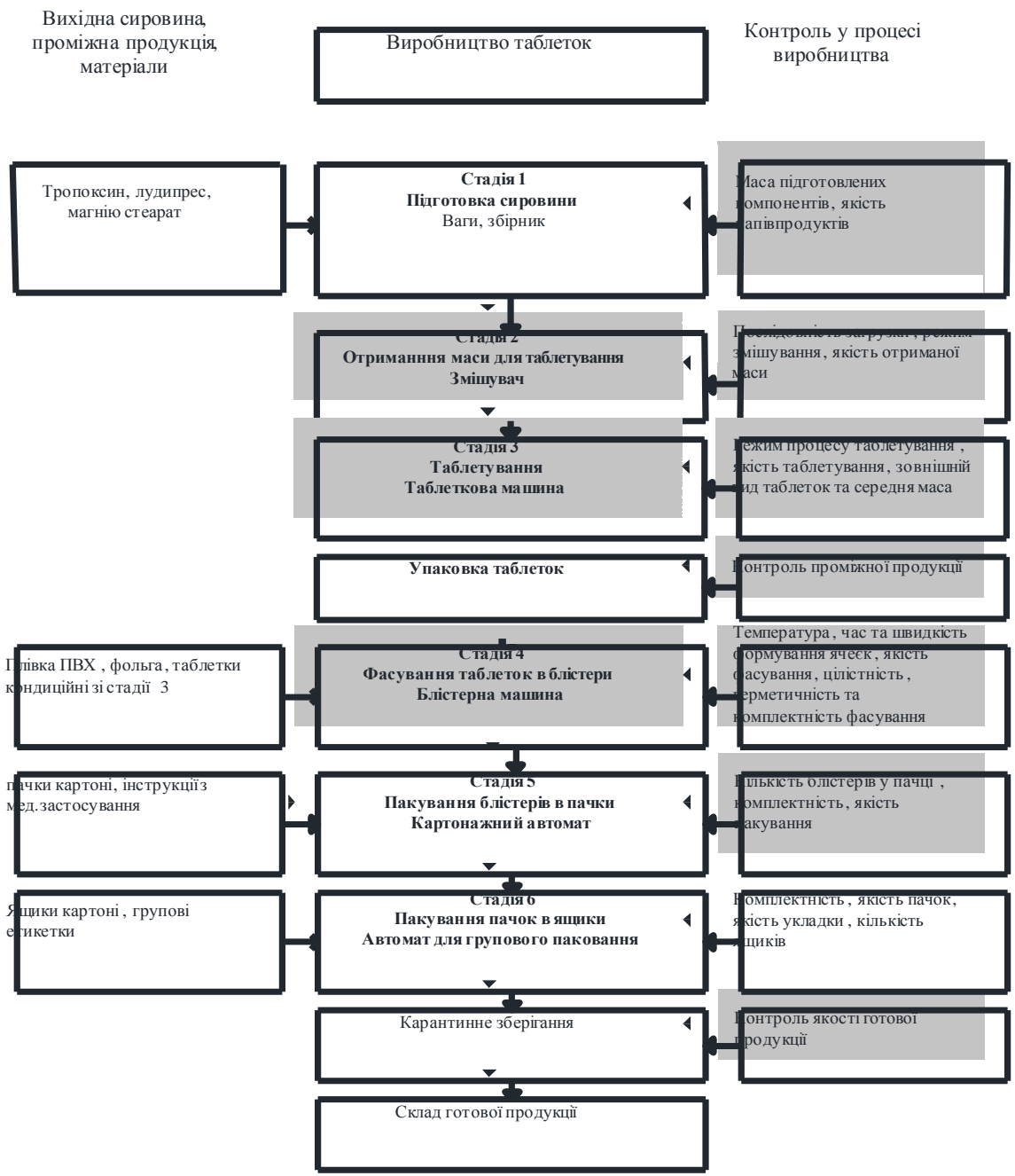


Рисунок 3.2. Технологічна схема одержання таблеток

Отриманий склад мав високі значення сипучості $9,75 \pm 0,35$ г/з, насипну щільність $0,559 \pm 0,004$, низьку стиранисть $99,02 \pm 0,02$ % і хорошу розпадаємість 135 ± 24 с.

Для оцінки фармацевтичної еквівалентності таблеток тропоксина отриманих вологим гранулюванням і прямим пресуванням проводили тест «розчинення» з вивченням профілів розчинення тропоксина.

