

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра аптечної технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ
БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО АНАЛЬГЕТИКА»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс18(5,0д)-04
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Анна ВАРУША

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної
технології ліків, к.фарм.н., доцент Михайло МАРЧЕНКО

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової фармації, к.фарм.н., доцент
Євген БЕЗРУКАВИЙ

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена розробці складу та технології багатокомпонентного анальгетика. Робота містить вступ, огляд літератури, експериментальна частина, висновки, перелік використаних джерел, додатки, викладена на 56 сторінках. Робота ілюстрована 9 таблицями, 12 рисунками, список літератури містить 50 джерела літератури.

Ключові слова: анальгетик, парацетамол, метамізол, кофеїн, кодеїну фосфат і фенобарбітал.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the development of the composition and technology of a multicomponent analgesic. The work contains an introduction, a literature review, an experimental part, conclusions, a list of used sources, appendices, laid out on 56 pages. The work is illustrated with 9 tables, 12 figures. The list of references contains 50 sources of literature.

Key words: analgesic, paracetamol, metamizol, caffeine, codeine phosphate and phenobarbital.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	9
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ В ОБЛАСТІ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	9
1.1 Перспективи створення багатокомпонентних анальгетиків та їх застосування.....	9
1.2 Сучасні способи оптимізації технологічного процесу таблетування.....	15
1.2.1 Теоретичні аспекти таблетування	15
1.2.2 Технологічні та фізико-хімічні властивості вихідних компонентів, їх роль у таблетуванні	18
1.2.3 Способи таблетування лікарських речовин	21
1.3 Аспекти виробництва багатокомпонентних таблетованих лікарських форм протизапальної дії	23
1.3.1 Чинники, що впливають на якість таблеток	23
1.3.2 Валідація технологічного процесу	26
Висновки до розділу 1	31
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	32
2.1 Об'єкти досліджень	32
2.2 Методи дослідження.....	33
2.2.1 Технологічні методи.....	33
2.2.2 Фізико-хімічні методи.....	36
2.3 Методи статистичної обробки даних.....	38
Висновки до розділу 2	39
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ РОЗРОБЛЕНОЇ КОМПОЗИЦІЇ	40
3.1 Визначення технологічних властивостей діючих речовин композиції багатокомпонентного анальгетика на основі ібупрофену	40
3.2 Розробка технологічної схеми виробництва багатокомпонентних таблеток з використанням ібупрофену	42

3.2.1 Вибір основних умов таблетування.....	42
3.2.2 Вибір основних параметрів ведення технологічного процесу отримання таблеток-ядер, що містять ібупрофен	48
3.3 Опис технологічного процесу виробництва таблеток	52
3.4 Технологічні випробування комбінованих таблеток	54
Висновки до розділу 3	55
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	56
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	57

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт

БАР - біологічно активна речовина

ГОСТ - Міждержавний стандарт

ДФУ - Державна фармакопея України

ЛЗ - лікарський засіб

ЛП - лікарський препарат

ЛРС - лікарська рослинна сировина

МОЗ - Міністерство Охорони Здоров'я

НД - нормативна документація

РЛЗ - рослинний лікарський засіб

НФаУ - Національний фармацевтичний університет

ВСТУП

Актуальність теми. Широке поширення різних патологій, що супроводжуються проявами хворобливих відчуттів, що зустрічаються у людей різних вікових груп, обумовлює не ослаблювачу увагу дослідників до створення та вдосконалення лікарських препаратів, спрямованих на усунення больового синдрому. Больові відчуття, що виникають при багатьох формах захворювань інфекційної та неінфекційної природи, можуть мати виражений характер, призводячи зрештою до порушення функцій органів і тканин, що робить необхідним придушення больових відчуттів.

Світовий фармацевтичний ринок ненаркотичних анальгетиків-антипіретиків включає широкий асортимент комбінованих лікарських препаратів. Одним з найбільш популярних ненаркотичним знеболюючим засобом, призначеним для усунення помірно вираженого больового синдрому і гарячкових станів різної етіології, є «Пенталгін» (АТ «Хімфарм»), що містить такі компоненти, як парацетамол, метамізол, кофеїн, кодеїну фосфат і фенобарбітал. Однак останнім часом безпека використання анальгіну викликає сумнів – це обумовлено частотою розвитку ускладнень із боку системи крові. У зв'язку з цим у ряді комплексних анальгетиків почав використовуватися ібупрофен (Ібуклін, Брустан), але наша вітчизняна промисловість комплексних анальгетиків з цим компонентом у вигляді таблеток поки не випускає, хоча, з метою забезпечення безпеки для організму та посилення анальгетичної, жарознижувальної та протизапальної дії, доцільно розробити комбіноване лікарський засіб із включенням до його складу ефективного нестероїдного протизапального компонента - ібупрофену, а також спазмолітика - дротаверину гідрохлориду, залишивши у передбачуваному оновленому складі фенобарбітал, парацетамол та кофеїн.

Для цієї композиції абсолютно необхідна розробка оптимальної лікарської форми та її всебічне докладне вивчення технологічне, попередній фармакологічний скринінг, вибір норм якості та аналітичне забезпечення процесу.

Питання створення такої потужної в технологічному та фармакологічному відносінах композиції стоїть досить гостро і, безсумнівно, актуальне, тим більше що щодо виробничої реалізації оптимальним варіантом лікарської форми є таблетки.

Мета дослідження. Розробка складу та технології таблетування лікарської форми багатокомпонентного анальгетика, що включає ібупрофен, її попередні фармакологічні дослідження, вибір норм якості та валідаційних характеристик технологічного процесу виробництва.

Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити такі **завдання:**

За допомогою комп'ютерного моделювання здійснити прогноз сумісності активних компонентів, на підставі якого відпрацювати склад діючих речовин багатокомпонентного анальгетика.

1. Провести попередні фармакологічні дослідження отриманого складу, у т.ч. порівняльні, з метою виявлення ефективності та безпеки лікарського препарату.

2. Підібрати та обґрунтувати склад допоміжних компонентів для таблеток.

3. Провести аналітичні дослідження розробленої лікарської форми.

4. Розробити оптимальну технологічну схему та валідаційні характеристики виробництва одержаних багатокомпонентних таблеток.

Предмет дослідження. Органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біофармацевтичні.

Об'єкти дослідження. Об'єктом дослідження багатокомпонентний анальгетик на основі ібупрофена, парацетамола, дотаверина гідрохлориду, кофеїна, фенобарбітала та на їх основі розроблені таблетки.

Методи дослідження. Інформаційно-пошукові, інформаційно-аналітичні, органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано технологію, досліджено показники якості розроблених таблеток.

Наукова новизна роботи. Вперше запропоновано та обґрунтовано багатокомпонентний склад для таблетованої лікарської форми перорального

введення. За допомогою комп'ютерного моделювання обґрунтовано та здійснено вибір оптимальних допоміжних речовин, встановлено норми якості для розроблених таблеток. Розроблено методику кількісного аналізу нового комплексного анальгетика на основі ібупрофену методом ВЕРХ з використанням колонки нового типу з монолітним сорбентом, що дозволяє скоротити час аналізу більш ніж удвічі.

Вперше проведено порівняльні фармакологічні дослідження щодо специфічної активності запропонованої композиції: для виявлення оптимального складу встановлено її токсикологічні властивості, виконано визначення протизапальної дії, анальгетичної та жарознижувальної активності.

Розроблено та апробовано оригінальну технологічну схему виробництва таблеток, у тому числі обрано оптимальні умови таблетування, встановлено особливості нанесення плівкового покриття на таблетки-ядра з використанням готової плівкової системи.

Практична значення отриманих результатів. Результати проведених досліджень довели референтну перевагу лікарського препарату таблеток у порівнянні з існуючими препаратами, у тому числі з «Пенталгін», виробництва АТ «Хімфарм» за деякими фармакологічними властивостями та його нижчою токсичністю, а також дозволили зробити висновок про доцільність застосування у медичній практиці.

В результаті проведених досліджень розроблено склад та технологію таблеток багатокomпонентного анальгетика-спазмолітика, що містить ібупрофен, парацетамол, дротаверину гідрохлорид, кофеїн та фенобарбітал.

Обсяг та структура роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 56 сторінках машинописного тексту та складається із вступу, огляду літератури (1 розділ), розділу «Об'єкти та методи дослідження»(2 розділ), експериментальної частини (3 розділ), загальних висновків, списку літератури, додатків. У тексті міститься 9 таблиць, 12 малюнків. Список цитованої літератури включає 50 джерел.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ В ОБЛАСТІ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Перспективи створення багатокомпонентних анальгетиків та їх застосування

Особливе місце серед знеболюючих препаратів займають таблетовані лікарські засоби, що обумовлено низкою їх переваг у порівнянні з іншими лікарськими формами, такими як можливість регулювання всмоктування, точність дозування, комфортність прийому, зберігання та інших [11, 39].

В даний час анальгетичні засоби є обов'язковим компонентом фармакотерапії багатьох захворювань і патологічних станів, причому значна роль відводиться нестероїдних протизапальних препаратів. Більшість з них надають комплексну дію на організм: протизапальну, анальгетичну і жарознижувальну. Механізм дії нестероїдних протизапальних препаратів дуже складний. Жарознижувальна дія пов'язана значною мірою із заспокійливим впливом на змінену під впливом патологічного процесу збудливість терморегулюючих центрів гіпоталамуса [39, 12].

Протизапальний ефект зумовлений впливом на різні ланки регуляції гемостазу. Одним з основних елементів їх дії є нормалізуючий вплив на підвищену проникність капілярів та процес мікроциркуляції. Саліцилати, індометацин, ібупрофен, мефенамінова кислота зменшують вплив на проникність судин брадикініну гістаміну та інших біогенних речовин (так званих «медіаторів запалення»). Крім того, вони мають виражену антигілуаронідазну активність. Препарати цієї групи гальмують утворення АТФ та зменшують, таким чином, енергетичне забезпечення біохімічних процесів, що відіграють роль у запаленні [45].

Група нестероїдних протизапальних препаратів характеризується широким асортиментом. Ця група включає сполуки піразолону і похідні ряду органічних кислот: саліцилової (кислота ацетилсаліцилова), індолоцтової

(індометацин, суліндак), фенілоцтової (диклофенак-натрій), пропіонової (бруфен, напроксен), антранілової (антранілової). За протизапальною активністю нестероїдні лікарські препарати поділяють такі групи: високоефективні (диклофенак-натрій, пироксикам, індометацин); помірно активні (бутадіон, напроксен) та відносно малоактивні (ібупрофен, кислота ацетилсаліцилова, парацетамол) [13, 45].

Однак нестероїдні протизапальні препарати мають низку побічних ефектів. Майже всі вони мають ульцерогенну дію, а також можуть чинити нефро- і гепатотоксичну дію, пригнічувати кровотворення та провокувати бронхоспазм у хворих на бронхіальну астму [13, 28].

Для запобігання чи ослаблення небажаної дії нестероїдних протизапальних препаратів користуються різними технологічними методами та прийомами. Одним із напрямів ослаблення побічних ефектів є створення комбінованих препаратів.

Комбіновані нестероїдні протизапальні препарати (у поєднанні з іншими лікарськими засобами) вже давно застосовуються в медичній практиці при головному болі, невралгіях, артралгіях, мігрені, простудних захворюваннях та інших патологічних процесах, що супроводжуються больовим синдромом. В даний час продовжують розробляти нові, близькі за дією комбіновані препарати, які широко рекламуються фармацевтичними фірмами і мають великий попит у населення [3, 29, 39].

При приготуванні того чи іншого поєднання науковим обґрунтуванням спочатку не користувалися, керувалися загальними відомостями про фармакологічні властивості окремих засобів та емпіричним досвідом, намагаючись посилити дію окремих компонентів та розширити сфери їх застосування. В основному ці очікування виправдалися: комбіновані препарати в ряді випадків виявилися ефективнішими, ніж окремі компоненти. Пояснення цьому можна визначити у порівнянні спектра впливу цих компонентів [15].

Крім основних лікарських речовин, що мають анальгетико-антипіретическіє і протизапальні властивості, до складу таких препаратів традиційно включають снодійні засоби (барбітурати), а також кофеїн, хінін та ін, особливо часто кофеїн [35, 49].

Фармацевтичний ринок ненаркотичних знеболювальних засобів характеризується широким асортиментом комбінованих лікарських засобів. Особливо численну групу складають комбіновані лікарські засоби на основі парацетамолу, анальгіну (метамізолу), кислоти ацетилсаліцилової (АСК), кофеїну, кодеїну. Склади найбільш популярних комбінованих лікарських препаратів наведено у табл.1 [58, 59, 60,61,62, 63].

