

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА
ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фс18(5,0д)-02
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Віолетта ОСИПОВА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів, к.фарм.н., доцент
Євген БЕЗРУКАВИЙ

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

АНОТАЦІЯ

Дослідження дозволили обґрунтувати оптимальний склад та технологію виготовлення таблеток амітриптиліну методом прямого пресування з використанням допоміжних речовин високої ефективності. За результатами досліджень розроблено технологічну схему промислового виробництва даного препарату.

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, висновки, перелік використаних літературних джерел, додатки, загальний обсяг роботи 57 сторінок, містить 8 таблиць, 7 рисунків, 48 джерел літератури, 1 додаток.

Ключові слова: таблетки, амітриптилін, депресивний розлад, допоміжні речовини.

ANNOTATION

The research made it possible to substantiate the optimal composition and technology for the production of amitriptyline tablets by the method of direct pressing with the use of high-efficiency auxiliary substances. Based on the results of the research, a technological scheme for the industrial production of this drug was developed.

The work consists of the following parts: introduction, literature review, choice of research methods, experimental part, conclusions, list of used literature sources, additions, total volume of 57 pages, contains 8 tables, 7 figures, 48 references, 1 addition.

Key words: tablets, amitriptyline, depression, excipients.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНИЙ СТАН ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК	8
1.1. Загальна характеристика і класифікація таблеток.....	8
1.2. Технології одержання таблеток.....	11
1.3. Допоміжні речовини у виробництві таблеток.....	14
1.4. Сучасні підходи до використання допоміжних речовин високої функціональності	19
1.5. Амітриптилін і дослідження ринку антидепресантів.....	26
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	28
2.1. Об'єкти дослідження	28
2.2. Методи дослідження.....	38
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА УДОСКОНАЛЕНОГО СКЛАДУ ТАБЛЕТОК АМІТРИПТИЛІНУ	45
3.1. Теоретичне обґрунтування можливості одержання таблеток амітриптиліну прямим пресуванням	45
3.2. Вивчення технологічних властивостей модельних зразків і обґрунтування складу таблеток	48
3.3. Технологія виробництва таблеток амітриптиліну прямим пресуванням	52
3.4. Дослідження якості одержаних таблеток	55
ВИСНОВКИ.....	57
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	58
ДОДАТКИ.....	63

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

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 – оксигетилцелюлоза;
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;
NaКМЦ – натрієва сіль карбоксиметилцелюлози.

ВСТУП

Актуальність теми. Об'єктом дослідження в даній кваліфікаційній роботі є таблетки, призначені для лікування депресивних розладів, з активним фармацевтичним інгредієнтом – амітриптилін, які виробляються українськими виробниками за технологією вологого гранулювання. Проте, під час вивчення наукової літератури було виявлено, що в деяких країнах Європи ці таблетки виготовляють методом прямого пресування з використанням високоефективних допоміжних речовин.

Виготовлення таблеток амітриптиліну за методом прямого пресування дозволяє скоротити час технологічного циклу шляхом усунення деяких технологічних етапів виробництва та поліпшити якість готової продукції шляхом зменшення кількості непотрібних допоміжних речовин, які не мають терапевтичної цінності. Все це сприяє зниженню собівартості та роздрібною ціни препарату, що є важливим фактором для споживача.

У сучасному фармацевтичному середовищі наявність нових високофункціональних допоміжних речовин і наукові розробки, присвячені цій темі, дозволяють не лише створювати нові рецептури, але й вдосконалювати методи виготовлення таблеток, що мають велике значення для лікування різних захворювань людини. Дана робота присвячена дослідженню цього питання та оцінці потенціалу використання високофункціональних допоміжних речовин у виробництві таблетованих лікарських форм.

Мета дослідження. Метою даної роботи є проведення експериментальних досліджень для обґрунтування оптимального складу таблеток амітриптиліну, які виготовляються методом прямого пресування. Під час досліджень будуть вивчатися вплив різних допоміжних речовин та їх концентрацій на якісні та фармако-технологічні властивості таблеток. Результати експериментів дозволять обґрунтувати оптимальний склад таблеток амітриптиліну, що може бути використано в промисловому

виробництві даного препарату.

Завдання дослідження. Провести аналіз літературних даних щодо сучасного стану виробництва таблеток та використання нових допоміжних речовин. Дослідити наукові роботи, патентну літературу та фармацевтичні журнали для отримання повного уявлення про сучасні підходи та досягнення в цій галузі.

Обґрунтувати можливість використання сучасних високофункціональних допоміжних речовин при одержанні таблеток амітриптиліну методом прямого пресування. Вивчити характеристики та властивості різних допоміжних речовин, їх вплив на технологічні та фармакотехнічні параметри таблеток.

Провести фармако-технологічні дослідження і розробити у лабораторних умовах склад таблеток амітриптиліну для одержання їх прямим пресуванням з використанням нових допоміжних речовин. Оцінити вплив різних складових на якість та стабільність таблеток.

Визначити основні показники якості отриманих таблеток у відповідності до нормативних документів. Розробити технологічну схему виробництва таблеток амітриптиліну згідно запропонованої технології. Врахувати послідовність процесів, параметри обладнання, режими технологічних операцій, контроль якості на кожному етапі виробництва.

Об'єкт дослідження. Допоміжні речовини для отримання таблеток та таблеткових мас, модельні таблеткові маси з амітриптиліном, таблетки амітриптиліну.

Предмет дослідження. Встановлення оптимальної концентрації допоміжних речовин, аналіз фармако-технологічних та якісних характеристик розробленого складу та отриманих таблеток.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених у роботі завдань використовувались загальноприйняті методики ДФУ.

Практичне значення отриманих результатів. За допомогою комплексних фармако-технологічних досліджень було розроблено

оптимальний склад таблеток з амітриптиліном. Проведений комплекс досліджень дозволив встановити якісний та кількісний склад допоміжних речовин.

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

1. Осипова В. М., Безрукавий Є. А. Удосконалення технології виробництва таблеток для лікування депресивних розладів / Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали X міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю з дня народж. д-ра фармацевт. наук, проф. Гладуха Євгенія Володимировича, м. Харків, 10-11 трав. 2023 р. – Харків : НФаУ, 2023. – С. 37-38.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 57 сторінках машинопису, складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Робота ілюстрована 8 таблицями та 7 рисунками.

Список використаної літератури містить 48 джерел, у тому числі 11 іноземних авторів.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.

СУЧАСНИЙ СТАН ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК

1.1. Загальна характеристика і класифікація таблеток

Завдяки своїм численним перевагам, таким як висока фізична та хімічна стабільність, точність дозування, просте введення, портативність, дешеве великомасштабне виробництво та придатність для забезпечення різних схем вивільнення активних інгредієнтів, таблетки все ще є найпоширенішою фармацевтичною лікарською формою. на ринку [1-3].

Таблетки можна виготовляти кількома різними методами, але пряме пресування є методом першого вибору завдяки своїй простоті, що вимагає лише змішування інгредієнтів перед пресуванням у таблетки. Незважаючи на те, що це найбільш бажаний спосіб виробництва таблеток, пряме пресування вимагає хороших характеристик текучості та компресії суміші, підготовленої для таблетування.

Було підраховано, що лише близько 20% сумішей для таблетування мають необхідні характеристики для безпосереднього пресування в таблетки [1, 3]. Для сумішей, які не відповідають необхідним умовам для обробки шляхом прямого пресування, перед пресуванням застосовується вологе або сухе гранулювання, щоб покращити текучість порошку та/або характеристики стиснення. Однак включення додаткових етапів у процес виробництва таблеток підвищує загальну вартість процесу та подовжує його тривалість. Вплив води та підвищеної температури під час процесу вологого гранулювання також може призвести до деградації чутливих компонентів.

Розробка абсолютно нових допоміжних речовин рідко використовується як підхід до покращення ефективності таблетування через величезні витрати, тривалий термін і вимоги до токсикологічних досліджень. Фізичні властивості існуючих наповнювачів також можна модифікувати

гранулюванням, подрібненням, сушінням розпиленням і подібними методами, щоб зробити наповнювачі придатними для прямого пресування.

Згідно з визначенням ДФУ, таблетки представляють собою тверду лікарську форму, що містить одну або кілька діючих речовин і отримана шляхом пресування частинок обмеженого обсягу [6]. Більшість таблеток призначені для перорального прийому. Є таблетки, які ковтаються цілком, інші розжовуються перед застосуванням, а також ті, що розчиняються або диспергуються у воді перед вживанням або залишаються у роті, де діюча речовина вивільняється [34].

Таблетки класифікують за різними ознаками [30, 35]:

- за складом: прості (однокомпонентні) і складні (багатокомпонентні);
- за структурою будови: одношарові, багатшарові (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,
- 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 [6] 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 повинні мати правильну форму, бути цілими, без пошкоджених країв, а їх поверхня має бути гладкою і однорідною. Вони повинні мати достатню міцність, щоб не розсипатися. Геометрична форма та розміри таблеток визначаються відповідно до стандартів.

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.

Фізичні та хімічні властивості вихідних лікарських речовин мають значний вплив на раціональний спосіб виготовлення таблеток. В якості вихідних матеріалів часто використовують сипучі речовини, які можуть бути у формі порошку з частинками розміром близько 0,2 мм або у вигляді гранул з розмірами частинок від 0,2 до 3 мм. Ці властивості можна класифікувати на дві основні групи [6, 19, 20, 30, 33, 34]:

- 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).

Відсотковий розподіл частинок порошку за їх розмірами, також відомий як фракційний склад, має значний вплив на деякі важливі аспекти виробництва таблеток. Цей розподіл впливає на ступінь сипкості порошку, що впливає на ритмічну роботу машин для виготовлення таблеток. Крім того, фракційний склад впливає на стабільність маси таблеток, точність дозування активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та якісні характеристики таблеток, такі як зовнішній вигляд, швидкість розпадання, міцність і т.д.

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 сьогоднішній день для виробництва таблеток застосовують дві основні технології: пряме пресування речовин та гранулювання з подальшим пресуванням [19, 20, 30, 33, 34, 35].