Порівняльний аналіз профілів розчинення тропоксина показав, що кількість тропоксина розчинення, що перейшла з модельних таблеток, отриманих різними технологічними методами, у водне середовище складало $92,0 \pm 2,5$ % протягом півгодини розчинення. Таким чином, можна зробити висновок, що технологія отримання таблеток тропоксина не впливає на кінетику його розчинення.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Проведено вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей діючої речовини. Встановлено, що субстанція тропоксина була порошком з низькою сипучістю, невеликою насипною масою, високою залишковою вологістю, з частками що розрізняються за формою і розмірам.

2. Вивчено вплив наповнювачів на технологічні характеристики (насипну густину, кут природного укосу, текучість), внаслідок чого обрано в якості наповнювача – кальцію фосфат двозаміщений для одержання таблеток методом вологої грануляції та лудипрес – методом прямого пресування.

3. Порівняльний аналіз профілів розчинення тропоксина показав, що технологія отримання таблеток тропоксина не впливає на кінетику його розчинення.

ВИСНОВКИ:

1. Визначена морфологія і розмір часток субстанції тропоксину методом електронній мікроскопії і повітропроникності, вивчені технологічної характеристики субстанції.

Субстанція тропоксину має низьку сипучість, невелику насипну масу, з високою залишковою вологістю і має частки, що розрізняються по формі і розмірам.

2. Обґрунтований склад таблеток тропоксину, отриманих методами вологого гранулювання і прямого пресування, а також пролонгованих таблеток тропоксину, за допомогою методів статистичного і порівняльного аналізу, вивчений вплив різних груп допоміжних речовин і їх кількості на технологічні характеристики мас таблеток і таблеток тропоксина.

3. Вивчений процес пресування таблеток тропоксину, включаючи пролонговані і плаваючі таблетки. Використання математичної моделі Хеккеля і вивчення впливу тиску пресування на технологічні характеристики таблеток тропоксину дозволило виявити робочий діапазон тиски пресування. Розроблені склад і технологія отримання таблеток тропоксину, отриманих методами вологого гранулювання і прямого пресування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алексеев К.В. Получения лекарственных форм с модифицированным высвобождением на основе пеллет / К.В. Алексеев, Н.В. Тихонова, Е.В. Блынская, В.К. Алексеев, Н.А. Уваров, Е.Ю. Карбушева // Фармация. - 2012. - №4.-С.51-54.
2. Арзамасцев, А.П. Эквивалентность воспроизведенных лекарственных средств: фармацевтические аспекты / А.П. Арзамасцев, В.Л. Дорофеев // Ведомости НЦ ЭСМП. – 2017. – № 1. – С. 6-11. Башура Г. С. Допоміжні речовини та їх роль в створенні лікарських форм: в кн.: Технологія і стандартизація ліків. – Харків: ВАТ "РІРЕГ", 1996.
3. Валідація технологічних процесів - Х.: Вид-во НФаУ, 2007. – 52с.
4. ГОСТ 4198-75. Реактиви. Калій фосфорнокислий однозаміщений. Технічні умови. - Натомість ГОСТ 4198-65; Введ. 1976-07-01. - М. : Стандартиформ, 2010. - 15 с.
5. ГОСТ Р 52249-2009. Правила виробництва і контролю якості лікарських засобів. - Натомість ГОСТ Р 52249-2004; Введ. 2010-01-01. - М. : Стандартиформ, 2010. - 138 с.
6. Державна Фармакопея України. - [1-е вид.] - Х. : РІРЕГ, - 2001. - 556 с.
7. Державна Фармакопея України. Доповнення 2. - Х. : РІРЕГ, 2008. - 603 с.
8. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua>.
9. Дубіков, А.І. Нестероїдні протизапальні препарати: ще раз про головне / А.І. Дубіков // Клінічна геронтологія. - 2009. - №8-9. - С. 7 - 14.
10. Єзерська О. І. Обґрунтування складу, технології та дослідження таблеток з екстрактом цикорію і кукурудзи: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук / О. І. Єзерська. – Львів, 2014. – 23 с.
11. Ємшанова, С.В. Отримання таблеток з пролонгованим вивільненням активної речовини методом прямого пресування / С.В. Ємшанова [и др.] // Хіміко - фармацевтичний журнал. - 2006. - №8. - С. 41-44.