Таблиця 1

Склад деяких комбінованих анальгетиків

	Назва препарата	Страна - виробник	Назва компонентів	Кількість що містять у таблетці, г
	2	3	4	5
1	Ацифеїн	Словачія	Ацетилсаліцилова кислота парацетамол кофеїн	0,25 0,2 0,2
2	Анапирин	Болгарія	анальгін амидопирин	0,2 0,05
3	Баралгін	Німечина, Югославія, Індія	анальгін пнтофенома гідрохлорида фениверинія бромід	0.5 0,05 0,0001
4	Гевадол	Австрія	парацетамол пропифеназон кофеїн	0.25 0.25 0,05
5	Дарвал	Турція	парацетамол кофеїн	0,325 0,025
6	Демерол АР	США	меперидин парацетамол	0,05 0.5
7	Дегест	Турція	парацетамол фенилпропіламин	0,325 0,025
8	Долаце 1	США	гідроксикодон парацетамол	0,005 0.5

9	Ибуклин	Індія	ібупрофен парацетамол	0,4 0,325
10	Каффетин	Македонія	парацетамол пропифеназон кофеїн кодеїна фосфат	0.25 0.21 0.05 0.01
11	Кокодамол	Великобританія	парацетамол кодеїна фосфат	0,5 0.008
12	Ланатесик	Індія	парацетамол метионин	0,5 0,25
13	Панадснн	Великобританія	парацетамол кодеїна фосфат	0,5 0,08
14	Пливалгин	Хорватія	парацетамол пропифеназон кофеїн кодеїна фосфат Фенобарбітал	0,21 0,21 0,05 0.01 0.025
15	РИД-А-Пейн	США	парацетамол Ацетилсаліцилова кислота салициламід кодеїн фосфаткофеїн	0,0972 0,2286 0,0324 0.001 0,0324
16	Салето	США	парацетамол Ацетилсаліцилова кислота салициламід кофеїн	0,115 0,21 0,065 0,016
17	Саридон'	Швейцарія	парацетамол пропифеназон кофеїн	0,25 0,15 0.05
18	Седальгин	Болгарія	Ацетилсаліцилова кислота фенацетин Фенобарбітал кофеїн кодеїна фосфат	0.2 0.2 0.025 0.05 0,01
19	Солпадеин	Великобританія	парацетамол кодеїна фосфат кофеїн	0,5 0,008 0.03
20	Тайлокс	США	оксикодона гідрохлорид парацетамол	0,005 0,5

21	Талацен	США	пентазоцин парацетамол	0,025 0.65
22	Трипейн	Німечинна; США	салициламид парацетамол кофеїн	0.162 0.162 0.0162
23	Томапирин Н	Німечинна	Ацетилсаліцилова кислота парацетамол кофеїн-бензоат натрия	0.25 0,2 0.2
24	Томапирин С	Німечинна	Ацетилсаліцилова кислота парацетамол кислота аскорбиновая	0,3 0,2 0,2
25	Эндрюс- ансвер	Великобританія	парацетамол кофеїн	1 0.06

З табл.1 видно, що особливо популярні комбіновані препарати, що містять як основний компонент парацетамол. Серед них Ацифеїн, Гевадол, Дарвал, Демерол АР АР, Дегест, Ібуклін, Каффетін, Кокодамол, Колдрекс, Кулпан, Ланатесік, Оральган, Панадеїн, Панадол-екстра, Плівалгін, РІД-А-Пейн, Салето, Солпадеїн, Тайло Три-Пейн, Томапирин, Цитрапар та ін. Парацетамол до їх складу входить у кількостях 0,1 0,16 до 0,5 г. З даних представлених у таблиці видно, більшість таких препаратів виробляється зарубіжними фірмами [7,8,9, 17,].

Одним з найбільш популярних у нашій країні ненаркотичних знеболюючих засобів, призначених для усунення помірно вираженого больового синдрому і гарячкових станів різної етіології, є «Пенталгін». До складу "Пенталгіну" традиційно включені парацетамол, анальгін, кофеїн, фенобарбітал, кодеїн [12].

Аналіз зарубіжної інформаційно-довідкової літератури свідчить, що парацетамол проводиться як у вигляді різноманітних моноформ, так і входить до складу комбінованих препаратів. Традиційною лікарською формою парацетамолу є таблетки. Проте останніми роками асортимент його лікарських форм значно розширився. Поряд із таблетками, одночасно однокомпонентні

та комбіновані препарати на основі парацетамолу випускаються у формі драже, супозиторіїв, сиропів, буферних таблеток, капсул [12].

Серед комбінованих препаратів парацетамолу найбільш поширеними є прописи з АСК, кофеїном, кодеїном та його похідними, спазмолітиками, антигістамінними засобами [4, 6, 8].

Парацетамол – ненаркотичний анальгетик-антипіретик. По знеболювальній активності парацетамол відповідає фенацетину і можна порівняти з АСК [10, 13]. Дані літератури свідчать, що парацетамол має периферичну та центральну анальгетичну дію: Так, при його ентеральному введенні в дозах 100-400 мг/кг спостерігається виражене дозу залежне підвищення порога больової чутливості запаленої стопи щурів. Механізм знеболювального ефекту парацетамолу пов'язаний, за сучасними уявленнями, з пригніченням біосинтезу простагландинів E2 і P2, що відіграють істотну роль при сприйнятті больового подразнення та передачі викликаного порушення ЦНС. Парацетамол більш ефективно інгібує циклооксигеназу у клітинах ЦНС і значно слабше – у периферичних тканинах [9, 10, 12].

Антипіретичний ефект парацетамолу можна пояснити пригніченням простагландинів безпосередньо в гіпоталамусі, зокрема ПГЕ, та E2, які є медіаторами центру терморегуляції. За жарознижувальною активністю в умовах експериментальної лихоманки щурів парацетамол відповідає АСК. Найбільш вираженим протизапальним лікарським засобом має ібупрофен. Препарат є одним із сучасних нестероїдних протизапальних препаратів. Має протизапальну, анальгетичну та помірну жарознижувальну активність. У механізмі дії ібупрофену істотну роль відіграє його інгібуюча дія на біосинтез простагландинів. Є дані про стимулюючий вплив ібупрофену на утворення ендogenousного інтерферону та його здатність надавати імуномодулюючу дію та покращувати показник неспецифічної резистентності організму. Ібупрофен надає при ревматоїдному артриті більш виражену дію в початкових стадіях запального процесу без різких змін суглобів. За силою дії він дещо поступається ортофену, індометацину, але краще переноситься. Застосовують

для лікування ревматоїдного артриту, деформуючого остеоартрозу, анкілозуючого спондиліту та при різних формах суглобових та позасуглобових ревматоїдних захворювань, а також больового синдрому при деяких запальних ураженнях периферичної нервової системи [49].

Таким чином, таблетовані багатокомпонентні анальгетики присутні в сучасній медичній практиці і є досить перспективним напрямом у рамках фармакологічних та технологічних досліджень.

1.2 Сучасні способи оптимізації технологічного процесу таблетування

1.2.1 Теоретичні аспекти таблетування

Таблетки як лікарська форма набули широкого поширення в усьому світі [46]. Нині таблетовані препарати становлять близько 80% від загального обсягу готових лікарських засобів [38].

Поряд із зростанням виробництва таблеток удосконалюються їх технологія та методи контролю якості. Велика увага приділяється біофармацевтичним методам дослідження – впливу фармацевтичних факторів на ефективність таблеток та розробку їхньої раціональної технології [54].

Таблетки мають такі позитивні якості: високий рівень механізації основних стадій і операцій їх виробництва, що сприяє високій продуктивності; точність дозування лікарських речовин; для речовин недостатньо стійких – можливість нанесення захисних оболонок; поєднання лікарських речовин, несумісних за фізико-хімічними властивостями інших лікарських формах; локалізація дії лікарської речовини у певному відділі шлунково-кишкового тракту шляхом нанесення оболонки, розчинних у кислому чи лужному середовищі; пролонгування дії лікарських речовин шляхом нанесення покриттів, з використанням спеціальних технологій та складу таблеток-ядер; можливість маскування неприємних органолептичних властивостей (смак, запах), що досягається шляхом нанесення захисних покриттів [30, 37].

Однак таблетки мають деякі недоліки: дія таблетованих лікарських препаратів розвивається відносно повільно; до складу таблеток можуть

входити допоміжні речовини, що не мають терапевтичної цінності, а іноді спричиняють деякі побічні явища; при зберіганні таблетки можуть цементуватись, при цьому збільшується час розпаду [44].

Форми таблеток, що випускаються, найрізноманітніші: циліндри, кулі, трикутники, чотирикутники та ін. Найбільш поширеною є плоскоциліндрична форма з фаскою і двоопукла форма, зручна для ковтання. При цьому пуансон та матриці для виробництва таблеток простіші у виготовленні і не викликають особливих труднощів при їх встановленні на таблеткові машини. Геометрична форма та розміри таблеток визначаються ГОСТом 64-072-89 «Засоби лікарські. Пігулки. Типи та розміри» [5], що передбачає випуск двох типів таблеток: плоскоциліндричних без фаски та з фаскою, двоопуклих без покриття та з покриттями: плівковими, напресованими та дражжованими. Двоопуклі таблетки випускаються 10 типорозмірів - від 4,0 до 20,0 мм; двоопуклі таблетки з покриттям - від 5,0 до 10,0 мм. Діаметр таблеток визначається залежно від їхньої маси [9].

Таблетки можна розглядати як тверду дозовану лікарську форму, що представляє зв'язнодисперсну систему без дисперсного середовища [8].

Весь процес пресування схематично можна розділити втричі стадії: початкова - ущільнення, друга - пружної деформації і кінцева - пластичної деформації.

Перша стадія характеризується найінтенсивнішим ущільненням матеріалу з допомогою швидкого зменшення пористості. Це ущільнення починає бути помітним вже за малих тисків пресування (0,7 Мпа). У другій стадії тиск наростає, а порошок мало ущільнюється, т.к. частинки порошку чинять опір стиску. Це стадія пружної деформації [10].

У пластинчастих матеріалів ця стадія короткочасна, частки не чинять опору стиску, і процес перетворюється на третю - пластичну деформацію частинок.

У пружних і жорстких матеріалах ця стадія тривала, і деформація може бути крихкою з частковим руйнуванням таблетки [12].

При пресуванні якість отриманих таблеток залежить від якості самого грануляту та умов пресування: тиску пресування, якості прес-інструменту, швидкості пресування [5, 12].

Збільшення швидкості пресування зазвичай призводить до зростання необхідного тиску пресування, зменшення точності дози, збільшення розшарування таблеток при виштовхуванні. Застосування мастила каналу матриці або додавання змащувальних речовин в порошок значно впливає на величину розподілу тиску пресування по висоті таблетки і бічного тиску на стінки матриці, підвищує міцність і рівно щільність таблетки за обсягом, в кілька разів зменшує зусилля виштовхування і знос прес-інструменту [20]. Чим більша сила виштовхування, тим більше потрібно речовин, що зв'язують [29]. Збільшення тиску, пресування підвищує механічну міцність пігулок. Однак зі зростанням тиску збільшується міцність та щільність таблетки, знижується пористість, погіршується проникність рідини в таблетку, в результаті збільшується час розпаду [29, 44]. Для кожної таблеткової маси тиск пресування має бути оптимальним, тобто. при достатній механічній міцності необхідно забезпечити хорошу розпадність таблетки.

На пластичність матеріалу прямий вплив має вологість. Більше вологі матеріали, як правило, більш пластичні. При вмісті вологи в грануляті вище оптимальної спостерігається прилипання маси до пуансонів, а при вмісті нижче оптимальної - відшаровування поверхні таблеток [2, 43, 57].

Існує багато теорій, які пояснюють природу сил, які забезпечують міцність тіла, спресованого з порошку.

І. Паллок і В. А. Болдирєв (1952), наводять кілька теорій: капілярну, колоїдну, спікання речовин та механічного вклинювання частинок [15].

Тобто теоретичні основи таблетування досить розроблені, але продовжують перебувати в динаміці, зокрема теорія вклинювання є порівняно новою [9].

1.2.2 Технологічні та фізико-хімічні властивості вихідних компонентів, їх роль у таблетуванні

Сучасні дослідження з оптимізації таблеткового виробництва носять багатоплановий характер і присвячені вивченню та оптимізації сукупності факторів, що впливають на якість таблеток, що виготовляються.

Проблема вдосконалення якості таблеток вирішується за комплексного системного підходу до реалізації наукових, технологічних, економічних та організаційних заходів. До них відносяться технічне оформлення етапів процесу таблетування, біофармацевтичні дослідження, розширення асортименту допоміжних речовин, забезпечення контрольованого вивільнення лікарських компонентів, нові методики стадійного контролю якості і, звичайно ж, встановлення взаємозв'язків між технологічними, фізико-хімічними параметрами та якістю одержуваних таблеток [5, 14, 26].

Властивості вихідних лікарських речовин багато в чому визначають раціональний спосіб таблетування [26]. В якості вихідних матеріалів застосовують речовини у вигляді порошкоподібних або гранульованих форм, що мають наступні властивості: фізичні - щільність, форма, розмір і характер поверхні частинок, питома розчинність, реакційна здатність та ін. фракційний склад, дисперсність, пористість, пресування, структурно-механічні - визначаються поведінкою сипучих матеріалів у процесі деформації та в моменти руйнування, характеризуючи його пружність, пластичність та міцність [33, 43].

На підставі вивчення залежності механічної міцності таблеток від фізико-хімічних властивостей речовин ряд авторів дійшли до узагальнення: добре пресуються дрібнодисперсні порошки з частинками анізодіаметричної форми, меншу міцність мають таблетки з великокристалічних порошоків з частинками ізодіаметричної форми.

Отримані ними результати свідчать про можливість прогнозування поведінки досліджуваних речовин під час пресування та комплексної оцінки

їх фізико-хімічних властивостей за технологічним показником - пресування [5, 7, 8, 9].

Широко обговорюється питання кількісної оцінки пресування.

Є.Є. Борзуновим на підставі проведених досліджень таблетовані речовини умовно розділені на три групи - слабо-, середньо-і добре пресовані. М.Б. Вальтер поставив під сумнів таку класифікацію і пропонує процес ущільнення характеризувати шляхом побудови технологічних карт. Для цього пресують ступінчасто зменшувані навішування речовин, вивчають залежність міцності від зусилля пресування, будують криві, по перетину яких визначають пресування [14, 15, 20].

Процес ущільнення вивчений за допомогою інтегральної системи. Зокрема, вивчено вплив на пресування речовин швидкості компресії та декомпресії встановлено, що при рівності цих швидкостей міцність таблеток, що виготовляються, зменшується, якщо швидкості різні, то результати залежать від природи пресованого матеріалу [7].