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 [35]:

- 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 дійсно має кілька переваг. Вона сприяє досягненню високої продуктивності шляхом скорочення часу технологічного циклу і виключення деяких операцій і стадій. Також необхідно відзначити, що ця технологія дозволяє уникнути використання додаткового обладнання, зменшити потребу в виробничих площах і знизити енерго- та працевитрати. Крім того, завдяки прямому пресуванню можна знизити чисельність працівників, залучених до процесу виробництва таблеток, що веде до зниження собівартості продукції.

Технологія прямого пресування дійсно має свої переваги, але є обмеження на його застосування. Хоча пряме пресування дозволяє отримати таблетки з волого-, термолабільних і несумісних речовин і зменшити мікробну контамінацію, проте цей метод застосовується обмежено до невеликої кількості препаратів. Це пояснюється тим, що більшість лікарських речовин не мають необхідних властивостей для безпосереднього пресування. До таких властивостей відносяться ізодіаметрична форма кристалів, хороша плинність і здатність до спресовування, а також низька адгезія до прес-інструменту таблеткової машини.

Незважаючи на значні переваги, метод прямого пресування також має свої недоліки. До них належать можливість розшарування маси під час таблетування, зміна дозування під час пресування при наявності невеликої кількості діючих речовин і необхідність використання високого тиску. Деякі з цих недоліків можуть бути усунені шляхом застосування примусової подачі речовин у матрицю. Це досягається за допомогою конструктивних змін у

деталях таблеткової машини, таких як вібрація живильників-дозаторів, вібрація завантажувальних воронки, поворот матриці під час пресування, використання зіркоподібних мішалок різних конструкцій у завантажувальній лійці, засмоктування матеріалу в матричний отвір за допомогою вакууму або спеціального з'єднання з вакуум-лінією [17, 19, 28, 35].

Слід відзначити, що на сьогодні завдяки появі високоефективних допоміжних речовин і нових конструкцій таблеткових машин пряме 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 [35].

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 [20, 33].

Грануляція є ефективним способом запобігти розшаруванню таблетованої маси, оскільки під час цього процесу частинки різного розміру і питомої щільності злипаються разом. Гранулят, який утворюється при цьому процесі, за умови однорідності розміру гранул, має стабільну насипну щільність і задовільну плинність. Крім того, міцність гранул відіграє важливу роль, оскільки вони менш схильні до стирання.

Сьогодні 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.

Отже головним завданням вітчизняного виробництва таблеток є максимальне удосконалення технології їх отримання, використовуючи набутий світовий досвіт [30, 34, 35].

В сучасних технологіях широко використовується підвищення технологічних властивостей порошкоподібних субстанцій, які будуть безпосередньо таблетуватися, шляхом введення допоміжних речовин. Це дозволяє досягти ефективного використання прямого пресування шляхом покращення плинності негранульованих порошків, якісного змішування сухих лікарських і допоміжних речовин та зменшення схильності до розшарування. При використанні невеликих доз активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) важливим є правильний вибір композиції допоміжних речовин, які мають відповідні технологічні та структурно-механічні властивості, щоб знизити негативний вплив особливостей діючої речовини [11, 16, 19, 31, 35].

1.3. Допоміжні речовини у виробництві таблеток

Виготовлення сучасних лікарських засобів дійсно передбачає використання різноманітних допоміжних речовин, які спільно з біологічно активними сполуками або діючими речовинами складають склад препарату. Допоміжні речовини є необхідними компонентами практично всіх лікарських форм і утворюють єдину фармацевтичну систему разом з активними фармацевтичними інгредієнтами. Ці речовини взаємодіють з організмом людини під час прийому препарату. Ідеальною вимогою до допоміжних речовин є їх фізіологічна індиферентність, що означає, що вони не мають

негативного впливу на фізіологічні процеси та органи людського організму. 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 особливої уваги даним про властивості і правильному вибору допоміжних речовин.

Це особливо вагомо 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.

Вимоги до допоміжних речовин наступні: 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 [5, 11, 16, 21, 31, 32, 35, 48]:

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.

Дійсно, для досягнення необхідної сили зчеплення при таблетуванні речовин, які мають низький тиск ущільнення, використовують зв'язувальні речовини. Ці речовини заповнюють міжчастинковий простір і збільшують контактну поверхню частинок, сприяючи їхній когезії. Особливу вагу мають зв'язувальні речовини при таблетуванні складних порошків, які можуть розшаруватися під час роботи таблеткової машини, що може призводити до нерівномірного розподілу інгредієнтів у таблетках. Вибір конкретного типу та кількості зв'язувальних речовин залежить від фізико-хімічних властивостей пресованих речовин.

Ці 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), оксietилцелюлози (ОЕЦ), крохмалю переджелатинізованого; полівініловий спирт (ПВС), полівінілпіролідон, кислоти альгінової, натрій альгінату, желатину та ін.).

3. Розпушувачі (дезінтегранти). В процесі пресування таблеток пористість зменшується, що може утруднити проникнення рідини всередину таблетки під час розпадання або розчинення. Для поліпшення процесу розпадання або розчинення застосовують розпушувальні речовини. Ці речовини забезпечують механічне руйнування таблеток у рідкому середовищі, що сприяє швидкому вивільненню діючої речовини. До таких речовин відносять крохмаль пшеничний, картопляний, кукурудзяний,

рисовий, пектин, желатин, МЦ, NaKMЦ, 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.

Високоєфективними 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).

Дія 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.

Розпушувальні речовини, такі як дезінтегранти, сприяють розпаданню таблеток на менші частинки під впливом рідини, що призводить до значного збільшення поверхні контакту між частинками та рідиною. Це в свою чергу сприяє швидкому вивільненню та всмоктуванню діючих речовин. [35].

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. Одним з технологічних викликів у виробництві таблеток, пов'язаним з отриманням грануляту, який повинен мати достатню плинність у живильних пристроях, таких як лійки та бункери. Отримані гранули та порошки мають шорстку поверхню, що ускладнює їх висипання з завантажувальної лійки в матричні гнізда. Крім того, гранули можуть прилипати до стінок матриці та пуансонів через тертя, що виникає в контактних зонах частинок з прес-інструментом таблеткової машини. Для усунення або зменшення цих небажаних явищ використовують антифрикційні речовини, які можуть належати до груп ковзних, змащувальних та протиприлипальних засобів.

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

9. З метою поліпшення смаку, кольору і запаху таблеток до їх складу додаються коригувальні речовини. У деяких випадках смак і запах лікарських засобів можуть бути настільки неприємними, що викликають непереносимість і відмову від прийому препарату, особливо у дітей. Тому при виготовленні препаратів, які містять такі речовини, використовують ароматизатори і смакові добавки, тобто коригенти смаку і запаху. Вони призначені для приховування або маскуванню неприємних органолептичних властивостей препарату. [35].

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.

1.4. Сучасні підходи до використання допоміжних речовин високої функціональності

Перед розробкою нових допоміжних речовин високої функціональності були встановлені наступні передумови:

- 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 [16, 21, 31, 35].

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 [5, 11, 19, 32, 38, 41, 43]:

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. MicroceLac 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[®] (силіцвана 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.

За результатами 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 [35].

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 (Vivapur-12, Vivapur-200 і Vivapur-102) і кальцію фосфату дигідрату та показані принципові можливості вживання даних допоміжних речовин в складах для прямого пресування [9, 16, 31, 32, 35, 42-44, 46-48].

А.П. Зуєвим зі співавторами [15] в дослідях 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 [21] 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 [13, 14] 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-pac, 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 [14]. 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 стиранисть, що покращило умови нанесення покриття та позитивно позначилося на якості готового продукту.

А.Г. Дитковская і співавторами [8, 9], 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, стиранисть — $0,5 \pm 0,15\%$, розпадання — протягом 12-14 хв.

I. Feile і співавтори [42] в досліджах 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 [38, 42-48] і вітчизняних виробників лікарських засобів і розробок по створенню генерикових і оригінальних препаратів [5, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 31, 32] 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

Вивчення літературних джерел та даних фармацевтичних компаній підтвердило, що вітчизняний ринок допоміжних речовин для прямого пресування знаходиться в активному розвитку і постійно поповнюється новими розробками. Ці нові речовини дозволяють фармацевтичній промисловості впроваджувати більш ефективний та економічно вигідний метод створення твердих дозованих лікарських форм [35, 38].

1.5. Амітриптилін і дослідження ринку антидепресантів

У даній кваліфікаційній роботі об'єктом досліджень є таблетки амітриптиліну по 25 мг в блістерах № 10, які відносять до лікарських засобів фармакотерапевтичної групи N06AA09 – антидепресанти.

Амітриптилін – трициклічний антидепресант групи неселективних інгібіторів нейронального захоплення моноамінів, знижує зворотне захоплення норепінефрину та серотоніну у синапсах, що призводить до підвищення біологічної доступності, проявляє виражену тимоаналептичну та седативну дію. Перевагами препарату є надійність дії навіть при тяжких формах і седативна активність при збудженні та тривозі [10, 12].

Споживачами лікарських засобів фармакотерапевтичної групи антидепресантів можуть бути люди різного віку (діти після 6 років) і соціальних груп, протягом всього року. Однак збільшення обсягів продажу спостерігається у осінній період року.

В Україні зареєстровано 9 лікарських засобів фармакотерапевтичної групи N06AA09 – антидепресанти. Проте всього три українських фірми-виробника поставляють на український ринок медикаменти цієї групи: ПрАТ «Технолог», м. Умань (Амітриптилін, таблетки вкриті оболонкою); ТОВ «ДЗ «ГНЦЛС», м. Харків (Амітриптилін, таблетки вкриті оболонкою, Амітриптиліну гідрохлорид-ОЗ, розчин для ін'єкцій); ТОВ «ХФП «Здоров'я народу», м. Харків (Амітриптиліну гідрохлорид, таблетки) [7].