12. Ковальова О.Л. Стандартизація лікарської форми «Таблетки» / О.Л. Ковальова [и др.] // Фармація. - 2010. - №7. - С. 3-7.
13. Компендиум. Лекарственные препараты [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua>.
14. Мустафін, Р.І. Унікальні системи контрольованої доставки лікарської субстанції на основі інтерполімерних комплексів / Р.І. Мустафін [и др.] // Клінічна фармакологія і терапія. - 2010. - Т. 19 - №6. - С. 263-264.
15. НД 42-14139-06. Ібупрофен. Таблетки. - Введ. 2006-12-29. - 21 с.
16. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч.закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] – Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с. : іл. – (Серія “Національний підручник”).
17. Промислова технологія ліків [Підручник. У 2-х т. Том 1 / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко, О.О. Ляпунов, А.А. Січкач, Т.В. Крутських, О.А.]; видавництво НФаУ, 2012
18. Сон, А.В. Регулювання профілю розчинення матричних таблеток парацетамолу на основі карбомерів / А.В. Сон, Н.І. Філіппова, В.А. Вайнштейн // Хіміко-фармацевтичний журнал. - 2017. - №51 (5). - С. 51-55.
19. Технологія ліків промислового виробництва: підручник для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с. : іл.
20. 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.
21. <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2123/tabletki-> фармацевтична енциклопедія.
22. <http://www.piluli.kharkov.ua/drugs/drug/riboxin/>.

23. <http://svitppt.com.ua/medicina/metodi-oderzhannya-tabletok-pryamim-presuvannyam-ta-z-poperednoyu-granulyacieyu.html> - методи одержання таблеток.
24. <http://ukrarticles.pp.ua/biznes-i-finansy/1472-proizvodstvo-tabletok-apparaturnoe-osnashhenie.html> - виробництво таблеток, апаратурне оснащення.
25. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5076.htm.
26. <http://www.analogi-lekarstv.ru/?s=riboksin> .
27. Becker C. /Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Pyrazinamide // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2016. – Vol. 97, № 9. – P. 3709-3720.
28. BPh <http://nbscience.com/british-pharmacopoeia-2014>
29. European Pharmacopoeia. - 7-ed. - Electronic version. - 3357 p.
30. Effect of the type of lubricant on the characteristics of orally disintegrating tablets manufactured using the phase transition of sugar alcohol / Yoshio Кипо, Masazumi Kojima, Hiroaki Nakagami [et al.] // European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. - 2008. - Vol. 69, Iss. 3. - P. 986-992.
31. Chuasuwan B. /Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Diclofenac Sodium and Diclofenac Potassium // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2016. – Vol. 98, №4. – P. 1206-1219.
32. Dressman J. Oral Drug Absorption: prediction and assessment / J. Dressman, H. Lennernäs. – New York: CRC Press, 2000. – 352 p.
33. Tabletki.ua [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://tabletki.ua>

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

YOUTH PHARMACY SCIENCE

МАТЕРІАЛИ
III ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

7-8 грудня 2022 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2022

ДОСЛІДЖЕННЯ СУБСТАНЦІЇ ТРОПОКСИНУ ТА РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

Винниченко М. В., Кухтенко О. С.

Науковий керівник: Ніколайчук Н. О.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

tfp@nuph.edu.ua

Вступ. Мігрень – одна з найбільш поширених хронічних нейроvasкулярних захворювань у сучасному світі, що зустрічається у дорослих людей з середньою частотою 12%. Мігрень не є фатальним захворюванням, але внесена в групу найбільш дизадаптивних хронічних захворювань, оскільки значно знижує якість життя пацієнтів. За даними світової статистики мігренью страждає 3 – 16% населення, серед яких 18% жінок, 6% чоловіків і 4 % дітей.

Нині для купірування і попередження нападів мігрени використовуються лікарські засоби, що відносяться до різних фармакологічних груп (антидепресанти, НПЗЗ, β-адреноблокатори, ненаркотичні анальгетики, агоністи серотоніну, блокатори кальцієвих каналів). Проте, препарати перерахованих фармакологічних груп, роблячи виражену терапевтичну активність мають ряд небажаних побічних ефектів (збільшення маси тіла, блювота, запаморочення, зниження артеріального тиску, сонливість і так далі).

Тропоксин є селективним антагоністом 5HT₂-рецепторів, блокада яких призводить до усунення або значного послаблення вазоконстрикторного впливу серотоніну на мікросудини головного мозку, а також володіє антиагрегаційною активністю. За даними літератури фармакологічний ефект тропоксину може дозволити використовувати його в якості засобу для запобігання і купірування нападів мігрени.

Розробка лікарської форми тропоксину є необхідним і актуальним завданням, оскільки створення лікарської форми із звичайним вивільненням дозволить купірувати безпосередньо напад мігрени, а з пролонгованим – запобігати нападу.

Мета дослідження. Експериментальне і теоретичне обґрунтування складів і технології твердих лікарських форм тропоксина.