Вивчається можливість підвищення міцності таблеток та за рахунок підвищення зусилля пресування. З цією метою була виготовлена РТМ-3028 в результаті за масою та габаритами вона вдвічі перевищувала РТМ-41, а пуансон витримував навантаження не більше 90 Кн [10].

Тому для матеріалу з поганою пресуванням рекомендують насамперед вивчити можливість її підвищення за допомогою допоміжних компонентів, технологічних прийомів, і лише в крайніх випадках слід збільшувати зусилля пресування [13].

Механічна міцність таблеток залежить і від зовнішнього тертя, яке призводить до перерозподілу щільності та міцності не тільки в її обсязі, а й у поперечних перерізах. Відзначено, що зі збільшенням розміру частинок коефіцієнт зовнішнього тертя зменшується і при цьому міцність таблеток збільшується.

Сили тертя визначають і опір при випресування таблеток із матриці. По завершенню пресування таблетки прагнуть збільшити свої розміри в осьовому

та діаметральному напрямках, чому перешкоджають стінки прес-форми. В результаті дії пружних сил таблетки і сил стиснення стінками матриці виникає залишковий бічне тиск. Переміщення таблетки починається за умови, що сила, що виштовхує, перевищить сумарну силу тертя на бічній поверхні.

Коефіцієнти тертя компонентів, що таблетуються в межах застосовуваних тисків знаходяться в діапазоні 0,1-0,4. З результатів, проведених Є.Є. Борзунові дослідження, порошкоподібні речовини умовно розділені на три групи:

1. Неорганічні солі, крупнокристалічні органічні речовини, рослинний матеріал ($\Gamma=0,2-0,4$).
2. Дрібнокристалічні та аморфні органічні речовини ($\Gamma=0,2-0,4$).
3. Речовини з низькою температурою плавлення або з довгим вуглеводневим ланцюгом ($\Gamma < 0,2$) [7].

Величини коефіцієнтів тертя можуть бути непрямою характеристикою абразивності матеріалу при виборі допоміжних речовин, визначень вимог до прес-інструменту таблеткових машин та прогнозування зусилля виштовхування таблеток з матриці. Останнє залежить від багатьох факторів: тиску пресування, геометричних розмірів таблеток, фізико-хімічних властивостей матеріалів, що таблетуються, стану прес-інструменту таблеткових машин, природи та кількості змащувальних речовин [9, 19, 21].

Згідно з опублікованими даними, значення сили виштовхування для більшості пресованих лікарських речовин коливається в межах від 2 до 20% тиску, що додається [7, 15, 22].

Таким чином, у низці досліджень, присвячених обґрунтуванню технології таблетування, показник - сила виштовхування таблеток з матриці - розглядається як комплексна і значуща характеристика процесу пресування [30, 34].

Введення в промисловість високопродуктивних роторних таблеткових пресів призвело до значного збільшення обсягу таблеток, що випускаються. При цьому кожне відхилення параметрів таблеток від заданих меж призводить

до зміни їх якості та певних втрат. Одним із найважливіших таких параметрів є маса таблеток, оскільки її коливання відображають як відхилення якості таблеткової суміші, так і порушення в роботі преса [37, 44].

1.2.3 Способи таблетування лікарських речовин

В даний час найбільш поширені три основні технологічні схеми процесу одержання таблеток: вологе гранулювання, грануляція пресуванням (компостування, брикетування) та пряме пресування [44, 36].

Сухі методи підготовки матеріалів (пряме пресування та грануляція пресуванням) не вимагають таких енергетичних витрат та обладнання, як при вологому процесі, крім того, створюють кращі умови для збереження діючих речовин, чутливих до вологи та температури [53].

Доведено, що спосіб отримання лікарських форм багато в чому визначає стабільність препарату, швидкість його вивільнення з лікарської форми, інтенсивність всмоктування та зрештою терапевтичну ефективність.

Гранулювання з зволоженням - проводиться декількома способами: 1) продавлювання мас, зволжених гранулюючими розчинами, через перфоровані грати з наступним сушінням і опудрюванням;

2) гранулювання в псевдозрідженому шарі (структурне), що є найбільш технічно досконалим і перспективним, так як дозволяє поєднати операції змішування, гранулювання, сушіння та опудрювання, а також забезпечує можливість короткочасного контактування діючих речовин з гранулюючою рідиною; 3) розпилювальне висушування; 4) гранулювання у високошвидкісних грануляторах; 5) обкатування гранул [5, 9, 15].

Метод вологого гранулювання можна застосовувати лише в тому випадку, коли препарат не змінюється у процесі зволоження та сушіння. Якщо ж речовини, що таблетуються, не витримують такої обробки або потрібні значні витрати, застосовують інші методи гранулювання.

Сухе гранулювання - метод заснований на тому, що порошкоподібний матеріал піддають первинному ущільненню і отримують спресовану масу, яку гранулюють потім шляхом подрібнення [32]. Початкове ущільнення можна

розглядати як прийом для збільшення часу на порошок тиску пресування. Цей процес проводять на брикетувальних машинах або спеціальних компакторах. Отримані брикети або пластини потім подрібнюють і перетворюють на гранулят необхідного фракційного складу, що має кращу сипкість, ніж вихідний порошок [26]. При сухому гранулюванні не потрібне застосування вологих зв'язувальних речовин, виключається процес сушіння, і цей спосіб застосовують для гранулювання термолабільних та чутливих до вологи речовин.

Гранулювання плавленням здійснюється попереднім плавленням інгредієнтів або змішуванням лікарських речовин у розплавленій основі. Потім масу остуджують та гранулюють через сито [54].

Пряме пресування - це процес пресування негранульованих порошків. Відомо, що пряме пресування використовується насамперед для таблетування лікарських препаратів, що втрачають активність при вологому гранулюванні. Підвищується рентабельність виробництва завдяки економії за рахунок виключення операції гранулювання, отже, звільняється обладнання та площі. Поширенню прямого пресування сприяє збільшення номенклатури допоміжних речовин. Крім того, з'явилися таблеткові машини, які мають живильники, що враховують специфіку прямого пресування.

Однак ці переваги не можна вважати безперечними. Проблеми прямого пресування пов'язані з дефектами таблеток, такими як розшарування та тріщини. Також процес супроводжується високим пиловиділенням, що позначається на здоров'ї робітників у цехах, довговічності машин, вибухонебезпечності виробництва.

Результати досліджень з пресування негранульованих порошків та їх сумішей, проведені В.А Білоусовим із співавторами [9], дозволили зробити висновок, що практично більшість порошкових матеріалів піддаються прямому пресуванню, проте найчастіше воно застосовується тільки для індивідуальних речовин.

Відомо три способи прямого пресування [29] з додаванням допоміжних речовин, що покращують такі властивості препаратів, як пресування і сипкість, спрямована кристалізація та використання примусової подачі матеріалу, що пресується.

1.3 Аспекти виробництва багатокomпонентних таблетованих лікарських форм протизапальної дії

1.3.1 Чинники, що впливають на якість таблеток

Про доброякісність таблеток судять на підставі їх якісних та кількісних показників. Показниками якості таблеток є відхилення від середньої маси, міцність, зовнішній вигляд, відсутність механічних включень, сталість хімічного складу, розчинення, розпадність, стабільність при зберіганні, термін придатності, обсіменіння таблеток мікрофлорою та ін.

Зовнішній вигляд. Колір таблеток зазвичай відповідає кольору лікарських препаратів, крім спеціально пофарбованих таблеток. Пігулки мають бути однорідними, без плям, без сторонніх включень, якщо у приватних статтях немає інших вказівок. Повинні мати гладку поверхню, краї мають бути цілі, без сколів та зазубрин [49].

Плямистий вид таблетки можуть набути при недостатньому сушінні грануляту, неправильному зберіганні або при таблетуванні кристалічних та пофарбованих речовин без належного ступеня подрібнення та гомогенізації [46, 108, 119]. На стан поверхні таблеток впливає стан прес-інструменту, чистота обробки робочих поверхонь, а також величина зазору між пуансонами і матрицею.

Механічна міцність таблеток є рівнодією багатьох чинників, при цьому мають значення форма кристалів, наявність кристалізаційної води, хімічна структура пресованих речовин, а також фізичні властивості, що впливають з цього. При недостатній міцності виникають ушкодження таблеток, що призводять до погіршення їх товарного вигляду, часткової втрати заданого дозування. Таблетки-ядра повинні мати достатню механічну міцність, що

дозволяє їх обробку на наступних стадіях технологічного процесу, у тому числі при покритті оболонкою плівковою оболонкою.

По суті механічна міцність таблетки є параметром її якості, непрямим чином характеризує пресування, розчинення та розпадність, визначає опірність порушення цілісності під дією сил стиснення згину, удару зрізу та тертя:

Міцність таблеток залежить від багатьох факторів. У разі застосування способу прямого пресування міцність таблеток залежатиме від хімічної природи речовин, їх фізико-хімічних властивостей, природи зв'язуючих речовин, від величини тиску пресування та від вологості матеріалу, що таблетується [10, 11, 12].

На збільшення міцності пігулок [12, 17] впливають такі фактори: наявність допоміжних речовин; тиск пресування; швидкість пресування; геометричні розміри та форма прес-інструменту; використання спеціальних матеріалів для виготовлення прес-інструменту з метою збільшення його жорсткості, зносостійкості, покращення обробки; видалення повітря з порошку під час наповнення матриць за рахунок вакуумування або попередньої пресування порошку.

Тиск пресування підбирається для кожного препарату і контролюється шляхом вимірювання міцності таблеток і розпаду [15, 20]. Зі збільшенням зусилля пресування до певного моменту, міцність таблеток підвищується, однак одночасно знижуються розпадання та розчинення, з'являється розшарування таблеток, крім того, підвищується знос прес-інструменту, збільшуються енергетичні витрати. Тому проводять оптимізацію процесу пресування методом математико-статистичного планування експерименту [11, 14].

Форма таблетки впливає на розподіл тиску та щільності за її висотою [17, 46]. Неоднорідна щільність і міцність призводять до розшарування таблетки під час виштовхування, причому розшарування, як правило, відбувається поверхнею, розташованою на межі різних щільностей.

Розшарування найчастіше настає в момент, коли частина пресування виходить із матриці за рахунок появи пружних деформацій.

Розтріскування таблеток також сприяє запресоване повітря. При пресуванні двоопуклих таблеток вихід повітря утруднений, тому такі таблетки зі збільшенням радіуса кривизни мають меншу міцність.

Тертя. Розрізняють внутрішнє та зовнішнє тертя, яке перешкоджає рівномірному заповненню матриць, погіршує процес виштовхування таблеток із матриці, на що витрачається значна частина енергії [5].

Зниження тертя можна здійснювати зменшенням площі контакту бічної поверхні таблетки стінки матриці шляхом зміни форми пуансонів, внесенням ковзних речовин [15, 22, 31].

Швидкість пресування. Фізична природа явищ, що відбуваються під час пресування сипучого матеріалу з високими швидкостями, дуже складна. При цьому можуть змінюватись фізичні властивості матеріалу [18, 27, 31].

Зі збільшенням швидкості пресування зростає опір матеріалу деформації, зменшується витримка таблеток під тиском, що сприяє більш повному переходу пружних деформацій в пластичні або крихкі за рахунок релаксації напруг. Таким чином, зі зростанням швидкості тиск пресування має бути вищим. Але збільшення швидкості пресування зменшує величину коефіцієнта зовнішнього тертя і сприяє більш рівномірному розподілу тиску і щільності за обсягом таблеток.

Наявність допоміжних речовин. Для надання достатньої міцності таблеткам слід вводити до складу таблеткової маси речовини, що зв'язують, в сухому вигляді або у вигляді розчинів при гранулюванні [31, 38].

Середня маса. Використання об'ємного методу дозування призводить до того, що найважливішим фактором, що визначає точність дозування, стає гранулометричний склад [9].

Середня маса залежить від сипкості матеріалу, яка характеризує рівномірне надходження таблетованої маси в матрицю, забезпечуючи точність дозування, фракційного складу, що впливає на сипкість і пресування. Якщо

маса складається з часток різного розміру (маси), то при вібрації завантажувальної лійки суміш розшаровується: великі частинки піднімаються вгору, а дрібні опускаються вниз, це викликає зміну маси таблеток та однорідності дозування компонентів таблеток. Розшарування можна попередити встановленням у лійці мішалки, але більш радикальним заходом є вирівнювання розмірів частинок шляхом гранулювання матеріалу. Крім того, точність дозування залежить від швидкості пресування та форми завантажувальної лійки [10, 13].

Розпадаємість таблеток залежить від багатьох факторів: кількості та природи зв'язувальних речовин; кількості та природи розпушувальних речовин, що сприяють розпаду таблеток; тиску пресування - зайве тиск пресування призводить до різкого зменшення пір, що знижує проникнення рідини в таблетку і збільшує час її розпаду; фізико-хімічних властивостей речовин, що входять у таблетку - від здатності їх до змочуваності, набухання та розчинності. Встановлено, що підвищення концентрації магнію стеарату у складі таблетки суттєво знижує їхню розпадність [14].

Розчинення. Тест на швидкість розчинення дає інформацію про швидкість вивільнення діючих речовин з лікарської форми і дозволяє зробити висновок про біодоступність. Дотримання цього тесту сприяє отриманню стандартної продукції [9, 14, 25].

На розчинність таблетки мають великий вплив як компоненти, що входять до її складу, і їх співвідношення, так і технологічні параметри процесу таблетування. Встановлено, що швидкість розчинення переважно залежить від підбору допоміжних речовин, що у складі таблетки, ніж зусилля пресування, і дуже слабке вплив надає фракційний склад таблеткової маси [31, 33].