Серед трициклічних антидепресантів групи неселективних інгібіторів нейронального захоплення моноамінів зарубіжних фірм-виробників, зареєстрованих в Україні, можна виділити: «Зентіва», Словачка республіка (Амітриптилін, таблетки вкриті оболонкою); «Аи-Сі-Ен Польфа Жемув», Польща (Амітриптилін, драже); Х. Лундбек А/С, Данія (Саротен, таблетки вкриті оболонкою, Саротен, капсули) [7].

При порівняльному аналізі таблеток амітриптиліну і аналогів відзначено, що фармакотерапевтична ефективність, протипоказання у них

майже однакові, але побічних ефектів у розроблюваного препарату менше завдяки використанню значно меншої кількості допоміжних речовин.

Обсяг продажів антидепресантів в усіх регіонах України зростає і склав у 2019 році – 114100 пак., у 2020 році – 153000 пак., у 2021 році – 173400 паковань. Отже планування випуску таблеток амітриптиліну є перспективним.

На підставі проведених досліджень ринку антидепресантів можна зробити висновок, що таблетки амітриптиліну матимуть широкий попит серед споживачів і будуть конкурентоспроможними препаратами. Оскільки розроблювальний препарат використовує меншу кількість допоміжних речовин та зменшується використання обладнання, електроенергії та працевитрат, вартість таблеток буде нижчою порівняно з аналогічними препаратами. При умові доступності, популярності та ефективності, виробництво таблеток амітриптиліну з новим складом допоміжних речовин в умовах ринкової економіки має перспективи.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

Дану кваліфікаційну роботу присвячено питанням удосконалення виробництва таблеток амітриптиліну по 25 мг у блістерах № 10, що відносять до групи антидепресантів. Код АТС N06AA09. Міжнародна непатентована назва: Amitriptyline.

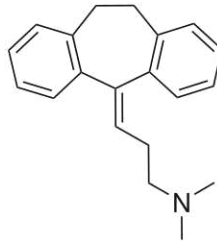
Амітриптилін – трициклічний антидепресант групи неселективних інгібіторів нейронального захоплення моноамінів. Він знижує зворотне захоплення норепінефрину та серотоніну у синапсах, що призводить до їх вищої біологічної доступності. Виявляє виражену тимоаналептичну та седативну дію. Перевагами препарату є надійність дії навіть при тяжких формах і седативна активність при збудженні та тривозі [10, 12].

Препарат призначено для лікування:

- депресій різного ступеня з/або без психотичних симптомів при всіх типах афективних розладів,
- шизоафективних розладів депресивного типу,
- комплексного тривожно-депресивного розладу,
- депресивних синдромів,
- психотичних розладів, асоційованих з депресивним синдромом і/або тривожністю, що відносяться до класу емоційних розладів.

Дозування, якого слід суворо дотримуватись, визначає лікар індивідуально для кожного хворого. Лікування починають, як правило, з дози 25 – 50 мг перед сном, а потім дози поступово підвищують залежно від сприйнятливості препарату. Таблетку слід приймати регулярно в один і той же час, ковтати цілою, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю води [10, 12].

Діючою речовиною препарату є амітриптилін (5-(3-диметиламинопропилиден)-10,11-дигидродибензоциклогептен), структурна формула якого зображена на рисунку 2.1.


 $C_{20}H_{23}N$

277,403 г/моль

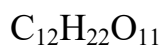
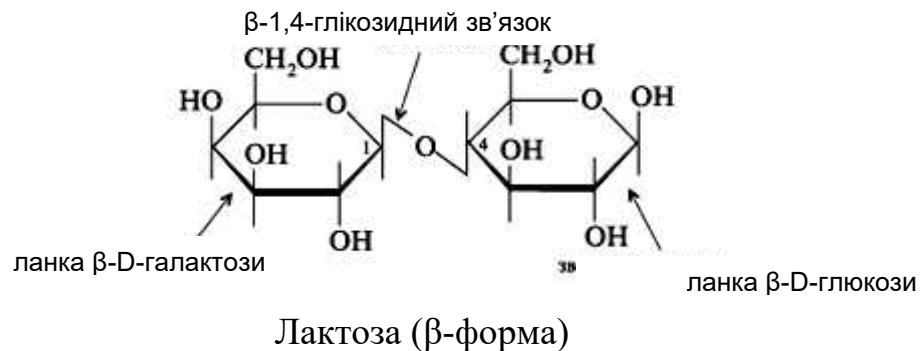
Рис. 2.1. Структурна формула амітриптиліну

Використання різноманітних допоміжних речовин у фармацевтичній технології має значний вплив на процес створення лікарських препаратів. Ці речовини володіють різними властивостями, які дозволяють досягти різноманітних цілей. Вони спрощують технологію виробництва, підвищують або регулюють біологічну доступність ліків, полегшують проведення технологічних процесів, змінюють органолептичні характеристики препаратів та створюють нові види лікарських форм. Роль допоміжних речовин у сучасній фармацевтичній технології є надзвичайно важливою.

Як при розробці нових лікарських препаратів, так і при вдосконаленні технологій існуючого фармацевтичного виробництва 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 карбоксиметилкромалю), магнію і кальцію стеарати, співвідношення яких в таблеткової маси може варіювати залежно від специфічних характеристик активної субстанції для отримання таблетованої лікарської форми належної якості.

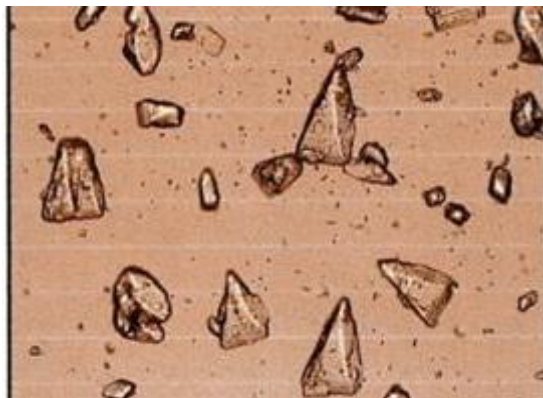
Як допоміжні речовини в експериментальних дослідах використовували лактозу моногідрат 80 mesh, Лудипрес®, МКЦ, манітол гранульований, магній стеарат, характеристика, властивості і мікроскопія яких представлена в даному розділі.

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



Лактози моногідрат 80 меш або
ГРАНУЛАК 80 (Meggler, Німеччина)

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 [5, 9, 11, 16, 30, 31, 32, 34, 35, 42, 45].

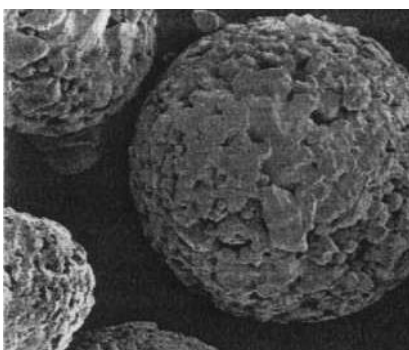
Ця речовина має форму у вигляді досить правильних призм і їх осколків, часто у вигляді багатогранників та частинок округлої форми. Така форма забезпечує лактози досить гарну сипучість – від 6,0 до 10 г/с в залежності від типів лактози. Практично нульову плинність має лактози моногідрат 200 меш, однак 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 оцінки можливості використання лактози моногідрату в складі таблеток амітриптиліну, були досліджені технологічні та реологічні характеристики трьох різних типів лактози моногідрату від німецького виробника: з розміром частинок 80 меш, 100 меш і 200 меш. Результати наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

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

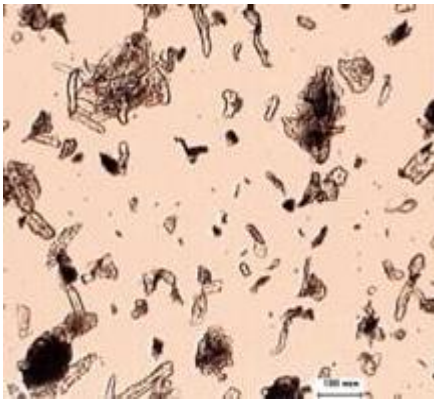
Різновид речовини	Форма частинок	Розмір частинок, мкм	Плинність, г/с	Насипна щільність, г/см ³		Спресовуваність, Н
				До усадки	Після ущільнення	
Лактоза 80 меш (Meggler, Німеччина)	Призми, багатогранники	Менш 180 мкм – 75% Менш 400 – більше 85%	11±0,8	0,71±0,04	0,821±0,007	40± 8
Лактоза 100 меш (Meggler, 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 [14]. 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».

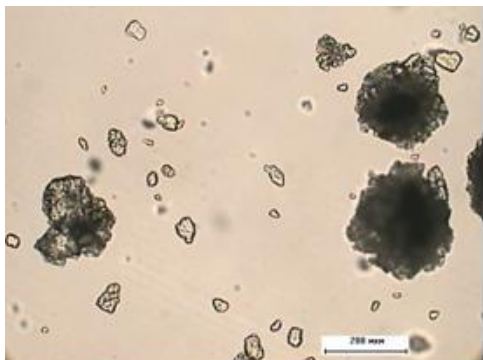
МКЦ марки Вівапур 102 (JRS, Німеччина) має (при наявності агломератів, клубків) видовжену форму частинок (стрижні, палички, волокна) з розміром основної фракції частинок 100-150 мкм, чим

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 недорогога, 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 [5, 11, 16, 19, 30, 33, 34, 35, 46].

Лудипрес (Ludipress®) – торгова назва комбінованої речовини у вигляді грануляту, що володіє одночасно формоутворюючими, зв'язувальними, розпушуючими і солюбілізуєчими 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 [14, 42].

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 CL 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 [14, 44, 47].

Враховуючи унікальні властивості Лудипресу, його використання у виробництві удосконаленого складу таблеток амітриптиліну 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.