Матеріали та методи. Об'єктами досліджень були: субстанція тропоксину, гранулят, таблеткова маса і таблетки тропоксина.

При розробці технології лікарської форми використовували допоміжні речовини, дозволені до застосування у фармацевтичній технології: Ludipress, лактоза, мікрокристалічна целюлоза, кальцій фосфорнокислий двозаміщений, гідроксипропілметилцелюлоза, магнію стеарат, кислота стеаринова, полівінілпіролідон, спирт етиловий 95% ректифікований.

Визначення розмірів і морфології часток субстанції тропоксину проводили на електронному мікроскопі. Щільність субстанції тропоксину, маси таблетки і грануляту визначали за допомогою пікнометра. Для виявлення математичних залежностей між складом і технологічними характеристиками мас таблеток, грануляту і таблеток тропоксину використовували дисперсійний аналіз.

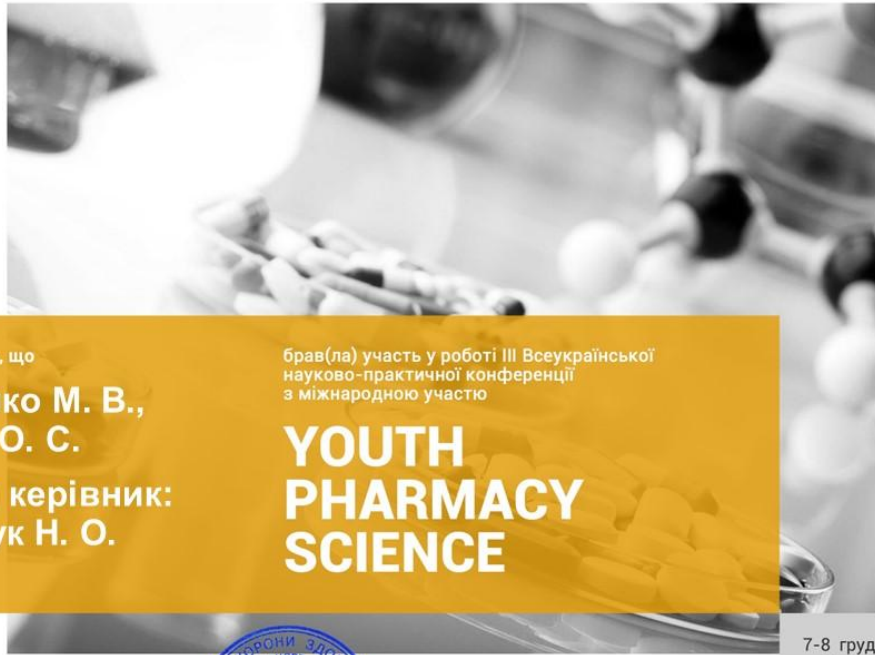
Пресування проводили на гідравлічному таблетпресі. Технологічні характеристики маси таблетки: сипучість, насипна щільність, кут природного укосу, пресуємість, вологість, фракційний склад визначали по загальноприйнятих методиках, описаних в ДФУ.

Продовження додатку А



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет



СЕРТИФІКАТ

Цим засвідчується, що

**Винниченко М. В.,
Кухтенко О. С.**

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

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

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

7-8 грудня 2022 р.
м. Харків
Україна



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ДИПЛОМ III СТУПЕНЯ

нагороджується

**Винниченко
Марина**

у секційному засіданні студентського
наукового товариства кафедри
технології фармацевтичних
препаратів

III Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф



Алла КОТВИЦЬКА

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



Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

Кафедра технологій фармацевтичних препаратів

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних
препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«22» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Марини ВИННИЧЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка складу та технології твердої лікарської форми для лікування мігрені»
керівник кваліфікаційної роботи: Ніна НІКОЛАЙЧУК, к.фарм.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «14» жовтня 2022 року № 227.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: субстанція тропоксину, допоміжні речовини, гранулят, таблетмаса і таблетки. склад, технологія та методи контролю якості таблеток. Визначення основних фізико-хімічних показників діючих та допоміжних речовин, дослідження фармако-технологічних та біофармацевтичних властивостей препарату.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, дослідження літератури, методи і об'єкти дослідження, експериментальна частина та висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 6, рисунків – 2 , схем – 1.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Ніна НІКОЛАЙЧУК, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	вересень 2022 р.	вересень 2022 р.
2	Ніна НІКОЛАЙЧУК, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	жовтень 2022 р.	жовтень 2022 р.
3	Ніна НІКОЛАЙЧУК, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	листопад 2022 р.	листопад 2022 р.