1.3.2 Валідація технологічного процесу

Валідація - документована процедура, що дає високий ступінь упевненості в тому, що конкретний процес, метод або система буде послідовно призводити до результатів, що відповідають заздалегідь встановленим критеріям прийнятності [27]. Нині цінність валідації визнано за забезпеченні

якості класів лікарських продуктів. Валідаційні процедури застосовуються до твердих оральних дозованих форм, і особливо до таблеток. Валідація особливо важлива для таблетованих продуктів, в яких умови виробничо-технологічного процесу потенційно впливають на якість продукту, наприклад, біодоступність. Таким чином, при розробці нового лікарського продукту та методу його виробництва або в міру покращення та оцінки розробки технологічного процесу для виробництва таблеток необхідно розглядати поняття «валідація». [7, 12] Все частіше визнається, що процес, відповідний фармацевтичному виробництву, - це процес відвалідований, тому валідацію можна визначити як системний підхід до визначення якості продукту, встановлення технологічних змінних, що впливають на якісні характеристики продукту, для встановлення необхідних технологічних методів та обов'язкового контролю цих методів, який забезпечить відповідність усім специфікаціям щодо оцінки якості продукту після оцінки адекватності складу та специфікації на сировину [48, 49].

Валідаційна робота може бути сконцентрована на технологічних процесах, які відносяться до препаратів компанії, що найбільше продаються, і найбільш важливим з комерційної точки зору продуктам. Продукти, що містять ліки з дуже низькою дозою, хімічною нестабільністю, низькою розчинністю або слабкими властивостями змочування, що може призвести до неоднорідності вмісту, проблем зі стабільністю та біодоступністю; продукти з історією виробничих проблем, які часто перебувають на межі шлюбу, або у виробництві яких партії часто вважаються забракованими або прикордонними; продукти з призупиненим чи контрольованим випуском, технологічні процеси яких не контролюються, повинні мати високий валідаційний пріоритет. Інакше кажучи, початкову валідаційну роботу слід сконцентрувати на забезпеченні максимально позитивного результату [10, 19].

Етапи валідації. Етап 1. На першому етапі валідації необхідно переконатися відповідно до специфікації первинних якісних характеристик продукту та встановити прийнятні межі. Специфікації можуть ставитись до

проміжної сировини так само, як до готового продукту. Наприклад, безліч специфікацій можна застосувати до перемішування порошку або грануляції, крім специфікацій на готовий таблетковий продукт. Важливо, щоб перелік специфікацій був досить повним для застосування до нових ліків або стандартизацій компанії. Не всі специфікації на продукт належать до валідації. Деякі специфікації по чистоті зазвичай не відчують впливу при технологічному процесі, вони відносяться до якості сировини та специфікацій. Інші якісні характеристики можуть бути не чутливими до змін технологічних умов і, отже, виключаються з валідації або при цьому приділяється незначна увага [48]. Прикладом може бути таблетка, склад якої розроблений для такої сили пресування, що будь-яка сила підпресування не вплине на розпадання таблетки або швидкість розчинення ліків [1,10].

Встановлення найважливіших якісних характеристик продукту для таблеток слід виконувати для кожного виду таблеток окремо. Стандартного підходу немає. Наприклад, не у всіх таблеток проблема із крихкістю. Дійсно, більшість таблеток не мають, і крихкість можна не включати у валідаційну програму. Швидкість розчинення ліків, оскільки вона пов'язана зі швидкістю та повнотою біодоступності, а також забезпечення постійної біодоступності від серії до серії може бути дуже важливою для деяких таблеток і не мати жодного значення для інших [49].

Етап 2. Огляд виробництва продукту за пропонованими специфікаціями. Після опису якісних характеристик, які повинні бути досягнуті в продукті, та мінімально прийнятних значень щодо кожної з таких характеристик; специфікації, розроблені для цього продукту, повинні бути розглянуті та узгоджені як відповідні та прийнятні співробітниками з відділу розробки та розвитку виробництва та гарантії якості.

Наступний момент, який має бути розглянутий на цьому етапі, — чи є у продукту, що розглядається, комплекти специфікацій, які, можливо, важливі з точки зору «конкурентних цілей». Майже всі таблетки мають конкурентну мету. Наприклад, якщо під час виробництва твердої неламкої таблетки без

оболонки ці якісні характеристики підвищуються, тоді швидка розпадність таблетки і швидкість розчинення ліків погіршаться і навіть стануть неприйнятними. Таким чином, такі виробничі процеси, як прекомпресія, збільшений час проникнення пуансону, підвищений тиск або процедури, що використовуються для збільшення зв'язку гранул, не можуть дати результату на ряді якісних характеристик одночасно, тому що ці виробничі дії впливають на конкурентні сторони двох видів якісних характеристик, не має значення спосіб управління виробничими процесами [19, 29, 48].

Етап 3. Визначення методології, технологічних процесів та складових обладнання, що використовуються або використовуватимуться у виробництві продукту (продуктів).

Оскільки стандарти, якості та прийнятності продукту були встановлені в 1 та 2 етапах, технологічний процес виробництва продукту має бути визначений повністю. Якщо таблетка проводиться прямою компресією, то технологічний процес значно відрізнятиметься в частині залучених виробничих операцій порівняно з вологим гранулюванням. Не тільки технологічні процеси, які безпосередньо впливають на виробництво продукту, повинні бути визначені, але й ті системи, які підтримують процес і таким чином надають непрямий вплив на технологічний процес. Нижче перераховані деякі із зв'язаних систем, які підтримують таблеткове виробництво та можуть впливати на валідацію фармовиробництва опалення, вентиляція, кондиціонування повітря; системи періодичного догляду; системи водопостачання; системи стисненого газу (повітря); системи очищення; вакуумні системи; електричні системи; дренаж; зважування сировини; системи документування; навчання персоналу; технологічний комп'ютерний контроль; спеціальні системи захисту довкілля [59].

Етап 4. Визначення потенційно важливих змінних технологічного процесу. Інформаційною базою за цим етапом у валідації всього продукту є перелік специфікацій та допусків за якісними характеристиками, які були присвоєні продукту, разом із основним виробничим процесом складовими

специфікаціями та специфікаціями на сировину, які були попередньо встановлені.

Приклади типів технологічних змінних, яким слід приділити увагу у конкретних специфікаціях продукту, є концентрація сполучного, щільність гранул, оптимальний час перемішування, установки на міні-млини [10, 19, 29].

Етап 5. Перед виробництвом валідаційних експериментів різні частини обладнання, які використовуються у безпосередній роботі установок, повинні бути сертифіковані до роботи, на яку вони спроектовані. Крім того, будь-яке допоміжне обладнання з моніторингу виробництва, таке як анемометри, вольтметри, індикатори швидкості оборотів, складові графіків і термометри, повинні бути в робочому стані і бути відкаліброваними. Оскільки сертифікація обладнання повинна бути відповідальністю інженерів компанії, ті, хто залучений до валідаційного проекту, повинні бути впевнені, що сертифікація проводиться, щоб гарантувати, що обладнання, яке використовується у валідаційних дослідженнях, працюватиме надійно.

Наступним етапом є виконання правильно спроектованих та керованих експериментів для визначення впливу технологічних змінних та комбінацій змінних на якісні характеристики продукту. Можуть використовуватися різноманітні підходи, починаючи з математично-статистичної оптимізації з дійсним моделюванням системи до невеликої кількості визначень ліків на біодоступність або проблеми з виробництвом. В останньому випадку валідація може просто представляти документацію з контролю за поточним процесом та історичним оглядом записів із тестування прийнятності продукту [1, 10].

Етап 6. Як тільки процес відвалідовано, необхідно безперервно здійснювати моніторинг параметрів, що керують процесом. Якщо для цього використовуються інструменти, їх потрібно регулярно калібрувати. Зміна технологічного процесу, удосконалення чи зворотна дія має бути відвалідовано повторно [10, 49].

Висновки до розділу 1

Таким чином, незважаючи на домінуючу роль таблеток, як лікарської форми, і відповідні численні всебічні сучасні дослідження щодо ряду технологічних питань, що стосуються багатокомпонентних таблеток, існують невирішені питання: особливо це стосується валідації технологічного процесу та низки теоретичних позицій, що визначають вибір технології багатокомпонентного лікарського засобу, а також умов таблетування та, особливо, напрямки, що характеризує всі особливості покриття таблеток оболонками. Тобто ціла низка питань, що стосуються багатокомпонентних таблетованих сумішей, поки не вирішена.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Об'єкти досліджень

При проведенні досліджень з розробки технології комплексного анальгетика використовувалися лікарські компоненти та допоміжні речовини, які відповідали за якісними показниками та кількісним змістом вимог НД (ДФУ X, XI, XII) та окремих фармакопейних статей, ГОСТ, ОСТ, ТУ [27, 29].

В експериментальних дослідженнях були використані наступні субстанції лікарських препаратів та допоміжних речовин (табл. 2).

Таблиця 2

Опис, виробник та нормована документація діючих та допоміжних речовин, що використовуються в роботі

Найменування речовини	Опис	Виробник	Аналіз виконаний за:
1	2	3	4
Ібупрофен	Білий кристалічний порошок	Китай, «11EUBEI BIOCAUSE HEILEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.»	НД 42-13124-04, проекту изм.№1
Парацетамол	Кристалічний порошок білого, з дуже слабким рожевим відтінком, кольору.	«ANQIU LUAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.», Китай	НД 42-14031-06, специфікація № 209/2
Дротаверину гідрохлорид	Дрібний кристалічний порошок жовтого кольору	«Wacker Chemie AG», Німечинна	НД 42-14354-06
Кофеїн	Білий кристалічний порошок легко виганяється	«Фармацевтическая корпорация Тяньцзинь Жопган Лтд». Китай	НД 42-13460-05
Фенобарбітал	Білий кристалічний порошок	«Хантонг Джинхуа Фармасьютикал Ко». Китай	НД 42-13487-05

Полівінілпіролідон К-25	Желтовато-белый порошок, гигроскопичный	«Shanghai Rokem International Co.Ltd», Китай	Европейская Фармакопея (монография 0685)
Лактози моногідрат 200 меш	Майже білий кристалічний порошок	«MEGGLE Wasserburg GmbH Co.,KG», Німечинна	ивР 27, ГФ XI изд., вып 2, изм №3
Натрію кроскармелозу	Білий порошок, що легко струмує.	«Solutab Blanver Farma- quimica Ltda», Бразилия'	иБР 23, ГФ XI изд, вып.2, изм №3
Нагрія гликолят крахмал	Білий сипучий порошок, без смаку та запаху	«Solutab Blanver Farma- quimica Ltda», Бразилия	специфікація №136/1
Тальк	Легкий гомогенний, білий порошок, жирний на дотик, не абразивний	«Luzenac», Італія	Європейська Фармакопея, специфікація 243/1
Магнію стеарат	Дуже дрібний, білий, порошок	«Calmaqs», Німечинна	Британская Фармакопея. ГФ XI изд., вып 2, изм №3
Аеросил	Дрібний аморфний порошок білого кольору	«Wacker Chemie AG», Німечинна	Європейська Фармакопея, специфікація 235/1
OPADRY 85F RED	Кристалічний порошок червоного кольору	«COLORCON», Англія	Специфікація фірми

Таким чином, всі об'єкти, що використовуються, як базові, так і допоміжні, є стандартними і мають фіксовані норми якості.

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Технологічні методи

Всі технологічні процеси отримання таблеток здійснювали на лабораторному та технологічному устаткуванні: просівання на ручних ситах, сушіння в лабораторних шафах, грануляція на грануляторі ГР-1 або вручну, подрібнення на млині РМ-1, таблетування на таблет пресі Manesty D4.

Усі необхідні реологічні, технологічні та структурно-механічні характеристики порошоків визначали за відомими методиками [90, 96, 109].

Вологість порошків визначали за допомогою приладу визначення залишкової вологи «Metier Toledo» при температурі 50 °С [25].

Сипучість та кут природного укосу визначали на приладі ВП-12а за стандартними методиками [10].

Кількісна оцінка сипкості може бути такою:

відмінна 8,6-12 г/с; відмінна 6,6-8,5 г/с; задовільна 3-6,5 г/с;

допустима 2-3 г/с; погана 1-2 г/с; дуже погана 0,3-1 г/с.

Насипну масу розраховували як відношення маси порошку до об'єму при вільному насипанні без ущільнення після вібраційного ущільнення визначали насипну масу з ущільненням.

Для більшості лікарських речовин кількісна оцінка насипної маси може лежати в таких межах:

мала насипна маса – менше 0,4 г/см;

середня насипна маса - не більше 0,4 - 0,7 г/см;

велика насипна маса – понад 0,7 г/см.

Коефіцієнт вібраційного ущільнення розраховували, як відношення різниці насипної щільності з ущільненням і насипної щільності без ущільнення до значення насипної щільності без ущільнення [6].

Міцність таблеток на радіальний стиск визначали на приладі «Егвека ТВН30».

Прилад складається з барабана, розділеного на 11 секторів перегородками, плунжера з датчиком зусилля. Плунжер барабана притискає таблетку до механічного руйнування, зусилля, необхідне цього, фіксується приладом. Сектор барабана укладається по 1 таблетці. Міцність на ребро визначається шляхом автоматичного підвищення тиску, одночасно прилад фіксує висоту і діаметр таблеток. Результати ухвал статистично оброблялися в автоматичному режимі. За результат приймається середнє значення із 10.

Розпадність, міцність на стирання та тест «Розчинення» визначали за стандартними методиками ДФ XI вид. [29].