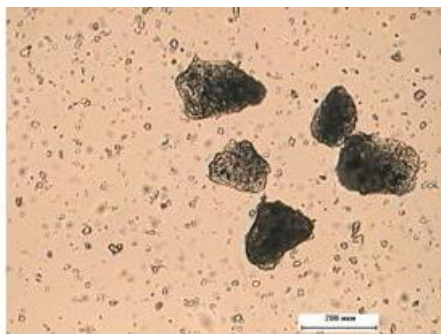
Останнім часом на ринку фармацевтичних інгредієнтів з'явилися сучасні поліфункціональні допоміжні інгредієнти нового покоління, ефективні наповнювачі для прямого пресування, такі як лактози моногідрат типу «Супер Таб 14 SD» (DMV, Нідерланди), лактози моногідрат, висушений розпиленням, типу «Fast flow» (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. 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.

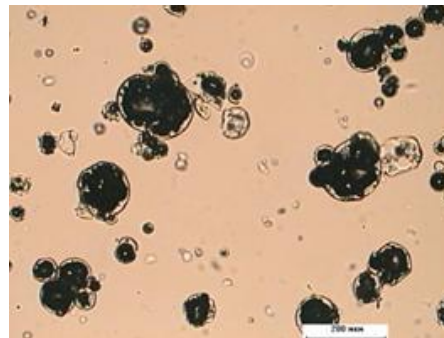
Таблиця 2.2

**Порівняльні характеристики технологічних властивостей
деяких допоміжних речовин**

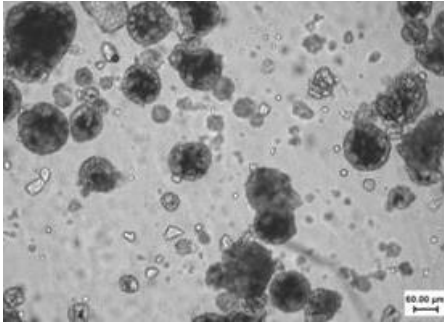
Назва речовини	Форма частинок	Розмір частинок основної фракції, мкм	Плинність, г/с	Спресовуваність, Н	Щільність об'ємна, г/см ³
Безпосередньо пресуємий цукор «Di Pac»	Щільні агломерати у вигляді призм	100-200	15,0±1,0	14,0±2,0	0,714±0,008
Плаздон 630-S	Агломерати, округлої форми та їх фрагменти	100-150	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

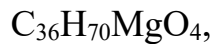
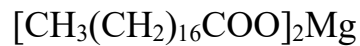


Лактоза «Супер Таб 14 SD»

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 Фармакопеї США 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

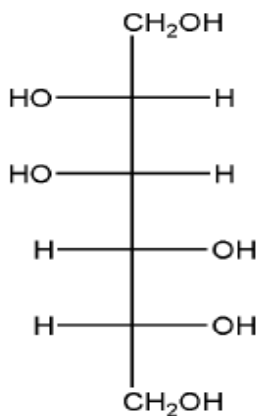
Рис. 2.5. Структурна формула магній стеарату

Виробляють 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 г/см³; насипна щільність після ущільнення – 0,286 г/см³; щільність справжня – 1,092 г/см³; температура самозаймання – 250°C; $T_{пл.}$ – 126-130°C (високоочищена форма); питома поверхня – 1,6-14,8 м²/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 EPh 7.0 P. 2418 або іншій нормативній документації [6, 41].

Його 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 [6, 16, 19, 31, 34, 41].

Манітол гранульований (Mannitolum (PhEur), Mannitol (BP, USP), D-Mannitol (JP, CAS №69-65-8); син.: Cordycepic acid; E421; manna sugar; D-mannite; Mannogem; Pearlitol) – гексагідриновий спирт, споріднений з манозою; ізометричний сорбіту. В природі в невеликих кількостях зустрічається практично у всіх овочах.



$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$ М. м. 182.17

електролітним відновленням моноцукрів, переважно манози та глюкози. Маніт – білий кристалічний порошок або сипкі гранули без запаху, з охолоджуючим смаком, який за солодкістю відповідає смаку глюкози і складає половину смаку сахарози. Після кристалізації з водно-спиртового розчину етанолу маніт має вигляд ромбічних голчастих кристалів.

Насипна густина до усадки порошку 0,430 г/см³, гранул – 0,7 г/см³; насипна густина після усадки порошку 0,734 г/см³, гранул – 0,8 г/см³; щільність (справжня) 1,514 г/см³; константа дисоціації $\text{pK}_a = 13,5$ (18°C); $T_{\text{спалаху}} > 150^\circ\text{C}$; $T_{\text{пл.}} = 166-168^\circ\text{C}$. Спостерігається поліморфізм; середній розмір часток порошку маніту становить 88 мкм. Розчиняється в лугах, воді

(1 : 5,5), гліцерині (1 : 18), 95% етиловому спирті (1 : 83), практично не розчиняється в етері.

У фармацевтичній технології маніт використовується переважно як розріджувач у складі капсул і таблеток, що виготовляються методами прямого пресування або вологої грануляції. Він також застосовується в технології виробництва таблеток пролонгованої дії та в процесі ліофілізації для отримання щільної та однорідної маси. Гранули, які містять маніт, характеризуються швидким висиханням [5, 11].

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Методи визначення технологічних властивостей складів для таблетування

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 [6, 30, 34, 35].

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 плинину через насадку; кут природного укосу; показник стисливості або коефіцієнт Гауснера; зсувної комірки [6, 30, 35].

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 [6, 35].

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 нажати кнопку включення (рис. 2.5) і перевірити на екрані (5) параметри встановленої програми:

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

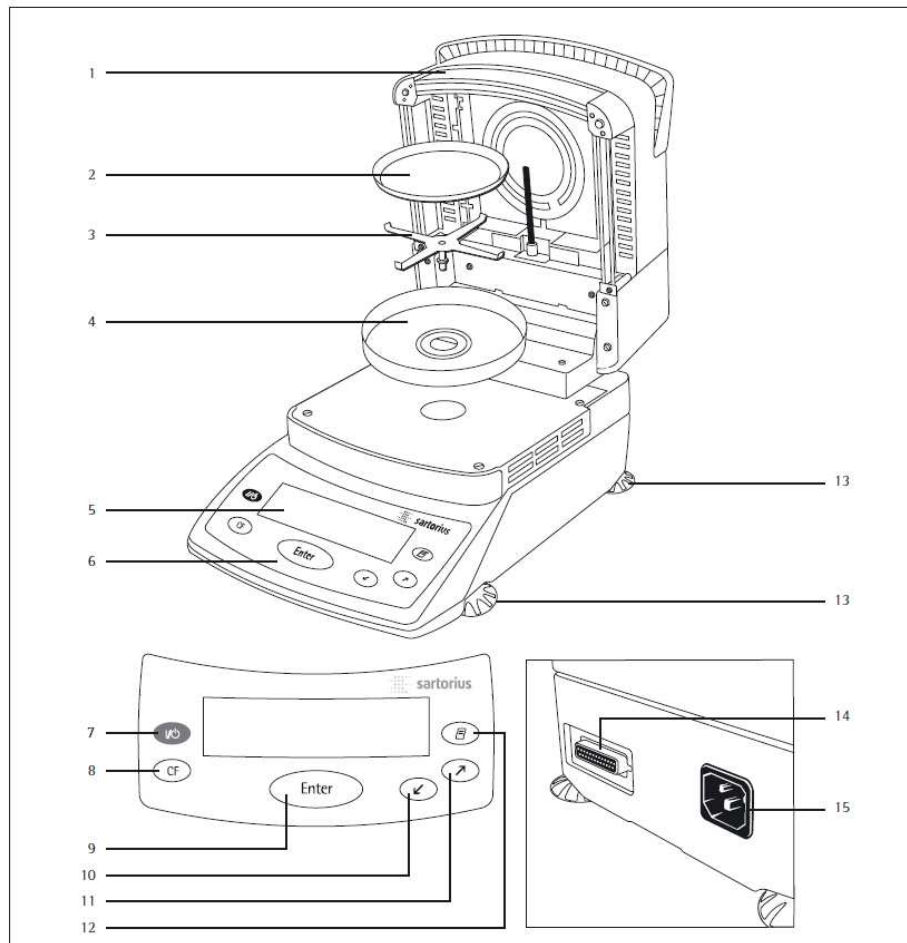
2. Відкрити верхню кришку термокамери (1), пінцетом встановити порожню металеву чашку (2) і нажати кнопку «Enter», при цьому здійснюється зважування (тарування) чашки, а на екрані буде вказана нульова маса «0,000 g».

3. Зняти пінцетом чашку з підставки камери (3) і помістити 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 зачекати, 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.



- | | |
|--|------------------------------------|
| 1 – Відкидна кришка з нагрівальним елементом | 8 – Кнопка «CF» (відміна функції) |
| 2 – Чашка для зразка | 9 – Кнопка «Enter» (підтвердження) |
| 3 – Підставка для чашки | 10 – Кнопка «Вниз/Назад» |
| 4 – Захисний кожух | 11 – Кнопка «Наверх/Вперед» |
| 5 – Екран | 12 – Кнопка для друку |
| 6 – Панель керування | 13 – Регулювання рівня |
| 7 – Кнопка «увімкнення/вимкнення» | 14 – Інтерфейсний порт |
| | 15 – Порт живлення |

Рис. 2.5. Схема аналізатора вологовмісту Sartorius MA-150

2.2.2. Методи визначення якості одержаних таблеток

Визначення органолептичних показників 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, розділового 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 кожен 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 [6, 35].

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 [6, 35].

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 % [6, 35].

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 розпадання 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 °С. У кожну 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 сталевого 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.



Рис. 2.6. Прилад для визначення розпадання 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 розпадання таблеток: таблетки без оболонки – не більше 15 хв. у воді очищеній [6].

РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА УДОСКОНАЛЕНОГО СКЛАДУ ТАБЛЕТОК АМІТРИПТИЛІНУ

3.1. Теоретичне обґрунтування можливості одержання таблеток амітриптиліну прямим пресуванням

Таблетки амітриптиліну на українських підприємствах випускаються за технологією вологої грануляції з дражованою оболонкою і являють собою таблетки жовтуватого кольору, двоопуклої форми з діаметром $(9,0 \pm 0,3)$ мм. Середня маса таблетки з оболонкою $0,35 \text{ г} \pm 7,5 \%$.