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

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літератури.	вересень 2022 р.	виконано
2	Планування експерименту.	жовтень 2022 р.	виконано
3	Проведення експерименту.	листопад 2022 р.	виконано
4	Оформлення результатів.	грудень 2022 р.	виконано
5	Подання до ЕК.	січень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Марина ВИННИЧЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Ніна НІКОЛАЙЧУК

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 227
по Національному фармацевтичному університету
від 14 жовтня 2022 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти **5 курсу**, спеціальність – **226 Фармація, промислова фармація**, освітня програма – **Фармація** (для осіб, що мають ОКР «молодший спеціаліст» за напрямом «**Медицина**»), ступінь вищої освіти – **магістр**, термін навчання – **4 р. 6 міс.**, заочна форма.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Винниченко Марина Віталіївна	Розробка складу та технології твердої лікарської форми для лікування мігрені	Development of composition and technology of hard medical form for treatment of migraine	к.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів Ніколайчук Н.О.	к.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри біотехнології Азаренко Ю.М.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:

Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

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

№ 109146 від «8» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Винниченко Марини Віталіївни, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу та технології твердої лікарської форми для лікування мігрені / Development of composition and technology of hard medical form for treatment of migraine», 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

12%

11%

ВІДГУК

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

Марини ВИННИЧЕНКО

**на тему: «Розробка складу та технології твердої лікарської форми для
лікування мігрені».**

Актуальність теми. Мігрень - одно з найбільш поширених хронічних
нейроваскулярних захворювань у сучасному світі, що зустрічається у
дорослих людей з середньою частотою 12%. Мігрень не є фатальним
захворюванням, але внесена в групу найбільш дизадаптичних хронічних
захворювань, оскільки значно знижує якість життя пацієнтів тому розробка
нових ЛЗ даної групи є досить актуально.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Дослідили фізико-хімічні властивості і технологічні характеристики
субстанції тропоксину з обґрунтуванням можливості отримання лікарських
форм тропоксину, теоретично і експериментально обґрунтували вибір
допоміжних речовин та технології твердих лікарських форм.

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

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.

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

Науковий керівник _____ Ніна НІКОЛАЙЧУК

«07» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Марини ВИННИЧЕНКО

на тему: «Розробка складу та технології твердої лікарської форми для
лікування мігрені».

Актуальність теми. Нині для купірування і попередження нападів мігрені використовуються лікарські засоби, що відносяться до різних фармакологічних груп (антидепресанти, НПЗЗ β-адреноблокатори, ненаркотичні анальгетики, агоністи серотоніну блокатори кальцієвих каналів). Проте препарати перерахованих фармакологічних груп, роблячи виражену терапевтичну активність мають ряд небажаних побічних ефектів.

Теоретичний рівень роботи. Для розширення ринку препаратів провели дослідження, орієнтовані на виробництво препарату для лікування мігрені, та визначення технологічних параметрів.

Пропозиції автора з теми дослідження. Досліджено властивості субстанції тропоксину та допоміжних речовин, умови таблетування маси, що дасть змогу розробляти нові лікарські засоби.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на експериментальних даних і є логічними та послідовними.

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

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

Рецензент _____
«15» грудня 2022 р.

доц. Юлія АЗАРЕНКО

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. Січкач 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. Січкач 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: «Розробка складу та технології твердої лікарської форми для лікування мігрені»

здобувача вищої освіти випускного курсу Фс18(4,5з)мед-2б групи НФаУ 2023 року випуску Марини ВИННИЧЕНКО

(ім'я, прізвище)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., доц. Ніна НІКОЛАЙЧУК

Рецензент к.фарм.н., доц. Юлія АЗАРЕНКО

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу Фс18(4,5з)мед-2б групи Марини ВИННИЧЕНКО

(ім'я, прізвище)

на тему: «Розробка складу та технології твердої лікарської форми для лікування мігрені»

Голова

завідувач кафедри,
доктор фарм. наук, проф.

(підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доцент

(підпис)

Антоніна СІЧКАЧ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Марина ВИННИЧЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу та технології твердої лікарської форми для лікування мігрені».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Марина ВИННИЧЕНКО в процесі роботи провела літературний пошук щодо ринку НПЗЗ та розробки складу препаратів для лікування мігрені. Обрані методи одержання таблеток. Здобувач вищої освіти Марина ВИННИЧЕНКО допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ніна НІКОЛАЙЧУК

«07» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Марина ВИННИЧЕНКО 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

« ____ » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Володимир ЯКОВЕНКО /