Нанесення плівкового покриття здійснювалося на лабораторній установці фірми GS Coating system, модель НТ/М003, яка представлена на малюнку 1.

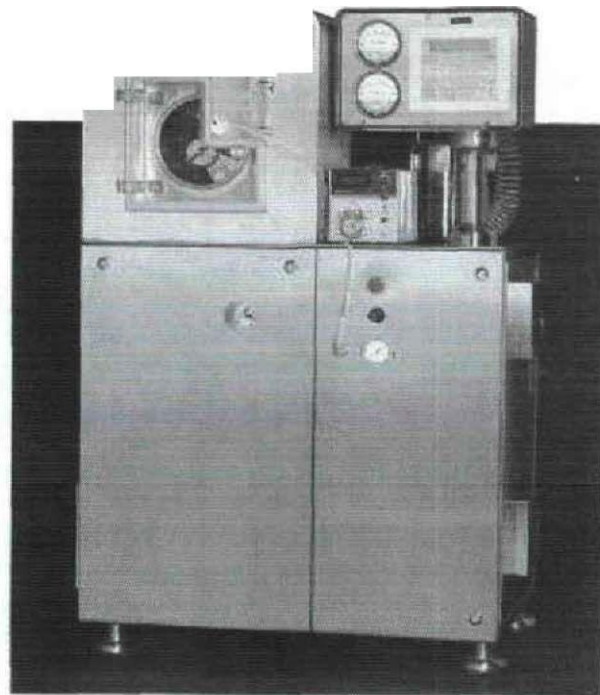


Рисунок 1. Установка для нанесення покриття 05 НТ/М03 та її складові

Технічні характеристики:

- Тиск стисненого повітря в лінії подачі: 6 бар (0,6 МПа);
- загальна максимально споживана потужність установки – 6 кВт;
- рівень шуму установки – нижче 70 дБ. Установка складається з:
 - дозування вузла (перистальтичний насос з електроприводом, продуктивність від 4 до 80 мл/хв);
 - знімального плеча з форсункою;

- котла (робочий об'єм котла – 3л, мінімальна швидкість обертання – 5,4 об/хв, максимальна – 20 об/хв)
- пристроїв підготовки та подачі повітря, очищення та видалення повітря;
- електропневматичного щита — панель оператора, з мембранною клавіатурою та відеографічним дисплеєм для програмування та управління;
- центральний процесор (ПЛК);
- два фільтри очищення повітря (грубе та тонке очищення).

Фірма — виробник наданих зразків готової системи для плівкового покриття — COLORCON не розкриває кількісного складу свого продукту, проте змогла надати нам перелік полімерів, барвників та інших компонентів для приготування OPADRY: полівініловий спирт (ПВС); гідроксипропілцелюлоза; тальк; титану діоксид; барвник водорозчинний "Понсо".

2.2.2 Фізико-хімічні методи

Кількісне визначення основної речовини у таблетках та сторонні домішки визначали за допомогою методу ВЕРХ.

Хроматографічний аналіз проводили на хроматографі Waters Alliance 2695 з діодно-матричним детектором Waters 2996. Розмір «мертвого» обсягу хроматографа за паспортом — менше 0,650 мл. Використовували розміром колонку розміром 100 x 4,6 мм Chromolith Performance RP8, яку термостатували при 40°C.

Для контролю рН елюентів використовували рН-метр-мільвольтметр рН-673М зі скляним індикаторним електродом і хлорсрібним електродом порівняння.

Довжина хвилі детектування 210 нм. Швидкість потоку рухомої фази 3 мл/хв.

Для приготування рухомих фаз (ПФ), а також для розчинення стандартних та випробуваних препаратів використовували ацетонітрил для градієнтної хроматографії («Сігма», США) та надчисту воду з питомим

опором 18,2 МОм/см, отриману на установці Direct Q (Millipore). Як стандарти визначених лікарських речовин використовували фармацевтичні субстанції, перевірені відділом контролю якості підприємства та відповідні всім вимогам НД. Всі інші використані реактиви мали кваліфікацію не нижче Чда.

Визначення термінів придатності препаратів та таблеток здійснювали в умовах природного зберігання у споживчій упаковці, а також методом прискореного зберігання згідно з «Інструкцією з проведення робіт з метою визначення термінів придатності лікарських засобів». Відсутність продуктів деструкції або їх наявність визначали за методиками визначення сторонніх речовин, закладеними у проекти ФСП методом ВЕРХ [23, 24].

Для виконання аналізу близько 0,160 г (точна навішування) ретельно розтертих аналізованих таблеток поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, додавали 40 мл суміші СН-іСН (20 об. %) - Н₂О, перемішували 3 хв, доводили до мітки цією ж сумішшю розчинників знову перемішували. Для приготування розчину стандартних зразків (РСО) близько 0,040 г парацетамолу і близько 0,080 г ібупрофену (точні навішування) поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, додавали 40 мл суміші СНЗСН (20 об. %) - Н₂О, перемішували до розчину додавали 5,0 мл розчину (А), доводили до мітки цією ж сумішшю розчинників і перемішували. Для приготування розчину А близько 0,200 г кофеїну, близько 0,160 г дротаверину г/г і близько 0,040 г фенобарбіталу (точні навішування) поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, додавали 40 мл суміші СНЗСН (20 об. %) - Н₂О змішували до розчинення речовин, доводили до мітки цією ж сумішшю розчинників і перемішували. Модельні розчини для підтвердження достовірності одержуваних результатів готували аналогічно розчину РСО, але з додаванням відповідної кількості плацебо - суміші всіх компонентів препарату, за винятком визначених речовин. Крім того, кількість діючих речовин у модельних розчинах була різною, охоплюючи інтервал $\pm 20\%$ від заявлених значень. Загальна кількість модельних розчинів – 17.

Всі розчини фільтрували через мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм (переважні фторопластові фільтри, стійкі у водно-ацетонітрильних розчинах).

Хроматографували випробуваний розчин та розчин РСО. Склад рухових фаз (ПФ) змінювали відповідно до програми, представленої в табл. 3.

Таблиця 3

Програма змін складу рухових фаз

Час, хв	Склад ПФ, об. %		
	CH ₃ CN	СіЬСN : 0.05 М КСЮ ₄ рН 2,5 = 1 : 1	0,05 МКС10, рН 2,5
0	0	20	80
5	40	60	0
6	40	60	0
7	0	20	80
10	0	20	80

Витрата ПФ становив 3,0 мл/хв, обсяг інжекттованих проб 5,0 мкл, детектування вели при 210 нм.

2.3 Методи статистичної обробки даних

Статистичну обробку здійснювали згідно з вимогами ДФ XI на персональному комп'ютері з використанням пакета програм Microsoft Excel.

Висновки до розділу 2

1. В даному розділі показано, що об'єктами дослідження було обрано ібупрофен, парацетамол, дротаверину гідрохлорид, кофеїн, фенобарбітал та допоміжні речовини, таблеткові маси, а також розроблені комбіновані таблетки.

2. Для створення лікарського засобу застосовували допоміжні речовини, що досить широко використовуються у вітчизняному виробництві фармацевтичних препаратів і відповідають вимогам нормативних документів.

3. Обґрунтовано обрані методи дослідження властивостей субстанцій: кристалографічних (форми, розміру часток, а також характеру їх поверхні), фізико-хімічних (вологоміст та вологопоглинання), технологічних (плинність, кут природного укосу, насипний об'єм та густина, пресуємість, сила виштовхування), що стали основою розробки ефективного препарату.

4. Для отримання лікарської форми та забезпечення необхідної якості розроблених таблеток було використано сучасні методи дослідження та прилади, що дозволяють визначити показники якості таблеток на основі і їх відповідність вимогам нормативним документам.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ РОЗРОБЛЕНОЇ КОМПОЗИЦІЇ

3.1 Визначення технологічних властивостей діючих речовин композиції багатокomпонентного анальгетика на основі ібупрофену

Для вивчення форми частинок нами були зроблені мікрофотографії кристалів ібупрофену (рис. 2), парацетамолу (рис. 3) та їх суміші (рис. 4).

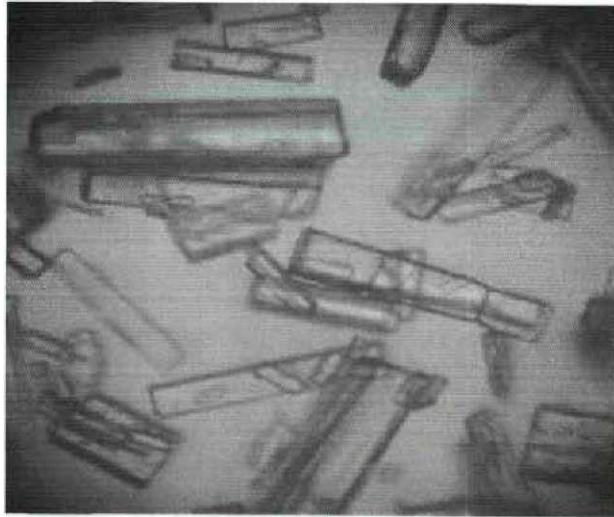


Рисунок 2. Мікрофотографія кристалів ібупрофену



Рисунок 3. Мікрофотографія кристалів парацетамолу.

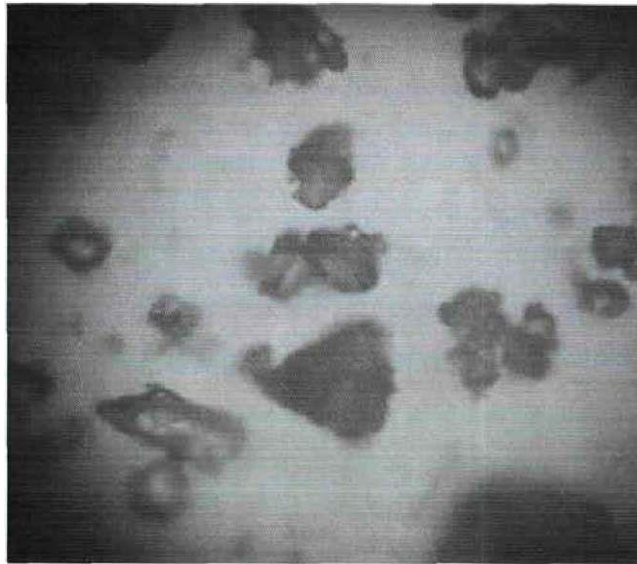


Рисунок 4. Мікрофотографія кристалів суміші ібупрофену та парацетамолу

Наведені дослідження свідчать, що форма частинок переважно правильна, прямокутна чи ромбічна. Вивчення технологічних властивостей субстанцій (табл. 19) проводили відповідно до вимог НД, що докладно зазначено у розділі 2.

Таблиця 2

Технологічні та фізико-хімічні характеристики субстанцій та їх суміші

найменування показника	Ібупрофен	Парацетамол	Дротаверину гідрохлорид	Кофеїн	Фенобарбітал	Отримана суміш активних компонентів
Насипна маса	0,35	0,33	0,46	0,42	0,39	0,37
Сипкість	3,1	4,3	8,4	9,1	7,8	4,9
Угол укоса	37	35	27	31	32	34
Температура плавлення	75,7	169,9	124,3	236,4	175,0	98,7
Залишкова волога	0,09	0,02	0,15	0,02	0,1 1	0,10
Розчинність у воді	-	-		±	-	±
Розчинність у органічних розчинниках	+	+	+	±	+	±

Примітка: "+" - розчинний, "-" - нерозчинний, "±" - малорозчинний

Фракційні склади визначали на трьох серіях компонентів. Результати визначень представлені у табл. 3.

Таблиця 3

Фракційні склади активних компонентів препарату, що розробляється

Назва компонента	Розмір отворів сита, мм		
	Менш 0,053	Менш 0,075	Більш 0,075
Ібупрофен	70-90%	10-20%	0-10%
Парацетамол	60-100%	15-25%	0-15%
Дротаверину гідрохлорид	30-80%	20-45%	10-25%
Фенобарбітал	30-100%	0-50%	0-12%
Кофеїн	80%	20%	0%

Наведені дослідження свідчать, що форма частинок переважно правильна, прямокутна чи ромбічна (що підтверджується незадовільними технологічними характеристиками суміші). Як відомо, ромбічна та прямокутна форма кристалів не дозволяє проводити пряме пресування без додавання допоміжних речовин. Тому в основу технології нами покладено метод вологого гранулювання.

3.2 Розробка технологічної схеми виробництва багатокомпонентних таблеток з використанням ібупрофену

3.2.1 Вибір основних умов таблетування

На підставі раніше проведених досліджень методами молекулярного моделювання та квантової хімії підібрано оптимальний тип сполучного для приготування зволожувача, не здатний негативно впливати на стабільність інших компонентів: таким виявився полівінілпіролідон (ПВП). Однак великий вплив на такі характеристики одержаних таблеток, як зовнішній вигляд, механічна міцність, розпадність та розчинення, надає концентрація розчину зволожувача. Тому перший етап експериментальних досліджень спрямований на визначення оптимального вмісту сполучної речовини в передбачуваних таблетках-ядрах. На підставі наведених даних щодо розчинності активних

компонентів встановлено оптимальний розчинник — вода, який дозволить не лише уникнути фінансових витрат на дорогі розчинники та спеціальне обладнання, а й значно знизить вибухопожежно-небезпеку майбутнього виробництва.