До складу таблетки-ядра входять [30]:

Амітриптиліну гідрохлорид (у перерахунку на 100% речовину)	0,02500 г
Лактоза	0,12888 г
Крохмаль кукурудзяний (у перерахунку на 100% речовину)	0,07629 г
Цукор	0,01073 г
Желатин харчовий	0,00210 г
Кальцій стеарат	0,00350 г
Тальк молотий медичний	0,00350 г
Маса таблетки	0,25000 г

Склад дражованої оболонки на одну таблетку:

Цукор	0,001000 г
Полівінілпіролідон	0,001250 г
Магній карбонат основний	0,016250 г
Тітану двоокису	0,001250 г
Тальк молотий медичний	0,001250 г
Руберозуму	0,000800 г
Масло вазелінове	0,000045 г
Віск бджолиний	0,000040 г
Маса оболонки	0,100000 г

Отримання таблеток методом вологої грануляції є складним та часомістким процесом. Після подрібнення і просіювання компонентів таблетки-ядра, їх суху суміш змішують до отримання однорідної суміші. Далі цю суміш зволожують 5% розчином желатину і отриману масу гранулюють у грануляторах. Вологі гранули висушують за допомогою сушарок

різноманітних конструкцій, а сухі гранули знову гранулюють або калібрують до визначених розмірів. Отриманий гранулят обпудрюють у змішувачі сумішшю тальку і кальцію стеаратом. Опудрені гранули пресують на таблетковій машині і знепилюють.

Одночасно готують незабарвлену і забарвлену суспензію дражованого покриття наведеного складу. Основним призначенням цих оболонок є захист таблеток-ядер амітриптиліну від механічної дії (ударів, стирання тощо), впливу зовнішніх чинників і поліпшення зовнішнього вигляду таблеток.

Для приготування суспензії у воді розчиняють ПВП і на отриманому розчині готують 70 %-вий цукровий сироп, що є дисперсійним середовищем суспензії. Після охолодження до 60 °С у сироп вносять решту компонентів. У воді молекули пластифікатора ПВП, приєднуючись одна до одної, утворюють просторову сітку. Молекули цукру, розчинені у воді, опиняються в чарунках сітки. У процесі сушіння таблеток, що покриваються, вода, яка знаходиться в окремих чарунках сітки, видаляється. Цукор, що там залишився, кристалізуючись, не має можливості з'єднуватися в агломерати. При цьому утворюються дрібнодисперсні кристали, які менш крихкі і більш пластичні.

Кремнію діоксид, що застосовується в суспензії, є її стабілізатором. Механізм стабілізації полягає в тому, що на поверхні частинок аеросилу є силанолові групи, які за допомогою водневих містків із водою утворюють гель. Гель, що утворився, перешкоджає седиментації завислих частинок. Магній карбонат основний — наповнювач і речовина, що регулює вологопоглинання покриттям. Тальк сприяє рівномірному розподілу структурних елементів в оболонці завдяки своїм змащувальним і ковзним властивостям. Титан діоксид — пігмент, що підвищує покривність оболонки.

Виділяють 3 стадії суспензійного методу дражування таблеток [34, 35]:

1. Нанесення на таблетки покриття із незабарвленої суспензії.
2. Нанесення на таблетки покриття із забарвленої суспензії або забарвленого сиропу.

3. Глянсування таблеток.

Утворення дражованих оболонки здійснюється в дражувальних котлах (або обдукторах), які можуть мати кулясту, еліпсоїдну або циліндричну форму з двома усіченими конусами з боків. В котлах такого типу створюються оптимальні обертальні рухи таблеток, які прискорюють і поліпшують умови нанесення дражованої оболонки.

Технологічний режим дражування такий: у дражувальний котел завантажують попередньо знепилені таблетки-ядра. Вмикають привід котла і на таблетки, що обертаються, подають 2-2,5 % суспензії (від кількості таблеток у котлі) методом поливання або ж розбризкування за допомогою форсунок. Таблеткам дають «розкачатися» протягом 4-5 хв, після чого їх висушують теплим повітрям (40-45 °С) упродовж 3-4 хв. Операції подавання суспензії, обкачування і сушіння повторюють багаторазово, до отримання певної маси таблеток. Потім на таблетки наносять покриття із суспензії або сиропу з додаванням барвників.

Останньою стадією процесу дражування є стадія глянсування, тобто надання таблеткам блиску, приємного товарного вигляду. Її можна здійснювати двома способами.

Застосовуючи перший спосіб, готують глянсувальну мастику такого складу: воску бджолиного – 45 %, масла вазелінового – 45 %, тальку – 10 %. Глянсувальну мастику в кількості 0,05-0,06 % наносять на теплі таблетки, що обертаються, і дають можливість їм вільно обертатися 30-40 хв. Потім таблетки обсипають невеликою кількістю тальку для прискорення одержання глянцею. Застосовуючи другий спосіб, покриті оболонкою таблетки вивантажують з котла і поміщають у спеціальний котел, стінки якого вкриті воском. Вмикають обертання котла на 1,5-2 год і таким чином отримують глянець.

Слід зазначити, що виробництво таблеток амітриптиліну за наведеною технологією має значні недоліки. По-перше, це використання 15 різних допоміжних речовин; по-друге, загальний час виробництва таких таблеток

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 дипломна робота присвячена вивченню можливості одержання таблеток амітриптиліну методом прямого пресування.

Для прямого пресування сипких матеріалів в останній час широко використовують модифіковану лактозу і комбіновані допоміжні речовини на основі лактози, мікрокристалічну целюлозу (МКЦ), маніт гранульований, кальцій карбонат основний з сорбітом та інші.

В процесі виконання експериментальних досліджень з розробки таблеток амітриптиліну слід було вирішити наступні задачі:

- Скласти модельні зразки з різними допоміжними речовинами і вивчити технологічні властивості мас для таблетування.
- Одержати з визначених складів таблетки і вивчити їх якісні характеристики.
- Визначити оптимальну вологість маси для таблетування.
- Визначити склад, розробити технологію і скласти технологічну схему виробництва таблеток з амітриптиліном.

3.2. Вивчення технологічних властивостей модельних зразків і обґрунтування складу таблеток

З літературних джерел відомо, що амітриптилін не володіє потрібними технологічними властивостями для одержання таблеток прямим пресуванням, тому для одержання таблеток слід використовувати сучасні

ефективні допоміжні речовини.

Для досліджень з розробки складу таблеток амітриптиліну по 25 мг прямим пресуванням і на підставі літературних даних нами були обрані лактоза моногідрат 80, МКЦ 102, комбінована допоміжна речовина під торговою назвою «Лудипрес» у вигляді грануляту. 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 [42].

Кількість діючої речовини (25 мг) в кожному складі була незмінною, а кількість допоміжних речовин за даними літератури повинна складати приблизно 80-90% від маси таблетки. Співвідношення компонентів модельних зразків наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Співвідношення компонентів модельних зразків на одну таблетку

	Найменування інгредієнтів	Склад 1		Склад 2		Склад 3	
		г	%	г	%	г	%
1.	Амітриптилін	0,025	12,5	0,025	12,5	0,025	12,5
2.	Лактоза моногідрат 80	0,175	87,5	-	-	-	-
3.	МКЦ 102	-	-	0,175	87,5	-	-
4.	Лудипрес	-	-	-	-	0,175	87,5
	Разом	0,20	100,0	0,20	100,0	0,20	100,0

Сухі компоненти наведених складів змішували до однорідного стану 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 3.2.

Таблиця 3.2

Результати вивчення визначених показників

Склад	Плинність маси, (г/с)	Кут природного укусу, град	Показники якості таблеток	
			Стійкість до роздавлювання, Н	Розпадання, хв.
Склад 1	6,8 ± 1,2	36 ± 5,0	41 ± 3,4	12,1 ± 1,9
Склад 2	3,9 ± 0,8	38 ± 4,0	85 ± 4,1	15,3 ± 1,1
Склад 3	12,1 ± 0,7	28 ± 1,0	70 ± 2,6	4,6 ± 0,5

Остаточні висновки проводили виходячи з п'яти повторних вимірювань.

Як показали результати досліджень склад 1 виявив низьку плинність, незначну стійкість до роздавлювання, значний час розпадання таблетки. Крім того, для одержання таблетки потрібна була більш висока сила пресування, ніж для інших складів та спостерігалось значне відхилення у масі. Зі складів, що вивчалися, цей зразок показав найгірші результати.

Склад 2 володів низькою плинністю, але добре пресувався. Таблетки, отримані з цього складу, були занадто міцні і мали незадовільне розпадання.

Склад 3, що містить лудипрес, показав високий показник плинності при достатньо добрій пресуємості. Одержані таблетки виявляли задовільні показники, що досліджувались. 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 [47], які на підставі проведених дослідів рекомендували одержувати таблетки амітриптиліну прямим пресуванням середньою масою 0,15 г, використовуючи лудипрес в кількості 81-84% 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 [46].

Тому наші подальші дослідження 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 3.3.

Таблиця 3.3

Співвідношення компонентів модельних зразків на одну таблетку

Найменування інгредієнтів	Зразок 1		Зразок 2		Зразок 3		Зразок 4	
	г	%	г	%	г	%	г	%
Амітриптилін	0,025	16,67	0,025	16,67	0,025	16,67	0,025	16,67
Лудипрес	0,1242	82,83	0,1241	82,73	0,1240	82,68	0,1289	82,63
Магній стеарат	0,0008	0,500	0,0009	0,600	0,001	0,650	0,0011	0,700
Разом	0,150	100,0	0,150	100,0	0,150	100,0	0,155	100,0

Сухі компоненти наведених складів змішували до однорідного стану 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 3.4.

Таблиця 3.4

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	98 ± 0,9	9,3 ± 0,7
Зразок 2	13,7 ± 0,7	28 ± 1,2	93 ± 2,1	7,2 ± 0,9
Зразок 3	12,1 ± 0,4	27 ± 1,5	89 ± 1,5	3,5 ± 0,5
Зразок 4	11,7 ± 0,3	26 ± 1,1	79 ± 2,3	5,12 ± 0,6

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, але і до збільшення часу розпадання. Збільшення кількості магній стеарату (зразок

4) уповільнює швидкість розпадання таблеток, що пояснюється його гідрофобною природою.

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.

Отримані результати дозволили визначити остаточний склад (таблиця 3.5), таблетки з якого задовольняли усім показникам, що вивчалися.

Таблиця 3.5

Компоненти складу в їх співвідношення на одну таблетку

№ п/п	Найменування інгредієнтів	Кількість інгредієнтів	
		г	%
1.	Амітриптилін	0,025	16,67
2.	Лудипрес	0,124	82,67
3.	Магній стеарат	0,001	0,66
	Разом	0,150	100,00

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

3.3. Технологія виробництва таблеток амітриптиліну прямим пресуванням

Для виготовлення таблеток амітриптилін і магній стеарат просіюють і ретельно змішують з гранулятом лудипресу у змішувальному апараті. Однорідну масу для таблетування пресували на однопуансоному пресі типу НТМ виробництва Маріупольського заводу технологічного обладнання.

Схема технологічного процесу промислового виробництва таблеток амітриптиліну прямим пресуванням наведена на рисунку 3.1.

Процес 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.

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 амітриптилін 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 вісі 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, властивим лопатевим змішувачів, не утворює «мертвих» зон, додатково не подрібнює кристалічні речовини і швидко перемішує суміш до однорідного стану.

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.

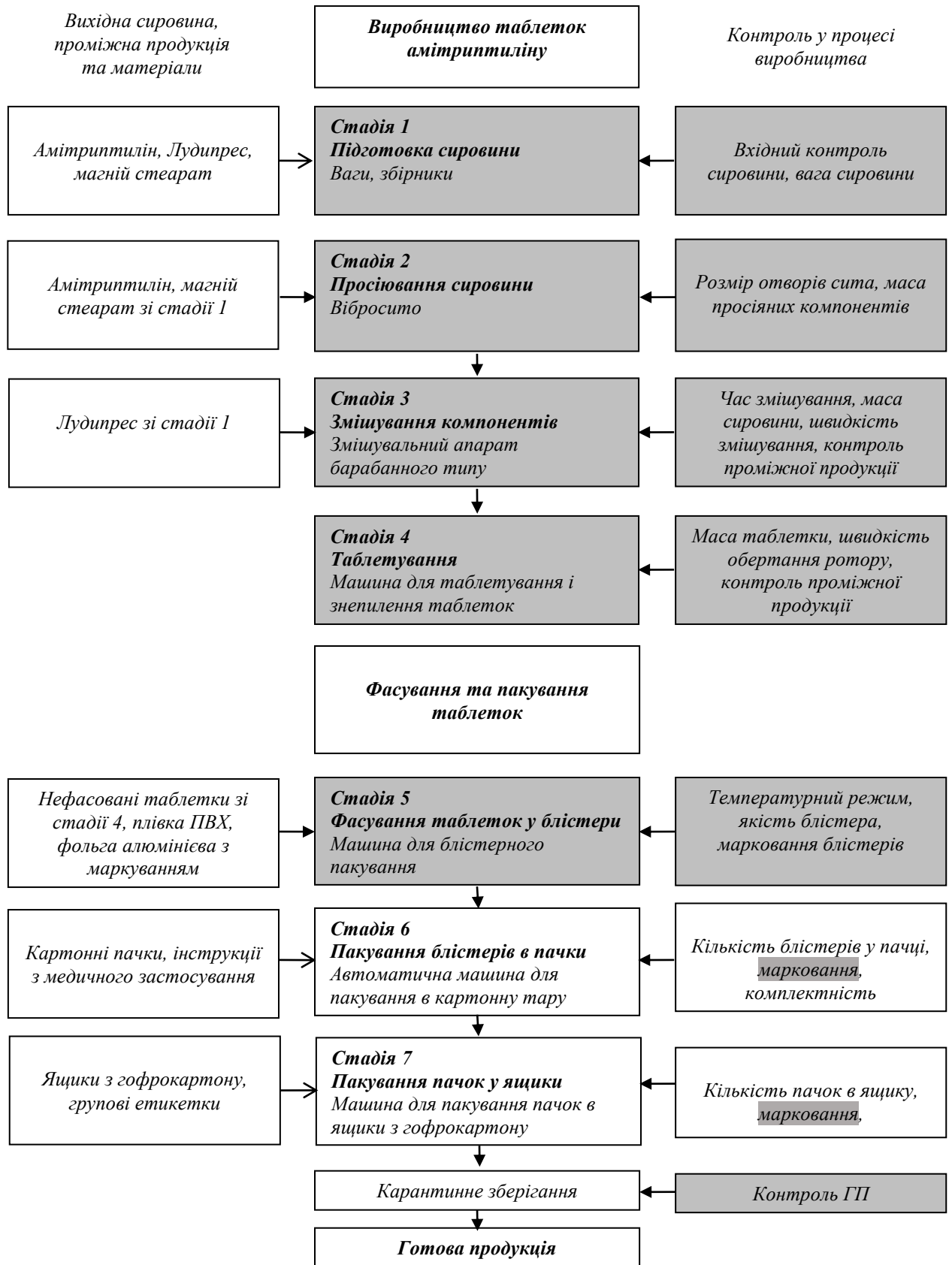


Рисунок 3.1. Технологічна схема промислового виробництва таблеток амітриптиліну прямим пресуванням.

Знепилені таблетки збирають у збірники з поліетилену і відправляють на стадії фасування, пакування і маркування продукції. Якісні таблетки розфасовують по 10 штук в контурно-чарункове 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.

3.4. Дослідження якості одержаних таблеток

Якість напрацьованих таблеток оцінювали по наступним параметрам згідно ДФУ [6]: опис, середня маса таблеток, стійкість до роздавлювання, стиранність, розпадання.

Показники якості таблеток наступні:

➤ Опис: таблетки білого або майже білого кольору, з плоскою та гладкою поверхністю, плоскоциліндричної форми, з рисою по діаметру та фаскою, діаметр таблетки $(8,0 \pm 0,2)$ мм. За зовнішнім виглядом відповідають вимогам ДФУ.

➤ Середня маса таблеток: 0,15 г, відхилення від середньої маси не перевищує $\pm 5\%$ (ДФУ).

➤ Однорідність маси: маса не більше двох таблеток відхиляється від середньої маси на величину, яка не перевищує $\pm 7,5\%$ для таблеток масою 150 мг (ДФУ).

➤ Стійкість до роздавлювання: 92 Н (ДФУ).

➤ Стиранність: 0,2% (ДФУ).

➤ Розпадання: Таблетки розпадаються за 3 хвилини (ДФУ).

Одержані результати досліджень дозволяють зробити висновок, що розроблені таблетки амітриптиліну 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 дипломної роботи були аналізовані технології виготовлення таблеток, визначені їх переваги і недоліки. Проведений аналіз літературних джерел і узагальнені дані про використання допоміжних речовин високої функціональності. Проведені дослідження ринку антидепресантів.

2. Проведено теоретичне обґрунтування можливості одержання таблеток амітриптиліну 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 амітриптиліну 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.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Безрукавий Є. А. Розробка промислової технології таблеток кардіопротекторної дії на основі пастернаку посівного трави екстракту густого. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2023. Т. 16, № 1(41). С. 33-39
2. Beley S. Ya., Hroshovyi T. A., Beley N. M. Investigation of the pharmaceutical factors influence on technological properties of the compression mixture and some quality indicators of tablets based on *Malva Sylvestris L.* and *Plantago lanceolata L.* dry extracts. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 4. С. 41-49.
3. Немченко А. С., Куриленко Ю. Є. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 2. С. 77-81.
4. Алексеев К.В. Технологические аспекты производства современных твердых лекарственных форм. Производство лекарств по GMP. *Медицинский бизнес*. 2015. С. 165-176.
5. Воскобойникова И.В. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса. *Хим.-фарм. журн.* 2012. Т. 39. С. 22-28.
6. 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.
7. Державний формуляр лікарських засобів. Вип. 6, (електронний варіант). МОЗ України, Центральний формулярний комітет МОЗ України, Державний експертний центр МОЗ України, 2016.

8. 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.

9. Дитковская А.Г. Создание таблеток триметазида методом прямого прессования. *Фармация*. 2017. № 3. С. 22-24.

10. Довідник лікарських засобів. Вип. 8, (електронний варіант). МОЗ України, Державний експертний центр МОЗ України, 2016.

11. 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.

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

13. Емшанова С.В. и др. Получение таблеток с пролонгированным высвобождением активного вещества методом прямого прессования. *Хим.-фарм. журн.* 2012. Т. 40, № 8. С. 41-44.

14. 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.

15. Зуев А.П. Разработка состава и технологии таблеток карведилола. *Хим.-фарм. журн.* 2013. Т. 37, №11. С. 29-33.

16. 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.

17. 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.

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

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

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

21. Кузнецов А.В. Разработка метода оптимизации выбора вспомогательных веществ при таблетировании прямым прессованием. *Фармация*. 2012. № 2. С. 21-23.

22. Левашова И.Г. Надлежащие практики в фармации: Учебник / И.Г. Левашова, А.Н. Мурашко, Ю.В. Подпужников. К. : МОРИОН, 2006. 256 с.

23. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. / [Н.А. Ляпунов, В.А. Загорий, В.П. Георгиевский и др.]. К. : МОРИОН, 1999. – 896 с.

24. Настанова 42-01-2003. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація. – К.: МОРИОН, 2003. – 58 с.

25. Настанова 42-3.4:2004. Настанова з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів. К.: МОЗ України, 2004. – 27 с.

26. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Лікарські засоби. Належна виробнича практика.

27. Нормативна документація у виробництві лікарських засобів. Навчальний посібник / Є.В. Гладух, О.О. Ляпунова, І.В. Сайко та ін. Х. : НФаУ, 2012. 129 с.

28. 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.