Для відпрацювання технології таблеток-ядер ми створили модельні суміші з використанням як наповнювач лактози в кількості 5%. Як ковзні компоненти використовували найчастіше використовувані лубриканти - тальк, магнію стеарат, аеросил. Кількісний склад модельних таблеток без урахування кількості сполучного компонента - ГТВП, зазначений у табл. 4

Таблиця 4

Кількісний склад модельних сумішей для визначення необхідної кількості зволожувача

Назва компоненту	Кількісний зміст, г	Кількісний зміст, %
Ібупрофен	400	50,0
Парацетамол	200	25,0
Дротаверину гідрохлорид	40	5,0
Фенобарбітал	10	1,25
Кофеїн	50	6,25
Лактоза	76	9,5
Тальк	12	1,5
Магнію стеарат	8	1,0
Аеросил	4	0,5
РАЗОМ:	800	100

Кількість розчину визначали тактильним методом за ступенем зволоженості маси - розчин вводили до формування при стисканні в руці щільної грудки вологої суміші та наявності сформованих гранул у вологому грануляті

Виходячи з отриманих результатів процесу зволоження, визначено необхідну кількість розчину ПВП різної концентрації для отримання якісного

грануляту. Таким чином, за рахунок наповнювача - лактози, був скоригований склад модельних таблеток з використанням як увлажнитель 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40% розчину ПВП.

Кількісний склад таблеткових мас для отримання модельних таблеток представлений у таблиці. 4.

Гранулювання зволоженої маси здійснювали через сито з діаметром отворів 4,0 мм, сушіння - в поличковій сушарці при температурі 40-45 ° С, суху грануляцію через сито з діаметром отворів 1,0 мм. Опудрювання грануляту проводили вручну. Таблетування виконували при постійному тиску та швидкості таблетування. Результати оцінки зовнішнього вигляду таблеток представлені у табл. 5.

Таблиця 5

Результати аналізу таблеток за показниками механічна міцність, міцність до стирання та «опис» з різною концентрацією розчину зволожувача

Назва показника	Опис таблеток з різною концентрацією зволожувача						
	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%
	розчин ПВП	розчин ПВП	розчин ПВП	розчин ПВП	розчин ПВП	розчин ПВП	розчин ПВП
Міцність до стирання, %	83,2	83,8	87,4	90,1	97,3	98,5	99,5
Налипання на поверхню пуансонів	+	+	+	+	+	+	-
Сколи краю таблеток	+	+	-	-	-	-	-
Розшарування (тріщини по ребру таблетки)	+	+	+	+	+	-	-

Примітка: де "+" - наявність показника, "-" - відсутність показника

З таблиці слід, що спостерігається залежність величини основних технологічних показників від концентрації обраного зволожувача

Таблиця 6

Назва компоненту	Кількісний склад суміші та модельних таблеток з використанням різної концентрації зволожувача - водного розчину колідон К25											
	10% розчин зволожувача			15% розчин зволожувача			20% розчин зволожувача			25% розчин зволожувача		
	на 200 г таблетки-маси, г	на одну таблетку, мг	на одну таблетку, %	на 200 г таблетки маси, г	на одну таблетку, мг	на одну таблетку, %	на 200 г таблетки маси, г	на одну таблетку, мг	на одну таблетку, %	на 200 г таблетки маси, г	на одну таблетку, мг	на одну таблетку, %
Ібупрофен	100,0	400	50,0	100,0	400	50,0	100,0	400	50,0	100,0	400	50,0
Парацетамол	50,0	200	25,0	50,0	200	25,0	50,0	200	25,0	50,0	200	25,0
Дротаверину гідрохлорид	10,0	40	5,0	10,0	40	5,0	10,0	40	5,0	10,0	40	5,0
Кофеїн	12,5	50	6,25	12,5	50	6,25	12,5	50	6,25	12,5	50	6,25
Фенобарбітал	2,5	10	1,25	2,5	10	1,25	2,5	10	1,25	2,5	10	1,25
Лактоза	14,0	56	7,0	11,95	47,8	5,975	12,4	49,6	6,2	11,5	46	5,75
Водний розчин Колідону К25, в тому числі:	50,0	200	25,0	47,0	188	23,5	33,0	132	16,5	30,0	120	15,0
-Коллідон К25	5,0	20	2,5	7,05	28,2	3,525	6,6	26,4	3,3	7,5	30	3,75
Тальк	3,0	12	1,5	3,0	12	1,5	3,0	12	1,5	3,0	12	1,5
Магнію стеарат	2,0	8	1,0	2,0	8	1,0	2,0	8	1,0	2,0	8	1,0
Аеросил	1,0	4	0,5	1,0	4	0,5	1,0	4	0,5	1,0	4	0,5
РАЗОМ:	200	800	100	200	800	100	200	800	100	200	800	100

Примітка * - у складі таблетки враховували лише вміст сухої речовини (коллідон К25).

Таким чином, збільшення концентрації зволожувача - водного розчину Коллідону К25 впливає на кількісний склад композиції.

Результати визначення механічної міцності одержаних модельних таблеток представлені рисунку 5.

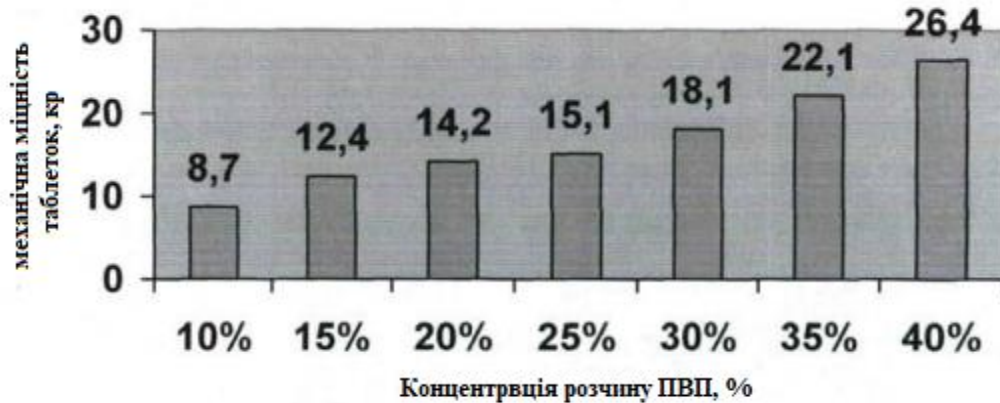


Рисунок 5. Механічна міцність модельних таблеток, приготовлених з використанням водного розчину ПВП різної концентрації.

В даному випадку основним фактором, що впливає на вибір необхідної концентрації, є зовнішній вигляд таблетки. Як, очевидно, з табл. 5, єдиними зразками таблеток, при таблетуванні яких не виникало проблем з їх налипанням на пуансони, не спостерігається шорсткості поверхні та сколів по краях, є концентрація 40%. При цьому показники механічної міцності та міцності до стирання дозволять отримати якісний продукт при подальшому процесі плівкового покриття отриманих таблеток-ядер.

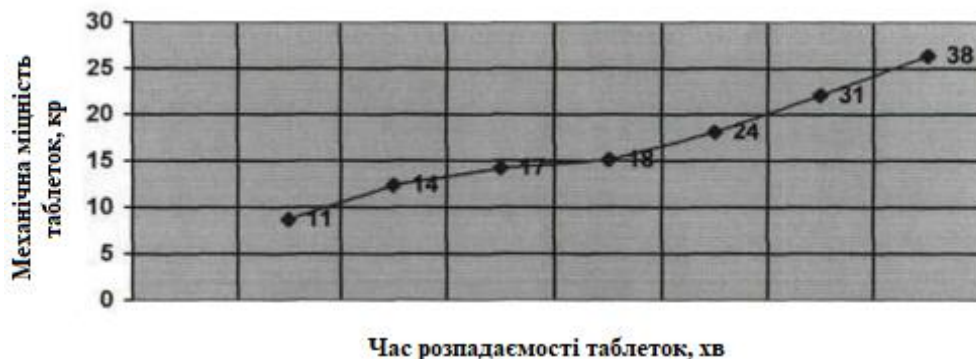


Рисунок 6. Залежність часу розпаду від механічної міцності у модельних таблетках, приготовлених з використанням водного розчину ПВП різної концентрації

Розпадність таблеток з використанням як зволожувач 40% водного розчину ПВП значно перевищувала встановлені у фармакопеї межі розпаду для таблеток, покритих оболонкою, і склала 38 хвилин. Тому подальше завдання у розробці складу полягала у підвищенні швидкості дезінтеграції таблеток рахунок введення супердезінтегранта. Найбільш доступними і дезінтегрантами, що часто використовуються, є натрію кроскармелоза і натрію крохмалю гліколят. Наступні серії експериментальних завантажень спрямовані на визначення найбільш ефективного для даного складу супердезінтегранта та необхідної його кількості. Як відомо, введення розпушувачів всередину і на зовнішню поверхню гранул надає більш позитивний вплив на розпадання та розчинення таблеток, ніж включення дезінтегранта тільки до складу суміші, що опудрює. Тому встановлені кількості вводили в рівній кількості суху суміш і на пудрування грануляту. Таблетування гранулятів здійснювали при постійному тиску та швидкості таблетування.

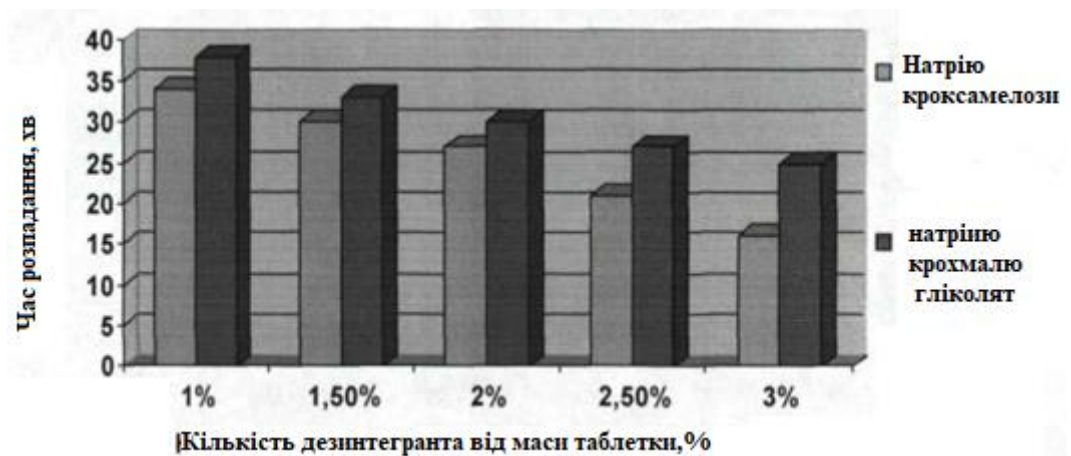


Рисунок 7. Розпадність модельних таблеток, що містять різну кількість дезінтегрантів.

Дані за залежністю показника розпадності отриманих модельних таблеток від відсоткової кількості розпушувача від маси таблетки представлені на рисунку 7. Як, видно, з діаграми, введення натрію кроскармелози до складу розроблюваної таблетки дозволяє отримати відповідне за показником «розпадання» ядро і діє значно ефективніше

Експериментально визначено необхідну кількість натрію кроскармелози – 3%. Таким чином, компенсуючи кількість натрію кроскармелози за рахунок збільшення маси таблетки з 0,8 г до 0,82 г, розроблено кількісний склад допоміжних компонентів запропонованих композитних таблеток (табл. 7):

Таблиця 7

Склад таблеток-ядер

Назва компонента	Кількість, мг	Кількість, %
Ібупрофен	400	48,78
Парацетамол	200	24,39
Дротаверину гідрохлорид	40	4,88
Кофеїн	50	1,22
Фенобарбітал	10	6,1
Лактоза	23,65	2,88
Натрію кроскармелозу	24,6	3,0
Полівінілпіролідон (Коллідон К25)	47,15	5,75
Тальк	12,3	1,5
Магнію стеарат	8,2	1,0
Аеросил	4,1	0,5
РАЗОМ:	820	100

Таким чином, остаточно сформовано оптимальний склад таблетованої маси.

3.2.2 Вибір основних параметрів ведення технологічного процесу отримання таблеток-ядер, що містять ібупрофен

Для розробки технологічної схеми необхідно було уточнення таких технологічних параметрів як спосіб введення зволожувача і час перемішування маси, залишкова волога грануляту.

Для рівномірного розподілу зволожувача ведення 40% розчину 11ВП в суху суміш активних компонентів та наповнювача - лактози здійснювали у два

прийоми. Час перемішування після першої порції – 10 хвилин. Час перемішування після другої порції змінювали – 5, 10, 15, 20 хвилин.

Відзначено, що при перемішуванні маси після введення другої порції зволожувача більше 15 хвилин спостерігалось перезволоження суміші (рисунок 8).

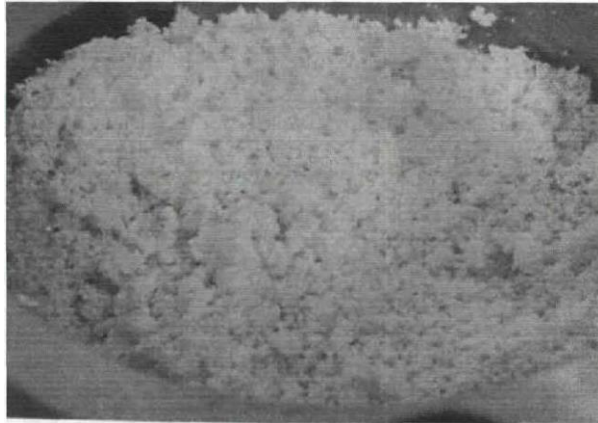


Рисунок 8. Зволожена маса з часом перемішування після введення необхідної кількості гранулюючої рідини більше 15 хвилин.