29. Передерий В.Г., Ткач С.М., Марусанич Б.Н. Диспепсия как

самостоятельный диагноз и неспецифический синдром. Луганск: ОАО «ЛОТ», 2006. 340 с.

30. Промислове виробництво твердих лікарських форм. Метод. реком. до лабораторних занять / Є.В. Гладух, А.А. Січкач, О.О. Ляпунова та ін. Х. : НФаУ, 2012. 78 с.

31. Сизяков С.А., Алексеев К.В., Сульдин А.С. Современные вспомогательные вещества в технологии прямого прессования. *Фармация*. 2008. № 4. С. 52-56.

32. 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.

33. Технология и стандартизация лекарств: сб. науч. трудов / ГНЦЛС; [отв. ред В.П.Георгиевского, Ф.А.Коньва]. Х.: ООО «Рирег», 2000. 784с.

34. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. 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.

35. 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.

36. 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.

37. Шептулин А.А. Диагностика и лечение нарушений моторики желудочно-кишечного тракта. *РМЖ*. 2007. Т. 5, № 22. С. 25-36.

38. Buhler V. Kollidon. Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry / V. Buhler. BASF, Germany. 2011. P. 301.

39. De Caestecker J. Prokinetics and reflux: a promise unfulfilled. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. № 14 (1). P. 5-7.

40. E. Hines. Restocking the Excipient Superstore. – www.pharmaquality.com/excipient.html (accessed on 16 January 2013).
41. European Pharmacopoeia. 7th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2010. Vol. 2. 3309 p.
42. Felle I., Whiteside R., Vollmer R. Alternatives for Lactose. *News technical, JRS Pharma*. 2007. № 4 (1). P. 15-17.
43. Generic Drug Formulations / Volker Buhler // BASF Fine Chemicals. 1998.
44. Kolter K. Development of tablet formulations using Ludipress as a direct compression excipient. *Excipients & Actives for Pharma*. 2014. №. 1. P. 12-13.
45. 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.
46. Steinberg M., Blecher L, Mercill A. From Inactive Ingredients to Pharmaceutical Excipients. *Pharm. Technol*. 2013. Vol. 25, № 7. P. 62-64.
47. <http://www.pharma-ingredients.basf.com>. Ludipress® and Ludipress LCE. The quickest route to direct tableting.
48. Satish K. Nachaegarl, Arvind K. Bansal. Coprocessed Exclpients for Solid Dosage Forms. *Pharm. Technol*. 2014. P. 52-64.

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК ВИЩОЇ ОСВІТИ УКРАЇНИ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
NATIONAL ACADEMY OF HIGHER EDUCATION SCIENCES OF UKRAINE
DEPARTMENT OF TECHNOLOGIES OF PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

Х МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
«СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ТЕХНОЛОГІЇ»

присвячена 60-річчю з дня народження
доктора фармацевтичних наук,
професора Гладуха Євгенія Володимировича

X INTERNATIONAL SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE
«MODERN ACHIEVEMENTS OF PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY»

dedicated to the 60th anniversary of the birth of
Doctor of Pharmaceutical Sciences,
Professor Gladukh Ievgenii Volodymyrovych

ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ
COLLECTION OF SCIENTIFIC WORKS

ХАРКІВ
KHARKIV
2023

УДК: 615.1

© НФаУ, 2023

Редакційна колегія:

проф. Котвіцька А.А., проф. Владимірова І.М., проф. Кухтенко О.С.,
доц. Солдатов Д.П.

Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали X міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю з дня народж. д-ра фармацевт. наук, проф. Гладуха Євгенія Володимировича, м. Харків, 10-11 трав. 2023 р. – Харків : НФаУ, 2023. – 292 с.

Modern achievements of pharmaceutical technology : Collection of X International Scientific-Practical Conference, dedicated to the 60th anniversary of the birth of Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor Gladukh Ievgenii Volodymyrovych, Kharkiv, May 10-11, 2023. – Kharkiv : NUPh, 2023. – 292 p.

Збірник містить матеріали X Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича (10-11 травня 2023, м. Харків).

Розглянуто теоретичні та практичні аспекти розробки, виробництва, перспективи створення, контролю якості, стандартизації та реалізації лікарських засобів природного, синтетичного та біотехнологічного походження на сучасному етапі у промислових умовах та екстемпоральних лікарських засобів, питання підготовки здобувачів вищої освіти за освітніми програмами «Фармація», «Технології фармацевтичних препаратів», «Біотехнологія», «Промислова біотехнологія», «Фармацевтична біотехнологія» тощо.

Для широкого кола науковців, співробітників фармацевтичних та біотехнологічних підприємств, науково-дослідних установ, фармацевтичних фірм, науково-педагогічних працівників закладів вищої освіти.

Collection contains materials of the X International Scientific-Practical Internet-Conference «Modern achievements of pharmaceutical technology» dedicated to the 60th anniversary of the birth of Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor Gladukh Ievgenii Volodymyrovych (May 10-11, 2023, Kharkiv).

Theoretical and practical aspects of development, production, prospects of creation, quality control, standardization and realization of medicines of natural, synthetic and biotechnological origin at the present stage in industrial conditions and extemporaneous medicines, questions of preparation of applicants for higher education on educational programs "Pharmacy", "Technologies of pharmaceuticals", "Biotechnology", "Industrial biotechnology" and "Pharmaceutical biotechnology", etc are considered.

For a wide range of scientists, employees of pharmaceutical and biotechnological enterprises, research institutions, pharmaceutical companies, teachers of higher education institutions.

Редколегія не завжди поділяє погляди авторів статей.

Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за підбір, точність наведених фактів, цитат, отриманих даних, висновків, власних імен та інших відомостей.

Матеріали подаються мовою оригіналу.

«Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (10-11 травня 2023 р., м. Харків)

УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ

Осіпова В. М., Безрукавий Є. А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. В Україні набуває все більшої актуальності проблема психічного здоров'я населення, зокрема з приводу політичної, економічної та екологічної ситуації. Багато людей мають постійну нервову напругу та не можуть самостійно подолати хронічний стрес або депресію, тому призначається багато лікарських препаратів для лікування таких станів.

Хоча на ринку представлено широкий спектр антидепресантів, більшість з них імпортного виробництва, тому потрібно створити нові ефективні вітчизняні препарати та удосконалити склад та технології препаратів, що вже використовуються. Також необхідно створювати нові удосконалені методи контролю якості лікарських засобів.

Виробництво таблеток амітриптиліну в Україні за технологією вологого гранулювання з дражованою оболонкою є трудомістким та тривалим процесом, який має багато недоліків, таких як використання великої кількості допоміжних речовин та тривалого часу виробництва, оскільки кількість стадій виробництва значна і це вимагає споживання значної кількості ресурсів та підвищує собівартість продукту.

Ці недоліки приводять до того, що вчені з різних країн шукають більш сучасні методи виготовлення таблеток, зокрема, застосування технології прямого пресування з використанням допоміжних речовин високої ефективності. Цей напрям є актуальним, але потребує додаткових досліджень.

Отже, покращення технології виробництва таблеток амітриптиліну та використання таких підходів у виробництві інших препаратів може привести до зниження вартості, скорочення часу виробництва та поліпшення якості ліків. Це, в свою чергу, може позитивно вплинути на здоров'я населення, зменшити негативний вплив стресу та депресії на людей, а також сприяти розвитку вітчизняного фармацевтичного ринку.

Мета дослідження. Теоретичне та експериментальне обґрунтування можливості створення таблеток амітриптиліну методом прямого пресування в порівнянні зі звичайно використовуваною технологією вологого гранулювання та покриття дражованою оболонкою. Встановлення можливості виробництва таблеток амітриптиліну шляхом прямого пресування та використання такого підходу у виробництві інших лікарських засобів.

Методи дослідження. Дослідження проводили використовуючи загальноприйняті методи дослідження відповідно до ДФУ.

Для розробки складу таблеток амітриптиліну, використовували метод прямого пресування та вибрали допоміжні речовини на основі літературних даних. Ці речовини включали лактозу моногідрат марки 80, МКЦ 102 та комбіновану допоміжну речовину Лудипрес у формі грануляту, яка складається з лактози моногідрату (93%) та двох полімерів - Колідону 30 та Колідону CL. Така комбінація речовин має корисні властивості трьох допоміжних речовин. Далі ми виготовили модельні зразки, використовуючи названі допоміжні

«Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (10-11 травня 2023 р., м. Харків)

речовини, та провели дослідження фармако-технологічних властивостей таблеткових мас.

Основні результати. Технологія одержання таблеток методом вологої грануляції достатньо трудомістка і тривала за часом. Після подрібнення і просіювання компонентів таблетки-ядра, їх змішують в сухому стані до однорідної суміші. Цю суміш зволожують 5 % розчином желатину і одержану масу гранулюють у грануляторах. Вологі гранули висушують за допомогою сушарок різноманітних конструкцій, а сухі гранули знову гранулюють або калібрують до визначених розмірів. Отриманий гранулят обпудрюють у змішувачі сумішшю тальку і кальцію стеаратом. Опудрені гранули пресують на таблетковій машині і знепильють.

Тим часом, готують незабарвлену і забарвлену суспензію дражованого покриття наведеного складу. Основним призначенням цих оболонки є захист таблеток-ядер амітриптиліну від механічної дії (ударів, стирання тощо), впливу зовнішніх чинників і поліпшення зовнішнього вигляду таблеток.

Слід зазначити, що виробництво таблеток амітриптиліну за наведеною технологією має значні недоліки. По-перше, це використання 15 різних допоміжних речовин; по-друге, загальний час виробництва таких таблеток 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.

Для проведення досліджень і отримання таблеток методом прямого пресування сухі компоненти змішували до однорідного стану і вивчали основні технологічні властивості одержаних мас для таблетування та якісні характеристики таблеток, що були отримані з них.