Гранулометричні склади отриманих мас представлені на рисунку 9

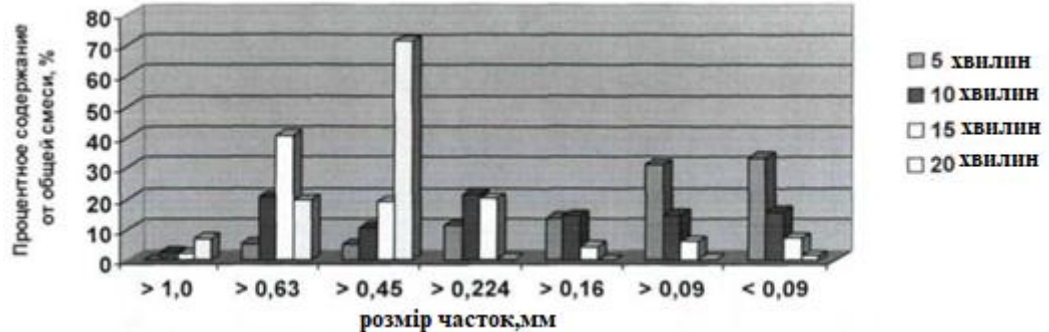


Рисунок 9. Гранулометричні склади таблеткових мас з різним часом перемішування після введення другої порції зволожувача.

Результати аналізу таблеток за показниками механічна міцність, міцність до стирання та «опис» представлені у табл. 8.

Результати аналізу таблеток за показниками механічна міцність, міцність до стирання та «опис» з різною концентрацією розчину зволожувача

Назва показника	Опис таблеток			
	5 минут	10 минут	15 минут	20 минут
Механічна міцність, кр	9,8	21,3	26,8	28,9
Міцність до стирання, %	87,2	99,8	99,9	99,9
Налипання на поверхню пуансонів	+	-	-	-
Сколи краю таблеток	-	-	-	-
Розшарування (тріщини по ребру таблетки)	+	-	-	-

Примітка: де "+" - наявність показника, "-" - відсутність показника.

Залежність часу розпаду від часу перемішування представлена рис. 10.

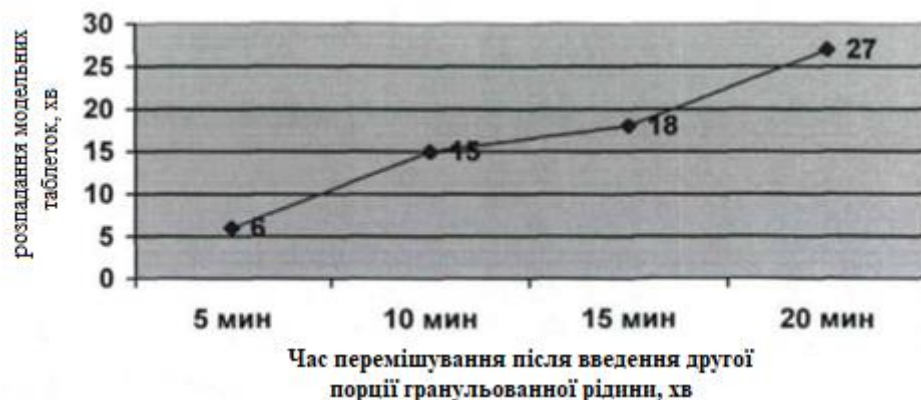


Рисунок 10. Залежність розпаду таблеток від часу перемішування після введення другої порції гранулюючої рідини.

Виходячи з одержаних результатів досліджень визначено оптимальний час перемішування суміші після введення другої порції зволожувача – 10 хвилин. Для визначення меж залишкової вологи в грануляті сушіння грануляту здійснювали до залишкової вологи - 2,0, 1,5, 1,25, 1,0, 0,75, 0,50, 0,35%. Залежність часу розпаду від залишкової вологи таблеткової маси представлені малюнку 11.

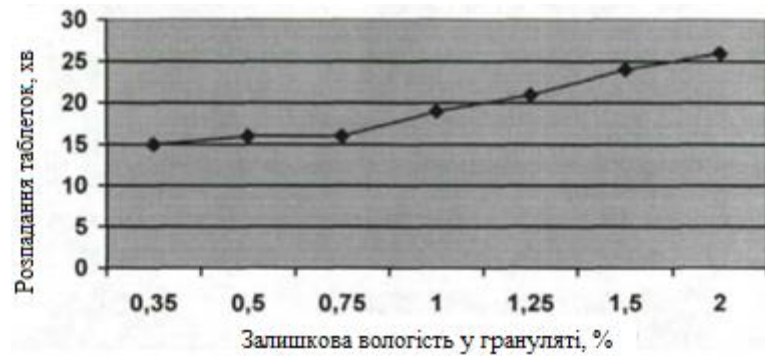


Рисунок 11. Залежність розпаду таблеток-ядер від залишкової вологи в грануляті.

Результати аналізу таблеток за показниками механічна міцність, міцність до стирання та «опис» представлені в табл.

Таблиця 9

Результати аналізу таблеток за показниками механічна міцність, міцність до стирання та «опис» з різними показниками залишкової вологи грануляту

Назва показника	Опис таблеток із різними показниками залишкової вологи грануляту						
	0,35%	0,5%	0,75%	1,0%	1,25%	1,5%	2,0%
Механічна міцність, кр	20,8	21,3	21,1	20,8	16,3	14,0	9,3
Міцність до стирання, %	99,8	99,9	99,9	99,8	99,3	97,1	87,3
Налипання на поверхню пуансонів	-	-	-	-	+	+	+
Сколи краю таблеток	-	-	-	-	-	-	-
Розшарування (тріщини по ребру таблетки)	-	-	-	-	-	+	+

Примітка: "+" - наявність показника, "-" - відсутність показника.

Коментуючи цю таблицю і виходячи з показників розпадної, встановлена межа залишкової вологи в грануляті після сушіння, яка склала - (0,35-1,0) %.

3.3 Опис технологічного процесу виробництва таблеток

Технологічну схему виробництва таблеток наведено на рис. 12. Вона складається з двох стадій допоміжних робіт, п'яти стадій основного технологічного процесу (отримання таблеткової маси, таблетування та знепилення) та трьох стадій фасування та пакування таблеток.

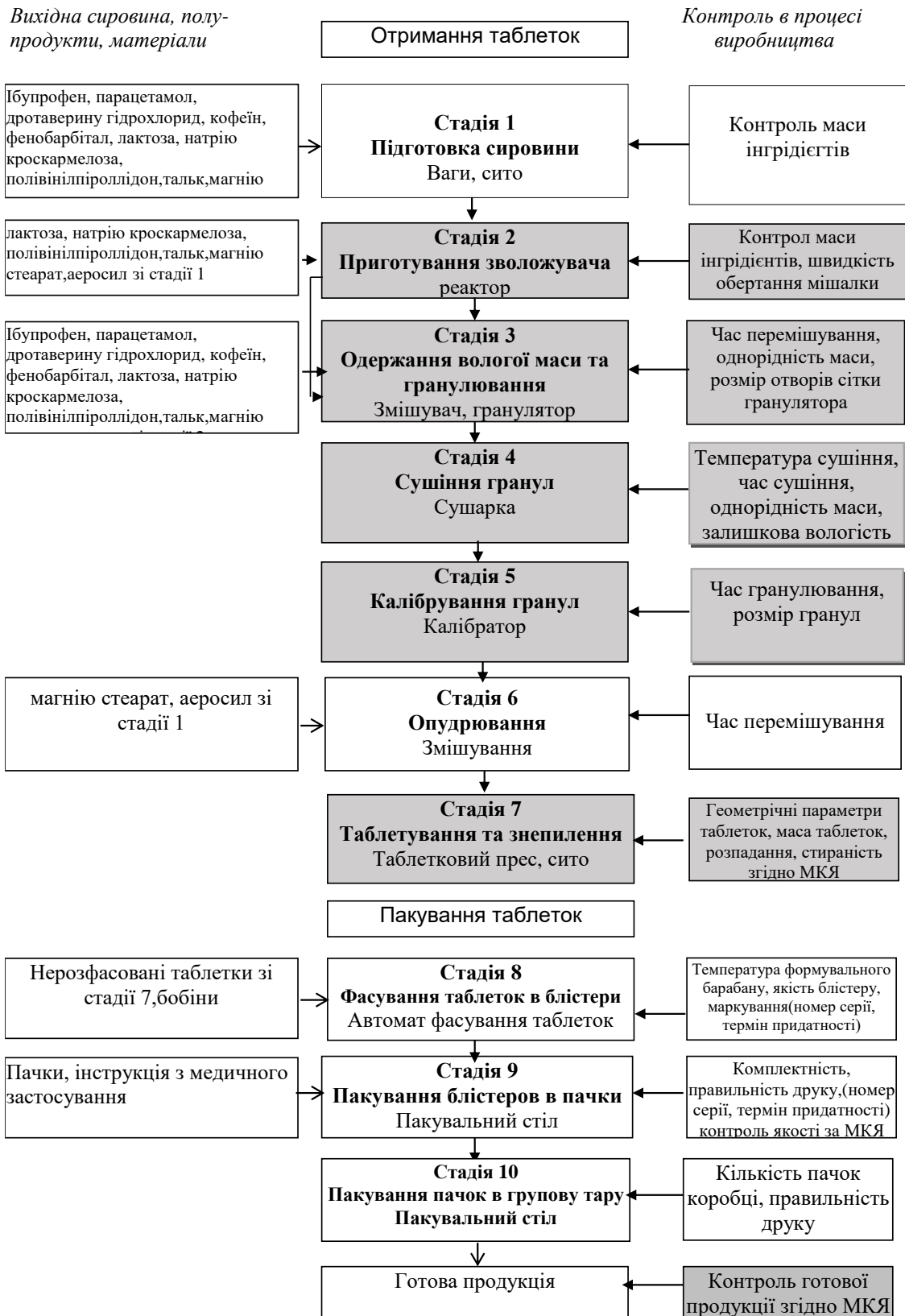


Рисунок 12. Технологічна схема виробництва багатокomпонентних таблеток

3.4 Технологічні випробування комбінованих таблеток

Згідно ДФУ [70, 74, 89] для розроблених таблеток проводили визначення зовнішнього вигляду, середньої маси, однорідності маси, розпадання, стираності [90–92].

Опис. Таблетки плоскоциліндричної форми світлого кольору. На поверхні знаходяться вкраплення різного розміру та кольору.

За зовнішнім виглядом таблетки мають відповідати вимогам ДФУ ІІ вид., ст. «Таблетки», с. 263 [74].

Середня маса. Межі середньої маси повинні становити від 740 мг до 860 мг.

Зразки таблеток мають відповідати вимогам ДФУ ІІ вид., ст. 2.9.5. Відхилення середньої маси таблетки від номінальної має не перевищувати $\pm 7,5\%$ [74].

Однорідність маси. З 20 випробовуваних таблеток має бути не більше 2 таблеток, що мають відхилення від середньої маси більше $\pm 7,5\%$, не повинно бути жодної таблетки, що має відхилення від середньої маси більше $\pm 15\%$.

Випробування виконують для кожної з 20 таблеток за методикою ДФУ ІІ вид., ст. 2.9.5 [74].

Розпадання. Час розпадання таблеток при використанні направляючих дисків має не перевищувати 15 хв.

Зразки таблеток мають відповідати вимогам ДФУ ІІ вид., ст. 2.9.1 та ст. «Таблетки», с. 263 [74].

Стираність. Стираність не повинна становити більше 1%.

Зразки таблеток мають відповідати ДФУ ІІ вид., ст. 2.9.7 [74].

Розчинення. Цей тест за вимогами ДФУ ІІ вид., ст. 2.9.3 [74] потрібно використовувати для визначення ступеня вивільнення діючих речовин із таблетки; як середовище розчинення використовують 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої. Кількість діючих речовин, що перейшла в середовище розчинення через 45 хв., має бути не менше 75% і не більше 115% від номінального вмісту, зазначеного в розділі «Склад».