За результатами експериментальних дослідів встановлено, що використання лудипресу і магнію стеарату дозволяє швидко і легко утворювати однорідну суміш з активним інгредієнтом та безпосередньо отримувати високоякісні таблетки методом прямого пресування. Визначено, що оптимальна залишкова вологість таблеткової маси для отримання якісних таблеток, складає 2,0-2,5%. У процесі науково-дослідної роботи визначений остаточний склад, одержані модельні таблетки і вивчені їх якісні характеристики. Встановлено, що розроблені таблетки амітриптиліну за всіма показниками якості відповідають вимогам ДФУ. Була розроблена технологія таблеток амітриптиліну по 25 мг та складена технологічна схема їх промислового виробництва, запропоновано оптимальне обладнання для здійснення технологічного процесу в промислових умовах та визначені основні параметри контролю в процесі виробництва.

Висновки. Таким чином, розроблені таблетки амітриптиліну за всіма показниками якості відповідають вимогам ДФУ і після додаткових біофармацевтичних випробувань можуть бути рекомендовані для впровадження у промислове виробництво на вітчизняних фармацевтичних підприємствах.

«Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (10-11 травня 2023 р., м. Харків)

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ Галесова Є. С., Сайко І. В.	29
ВПЛИВ AUNPS І НАНОКОМПОЗИТИВ D-РАА(РЕ)/AUNPS НА ЖИТТЄЗДАТНІСТЬ КЛІТИН ПРИДАТКІВ СІМ'ЯНИКІВ У МИШЕЙ Среденко А.С., Калейнікова О.М., Виноградова-Анік О.О., Блашків Т.В., Карвацький І.М.	33
ПОРІВНЯННЯ РЕОЛОГІЧНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ: УМОВИ CSR ТА CSS Кухтенко Г. П., Кухтенко О.С.	35
РОЗРОБКА ТА ВИРОБНИЦТВО М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ БІФОНАЗОЛУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ДЕРМАТОЛОГІЇ Гавренко Т. В., Безрукавий Є. А.	36
УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ Осипова В. М., Безрукавий Є. А.	37
ПРОТИМІКРОБНА ДІЯ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЯ ЩОДО ГРАМНЕГАТИВНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ Андрєєва І. Д., Осолодченко Т. П., Рябова І. С.	39
ПОТЕНЦІАЛ НІЗИНУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У КОМПОЗИЦІЯХ З ПРОТИМІКРОБНОЮ ДІЄЮ Осолодченко Т. П., Андрєєва І. Д., Завада Н. П.	40
РОЗРОБКА ТА РЕАЛІЗАЦІЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ Кобаль І.В.	41
РОЗРОБКА КРЕМУ НА ОСНОВІ ОЛІЇ САЙЛОРУ КРАСИЛЬНОГО Коваль В.М., Гуцол В.В., Гордзівська Н.А., Тозюк О.Ю.	44
ВИБІР СКЛАДУ ОСНОВИ ДЛЯ ПЕСАРІЇВ, ЩО ПРИЗНАЧЕНІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНІТА Ляпунова О.О., Середенко Д.Р.	45
ОРГАНІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА СПРЕЮ ЛОРЕКТ НА АТ «ФАРМАК» м. КИЇВ Ляпунова О.О., Тютюнник В.В.	48
ОРГАНІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВО ТАБЛЕТОК З КИШКОВОРІЗЧИННОЮ ОБОЛОНКОЮ ЕНЗИСТАЛ Ляпунова О.О., Еременко Б.В.	50
РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ – ТАБЛЕТОК, ВКРИТИХ ОБОЛОНКОЮ НА ОСНОВІ АФІ СИМВАСТАТИНУ Грищенко В. Д.	52
ВИЗНАЧЕННЯ РЕЖИМУ ФАСУВАННЯ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ ІЗ САЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ Дурихіна В.В., Ізмайлова Д.Т., Кухтенко О.С.	53
ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ГЛІЦЕРИНУ ТРИНІТРАТУ (GLYCERYL TRINITRATE) Могильна Т.Ю., Кухтенко О.С.	55

Національний фармацевтичний університет

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

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних
препаратів

Олександр КУХТЕНКО
«01» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Віолетти ОСИПОВОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Удосконалення технології виробництва таблеток для лікування депресивних розладів»
керівник кваліфікаційної роботи: Євген БЕЗРУКАВИЙ, к.фарм.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «06» березня 2023 року № 59
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: на підставі фармако-технологічних досліджень обґрунтувати оптимальний склад таблеток з амітриптиліном для лікування депресивних розладів
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): рисуноків - 7, таблиць - 8

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Євген БЕЗРУКАВИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	01.09.2022	01.09.2022
2	Євген БЕЗРУКАВИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	01.09.2022	01.09.2022
3	Євген БЕЗРУКАВИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	01.09.2022	01.09.2022

7. Дата видачі завдання: «01» вересня 2022 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

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

Здобувач вищої освіти _____

Віолетта ОСИПОВА

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Євген БЕЗРУКАВИЙ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 59
по Національному фармацевтичному університету
від 06 березня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної 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.	Осипова Віолетта Максимівна	Удосконалення технології виробництва таблеток для лікування депресивних розладів	Improvement of technology for the production of tablets for the treatment of depressive disorders	доц. Безрукавий Є. А.	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

№ 112837 від « 1 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Осипової Віолетти Максимівни, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Удосконалення технології виробництва таблеток для лікування депресивних розладів / Improvement of technology for the production of tablets for the treatment of depressive disorders», 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

2%

9%

ВІДГУК

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

Віолетти ОСИПОВОЇ

**на тему: «Удосконалення технології виробництва таблеток для лікування
депресивних розладів»**

Актуальність теми. Мета цієї роботи полягає у теоретичному та експериментальному обґрунтуванні можливості виготовлення таблеток амітриптиліну методом прямого пресування. Використання методу прямого пресування має велику кількість переваг, оскільки він дозволяє досягти високої продуктивності праці, скоротити технологічний цикл шляхом усунення багатьох операцій та етапів, виключити використання додаткового обладнання, зменшити потребу в виробничих площах, а також знизити витрати енергії та праці, що веде до зниження вартості виготовлення таблеток. Таким чином, мета цієї роботи є актуальною.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Здобувачкою проведено аналіз даних наукової літератури щодо сучасних допоміжних речовин, які використовуються у світовій фармацевтичній практиці та досліджено сучасний стан їх використання в Україні для одержання таблеток методом прямого пресування. Під час проведення експериментальних досліджень, спрямованих на обґрунтування складу таблеток з амітриптиліном, було здійснено аналіз впливу типу допоміжних речовин та їх концентрації на фармако-технологічні та якісні характеристики таблеток.

Оцінка роботи. Робота виконана на високому теоретичному та експериментальному рівні із використанням сучасним методів досліджень.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Здобувачка виконала достатній обсяг експериментальних досліджень та продемонструвала вміння аналізувати й узагальнювати отримані дані з літературних джерел та експериментальних результатів. Успішно підтвердила взаємозв'язок теоретичних припущень з практичними даними. Випускна кваліфікаційна робота рекомендована для захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету, а здобувачка заслуговує на високу позитивну оцінку.

Науковий керівник

Євген БЕЗРУКАВИЙ

«14» квітня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Віолетти ОСИПОВОЇ

на тему: «Удосконалення технології виробництва таблеток для лікування
депресивних розладів»

Актуальність теми. У даній випускній кваліфікаційній роботі об'єктом дослідження є таблетки амітриптиліну, які українські виробники зазвичай отримують за допомогою технології вологого гранулювання. Однак, в деяких країнах Європи ці таблетки виготовляють методом прямого пресування, використовуючи високоефективні допоміжні речовини. Виробництво таблеток амітриптиліну методом прямого пресування дозволяє скоротити час технологічного циклу шляхом усунення деяких технологічних етапів процесу виготовлення, зменшити негативний вплив вологи та підвищеної температури на активний фармацевтичний інгредієнт, зменшити кількість виробничого персоналу, задіяного при виробництві даного лікарського засобу, скоротити потребу у виробничих площах фармацевтичного підприємства та зменшити кількість одиниць виробничого обладнання а також покращити якість готової продукції. Тому тема кваліфікаційної роботи є актуальною та має високе практичне значення для виробників лікарських засобів у формі таблеток в Україні.

Теоретичний рівень роботи. Випускна кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному та практичному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження при розробці складу таблеток. Враховуючи дані літературних джерел, здобувачкою обґрунтовано доцільність удосконалення виробництва таблеток з використанням сучасних високоефективних допоміжних речовин.

Пропозиції автора по темі дослідження. Здобувачем вищої освіти запропоновано склад таблеток з амітриптиліном, які пропонується отримувати методом прямого пресування.

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

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

Загальний висновок і оцінка роботи. Випускна кваліфікаційна робота Віолетти ОСИПОВОЇ виконана на високому теоретичному та експериментальному рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням і може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Рецензент _____ доц. В'ячеслав ШЕВЧЕНКО

«19» квітня 2023 р.

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

**Витяг з протоколу
засідання кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ
№ 10 від 24 квітня 2023 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. Ніколай-чук Н. О., доц. Сайко І. В., доц. Січкара А. А., доц. Солдатов Д. П., доц. Трутаєв С. І.

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 для лікування депресивних розладів»

здобувача вищої освіти випускного курсу Фс18(5,0д)-02 групи НФаУ 2023 року випуску

Віолетти ОСИПОВОЇ

(ім'я, прізвище)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., доц. Євген БЕЗРУКАВИЙ

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

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу Фс18(5,0д)-02 групи Віолетти ОСИПОВОЇ

(ім'я, прізвище)

на тему: «Удосконалення технології виробництва таблеток для лікування депресивних розладів»

Голова

завідувач кафедри,
д. фарм. н., проф.

_____ (підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доц.

_____ (підпис)

Антоніна СІЧКАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувачка вищої освіти Віолетта ОСИПОВА 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 для лікування депресивних розладів»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Віолетта ОСИПОВА 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 в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Євген БЕЗРУКАВИЙ

«14» квітня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувач кафедри
Технологій фармацевтичних препаратів

_____ Олександр КУХТЕНКО

«24» квітня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«12» червня 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Лена ДАВТЯН /