Висновки до розділу 3

1. Досліджено склад таблеткової маси та експериментально обґрунтовано застосування методу вологої грануляції для отримання запропонованих таблеток.
2. Досліджено кристалографічні, фізико-хімічні та технологічні властивості порошків.
3. Дослідження кінетики сушки в сушарці псевдозрідженого шару дозволило встановити час сушки – 20 хв. – за температури $75\pm 5^\circ\text{C}$ до залишкової вологи 1,5 – 2,0%.
4. На підставі вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей таблеткових мас розроблено раціональний склад та технологію таблеток.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано та узагальнено сучасні дані літератури стосовно фармакологічних властивостей анальгетичних засобів, доведено доцільність створення багатокомпонентного анальгетика у вигляді таблетки, що забезпечують точність дозування діючих речовин, зручність у використанні препарату, стабільність при зберіганні.
2. На підставі результатів фізико-хімічних, технологічних та фармакологічних досліджень субстанцій діючих речовин підібрано допоміжні речовини – запропоновано використовувати тальк, натрій кроскармелозу, лактозу, колідон, аеросил та магнія стеарат; обґрунтовано склад комбінованих таблеток.
3. Дослідження кінетики сушки в сушарці псевдозрідженого шару дозволило встановити час сушки – 20 хв. – за температури $75\pm 5^\circ\text{C}$ до залишкової вологи 1,5 – 2,0%.
4. На підставі вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей таблеткових мас розроблено раціональну технологію комбінованих таблеток.
5. Враховуючи нестабільну фінансово-економічну ситуацію і наявність певною мірою розвиненої виробничої бази по випуску вітчизняних анальгетиків необхідно зменшити залежність ринку від імпорту зазначених препаратів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Асатов, С. И. Совершенствование технологии получения таблеток папаверина гидрохлорида на основе микрокристаллической целлюлозы / С. И. Асатов, А. М. Усубаев, Х. М. Камилов // Химико-фармац. журнал. – 2001. – №10. – С. 34 – 35.
2. Белоусов, В. А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В. А. Белоусов, М. Б. Вальтер. – М.: Медицина, 1980. – 216 с.
3. Борзунов, Е. Е. Исследование в области физико-химической технологии таблетирования порошкообразных веществ: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук / Е. Е. Борзунов. – Львов, 1972. – 24 с.
4. Борзунов, Є. Є., Дашевський А. Н. Дослідження в галузі таблетування лікарських препаратів / Є. Є. Борзунов, А. Н. Дашевський // Фармац. журн. – 1994. – №2. – С. 62 – 68.
5. Браткович, С. Т. Визначення впливу ступеня подрібнення на швидкість вивільнення і біологічну доступність амінофіліну / С. Т. Браткович, Н. Д. Крувчинський // Фармац. журн. – 1991. – №1. – С. 55 – 58.
6. Виробництво таблеток / Т. А. Грошовий, Є. Є. Борзунов, М. О. Казарінов та ін. // Фармац. журнал. – 1992. – №3. – С. 65 – 68.
7. Виробництво таблеток. Повідомлення II. Виробництво таблеток прямим пресуванням / Грошовий Т. А., Борзунов Є. Є., Казарінов М. О. та ін. // Фармац. журн. – 1993. – №5. – С. 33 – 37.
8. Дараган, А. Г. Физика таблетирования и основные технологические процессы получения таблеток: обзор. информ. / А. Г. Дараган // Хим.-фармац. пром-сть. – М.: ЦБНТИ Минмедбиопрот, 1988. – Вып. 10. – 25 с.
9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-

- експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. –
Доповнення 1. – 2004. – 520 с.
11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-
експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. –
Доповнення 2. – 2008. – 605 с.
12. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий
фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків :
Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр
якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
13. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий
фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків :
Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр
якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
14. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий
фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків :
Державне підприємство «Український Науковий фармакопейний центр
якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
15. До проблеми створення і вдосконалення таблетованих лікарських
засобів / Борисенко Ю. Б., Казарінов М. О., Попова Н. О. та ін. // Фармац.
журн. – 1990. – №3. – С. 38 – 42.
16. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм. –
Львів: Львів. держ. мед. універ., 1996. – 88 с.
17. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм:
посібник / Ф. Жогло, В. Возняк, В. Попович та ін. – Львів: Видео «Центр
Європи», 1996. – С. 82 – 83.
18. Искрицкий, Г. В. Изучение линейных размеров и формы частиц
порошков / Г. В. Искрицкий, Н. А. Бугрим, Р. М. Сафиулин // Фармация.
– 1977. – №5. – С. 16 – 19.
19. Ковальов, В. М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / В. М.
Ковальов, О. І. Павлій, Т. І. Ісакова. – Х.: Прапор, Вид-во НФАУ, 2000.

- 704 с.
20. Кольман-Иванов, Э. Э. Таблетирование в химической промышленности / Э. Э. Кольман-Иванов. – М.: Химия, 1976. – 200 с.
21. Критерії якості виробництва таблеток / В. А. Загорій, Є. Є. Борзунов, В. С. Буцька та ін. // Фармац. журнал. – 2003. – №2. – С. 75 – 78.
22. Кузнецов, А. В. Выбор увлажнителя при изготовлении таблеток с использованием предварительного гранулирования // Фармация. – 2002. – №6. – С. 27 – 29.
23. Лекарственные средства, отпускаемые без рецепта врача / В. М. Шаповалова, В. С. Даниленко, В. В. Шаповалов, Т. А. Бухтиарова. – Х.: Торсинг, 1998. – 528 с.
24. Маркова, О. В. Оптимізація технології виробництва таблеток / О. В. Маркова, Т. А. Грошовий // Фармац. журнал. – 1992. – №5 – 6. – С. 59 – 63.
25. Мартюшова, В. М. Вплив полівінілпіролідону на вивільнення атенололу з модельних таблеток // Фармац. журнал. – 2002. – №6. – С. 51 – 53.
26. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2006. – 1200 с.
27. Муравьева, Д. А. Фармакогнозия: Учебник / Д. А. Муравьева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1991. – 560 с.
28. Оптимізація технології виробництва таблеток / О. В. Маркова, Т. А. Грошовий, В. Й. Любін та ін. // Фармац. журн. – 1992. – №1. – С. 72 – 76.
29. Пашнев, П. Д. Исследования в области технологии производства таблеток: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук / П. Д. Пашнев. – Х., 1992. – 45 с.
30. Перспективи створення та розвитку твердих лікарських форм пролонгованої дії / Чуєшов В. І., Заболотний В. О., Супрун О. В. та ін. // Вісник фармації. – 1998. – №2 (18). – С. 58 – 64.
31. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток.

- Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И. В. Воскобойникова, С. Б. Авакян, Т. А. Сокольская и др. // Химико-фармац. журнал. – 2005. – №1. – С. 22 – 29.
- 32.Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: справочник. – М.: АстраФармСервис. – 2005. – 1536 с.
- 33.Теоретические условия создания таблеток с заданным высвобождением лекарственных веществ / Е. Е. Борзунов, А. Н. Дашевский, Яссер Абдельгани // Современные исследования в технологии и использовании лекарственных препаратов: сб. науч. тр. – Ашхабад, 1993. – С. 120 – 127.
- 34.Технология и стандартизация лекарств: сб. науч. тр. / под ред. В. П. Георгиевского и Ф. А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.
- 35.Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: в 2-х томах / И. М. Перцев, И. А. Зупанец, Л. Д. Шевченко и др. – Х.: Изд-во НФаУ, 1999. – Т. 1. – 463 с; Т. 2. – 442 с.
- 36.Cervera, R. The management of pregnant patients with antiphospholipid syndrome / R. Cervera, J. Balasch // *Lupus*. – 2004. – V. 13 (9). – P. 683 – 687.
- 37.Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis / C. Bombardier, L. Laine, A. Reicin, D. Shapiro, R. Burgos-Vargas, B. Davis // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – V. 343 (21). – P. 1520 – 1528.
- 38.COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression / N. V. Chandrasekharan, H. Dai, K. L. Roos, N. K. Evanson, J. Tomsik, T. S. Elton, D. L. Simmons // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2002. – V. 99. – P. 13926 – 13931.
- 39.Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: A pilot clinical trial / L. S. Kim, L. J. Axelrod, P. Howard, N. Buratovich, R.

- F. Waters // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2006. – V. 14 (3). – P. 286 – 294.
40. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*: in 3 vol.: 2nd ed. / ed. by J. Swarbrick, J. C. Boylan. – New York: Marsel Dekker, Inc. – 2002.
41. *Enstanbung beim Tablettenherstellen* // *Chem. Ind. Techn.* – 1995. – №1. – S. 32.
42. *European Pharmacopoeia* / Council of Europe. – 4th ed. – Strasbourg, 2002. – 2416 p.
43. *Graham, G. G. Tolerability of paracetamol* / G. G. Graham, K. F. Scott, R. O. Day // *Drug Saf.* – 2005. – V. 28 (3). – P. 227 – 240.
44. *Green, G. A. Understanding NSAIDS: from aspirin to COX-2* / G. A. Green // *Clin. Cornerstone*. – 2002. – V. 3. – P. 50 – 59.
45. *Kocsis, J. J. Biological effects of the metabolites of dimethyl sulfoxide* / J. J. Kocsis, S. Harkaway, R. Snyder // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1975. – V. 243. – P. 104 – 109.
46. *Moore, D. E. Drug-induced cutaneous photosensitivity* / D. E. Moore // *Drug Safety*. – 2002. – V. 25. – P. 345 – 372.
47. *Morton, J. I. Effects of oral dimethyl sulfoxide and dimethyl sulfone on murine autoimmune lymphoproliferative disease* / J. I. Morton, B. V. Siegel // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1986. – V. 183. – P. 227 – 230.
48. *Ostensen, M. E. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy* / M. E. Ostensen, J. F. Skomsvoll // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2004. – V. 5 (3). – P. 571 – 580.
49. *Thomas, M. C. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs – the triple whammy* / M. C. Thomas // *Med. J. Aust.* – 2000. – V. 172. – P. 184 – 185.
50. *Wilkes, J. M. Acetaminophen overdose in pregnancy* / J. M. Wilkes, L. E. Clark, J. L. Herrera // *South. Med. J.* – 2005. – V. 98 (11). – P. 1118 – 1122.

Національний фармацевтичний університет

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

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА
« 28 » вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Анни ВАРУШИ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка складу та технології багатокомпонентного анальгетика»
керівник кваліфікаційної роботи: Михайло МАРЧЕНКО, к.фарм. н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «6» березня 2023 року № 59
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: Робота присвячена розробці складу та технології багатокомпонентного анальгетика у вигляді таблеток.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): проаналізувати і узагальнити дані сучасних літературних джерел, що до застосування анальгетиків; провести аналіз фармацевтичного ринку України і встановити доцільність створення таблеток для лікування відповідної патології; на основі проведеного комплексу фізико-хімічних і біофармацевтичних досліджень теоретично обґрунтувати та експериментально розробити раціональний склад багатокомпонентного анальгетика; вивчити стабільність, умови і термін зберігання досліджуваного препарату.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 9, рисунків – 12.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Михайло МАРЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	28.09.2022	28.09.2022
2	Михайло МАРЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	17.11.2022	17.11.2022
3	Михайло МАРЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	19.12.2022	19.12.2022

7. Дата видачі завдання: « 28 » вересня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Вибір теми	вересень 2022 р.	виконано
2	Аналіз літературних джерел	жовтень 2022 р.	виконано
3	Проведення експериментальних досліджень	жовтень-грудень 2022 р.	виконано
4	Оформлення роботи	січень-березень 2023 р.	виконано
5	Надання готової роботи до комісії	квітень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Анна ВАРУША

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Михайло МАРЧЕНКО

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.	Варуша Анна Петрівна	Розробка складу та технології багатоконпонентного анальгетика	Development of the composition and technology of a multi-component analgesics	доц. Марченко М. В.	доц. Безрукавий Є. А.

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

Вірно: пров. фахівець деканату
Фоменко



Н. В.

ВИСНОВОК

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

№ 113063 від « 5 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Варуши Анни Петрівни, 5 курсу, ___4___ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу та технології багатокomпонентного анальгетика / Development of the com-position and technology of a multicomponent analgesics», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копії).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

14%

ВІДГУК

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

Анни ВАРУШИ

на тему: «Розробка складу та технології багатокомпонентного
анальгетика».

Актуальність теми. Кваліфікаційна робота виконана на основі теоретичних
положень і експериментальних досліджень по розробці складу
багатокомпонентного анальгетика.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість
Практична цінність роботи базується на вивченні фізико-хімічних,
фармакотехнологічних властивостях субстанцій для лікування запальних
процесів, з метою організації промислового виробництва препарату в
належних умовах з урахуванням оптимальних параметрів постадійної
технологічної переробці сировини, напівпродуктів і отримання продукції
необхідної якості.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота за об'ємом теоретичних і практичних
досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних
робіт.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна
робота Анни ВАРУШИ може бути представлена до захисту в Екзаменаційну
комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння
освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Науковий керівник _____

Михайло МАРЧЕНКО

«12» квітня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Анни ВАРУШИ

**на тему: «Розробка складу та технології багатокomпонентного
анальгетика».**

Актуальність теми. Кваліфікаційна робота виконана на основі теоретичних положень і експериментальних досліджень по розробці та дослідженню складу таблеток протизапальної дії.

Теоретичний рівень роботи. Здобувачем вищої освіти проведено огляд сучасних джерел літератури, що стосуються теоретичних аспектів розробки лікарських препаратів для лікування запальних процесів. Проведено аналіз фармацевтичного ринку України препаратів відповідних груп, встановлено доцільність створення таблеток для лікування відповідної патології.

Пропозиції автора з теми дослідження. Теоретично обґрунтовано й експериментально розроблено склад багатокomпонентного анальгетика. Проведено фізико-хімічні та біофармацевтичні дослідження, вивчена стабільність в процесі зберігання.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час роботи здобувачка вищої освіти проаналізував літературні дані, освоїв фізичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні методи досліджень, які представляють практичний інтерес.

Недоліки роботи. За змістом роботи зустрічаються орфографічні помилки та технічні помилки.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Анни ВАРУШИ може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного

фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Рецензент _____

доц. Євген БЕЗРУКАВИЙ

«19» квітня 2023 р.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 9

«26» квітня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри

аптечної технології ліків

(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л.І.

Секретар: докт. філ., асистент Коноваленко І. С.

ПРИСУТНІ:

Богуцька О. Є., Зуйкіна С. С., Ковальова Т. М., Крюкова А. І., Марченко М. В.,
Половко Н. П., Семченко К. В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

СЛУХАЛИ: проф. Вишневську Л. І. – про представлення до захисту до
Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

ВИСТУПИЛИ: Здобувач вищої освіти групи Фс18(5,0д)-04 спеціальності 226
Фармація, промислова фармація Анни ВАРУШИ – з доповіддю на тему
«Розробка складу та технології багатокомпонентного анальгетика» (науковий
керівник, доц. Михайло МАРЧЕНКО).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф.

(підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

асистент

(підпис)

Ілона КОНОВАЛЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Анна ВАРУША до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу та технології препарату адаптогенної дії»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Анна ВАРУША представила кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Михайло МАРЧЕНКО

«12» квітня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

_____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

«26» квітня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 13 » червня 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/