

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра технологий фармацевтических препаратов**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**по теме: «УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СОСТАВА ТАБЛЕТОК
ВАЛИДОЛ»**

Выполнил: соискатель высшего образования

Фм18(5,0д)і-06

специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация

Мохаммад ЗУДЕХ

Руководитель: доцент заведения высшего образования
кафедры технологий фармацевтических препаратов
к.фарм.н., доцент Сергей ТРУТАЕВ

Рецензент: доцент заведения высшего образования
кафедры технологии лекарств
к.фарм.н., доцент Владимир КОВАЛЕВ

Харьков – 2023 год

АНОТАЦИЯ

Квалификационная работа направлена на актуализацию замещения сахара, как вспомогательного вещества, в твердых лекарственных формах для пациентов с сахарным диабетом. Материалы содержат информацию о проблеме диабета, современных сахарозаменителей, разработки рецептуры с сахарозаменителем на примере таблеток валидол.

Работа состоит из следующих частей: вступление, обзор литературы, выбор методов исследования, экспериментальная часть, общие выводы, перечень использованных литературных источников. Общий объем работы 43 страниц, содержит 8 таблицы, 2 рисунков, 45 источника литературы.

Ключевые слова: таблетка, сахар, сахарозаменители, вспомогательные вещества, технология.

ANNOTATION

Qualification work is aimed at updating the substitution of sugar as an excipient in solid dosage forms for patients with diabetes mellitus. The materials contain information about the problem of diabetes, modern sweeteners, the development of a formulation with a sweetener using the example of validol tablets.

The work consists of the following parts: introduction, literature review, choice of research methods, experimental part, general conclusions, list of references used. The total volume of work is 43 pages, contains 8 tables, 2 figures, 45 sources of literature.

Key words: tablet, sugar, sweeteners, excipients, technology.

СОДЕРЖАНИЕ

Перечень условных сокращений	4
ВСТУПЛЕНИЕ	5
РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ.	9
1.1 Диабет в современном мире.....	9
1.2 Предпочтительные сахарозаменители	13
1.3 Анализ фармацевтического рынка Украины лекарственных средств с ментол в ментиловом эфире кислоты изовалериановой	16
РАЗДЕЛ 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	20
2.1 Выбор общей методологии исследования.....	20
2.2 Объекты исследования	22
2.3 Методы исследования.....	28
Выводы к 2 разделу	30
РАЗДЕЛ 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	31
3.1 Экспериментальная разработка состава	31
3.2 Краткая технология производства в заводских условиях.....	39
Выводы к 3 разделу	42
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	43
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ	44

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АНД – аналитическая нормативная документация;

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

ГФУ – Государственная фармакопея Украины;

ДВ – действующее вещество;

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;

ЛП – лекарственный препарат;

ЛС – лекарственное средство;

МЗ Украины – Министерство здравоохранения Украины;

НД – нормативная документация;

ОКК – отдел контроля качества;

СД – сахарный диабет.

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы. Проблема диабета распространяется во всем мире и находится в центре внимания ВОЗ. Организация отмечает, что заболевание сокращает продолжительность жизни, увеличивает процент смертности и первичной инвалидности взрослого населения. В настоящее время диабет входит в десятку ведущих причин смерти в мире.

Три основных типа диабета – это сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа и гестационный сахарный диабет. Международная диабетическая федерация (IDF) сообщает о распространенности диабета на национальном, региональном и глобальном уровнях с 2000 года. Также, по их оценкам, было подсчитано, что суммарное количество страдающих сахарным диабетом (первого и второго типа) составляло:

- 2009 год – 285 миллионов человек,
- 2011 год – 366 миллионов человек;
- 2013 год – 382 миллиона человек;
- 2015 год – 415 миллионов человек;
- 2017 год – 425 миллионов человек;
- 2019 год – 463 миллиона человек;
- Заболеваемость сахарным диабетом 2 типа составляет примерно 90 % от общего зарегистрированного количества случаев.

На сегодня причина этого повышения остается неразрешённой проблемой, однако ее связывают с урбанизацией, ожирением и старением. Генеральный директор ВОЗ отметил в своем докладе 6 апреля 2023 г., что неинфекционные заболевания приводят к 70 % смертельных исходов во всем мире и все это связывается с нерациональным питанием, недостатком физической активности и высоких показателей диабета и ожирения. Дополнительным фактором увеличения распространенности является лучшая выживаемость (в некоторых популяциях) людей с диабетом за счет раннего

выявления, улучшения лечения диабета и, следовательно, снижения преждевременной смертности.

По оценкам прогноза 2019 года представленного в «Глобальные и региональные оценки распространенности диабета на 2019 г. и прогнозы на 2030 и 2045 гг.» распространенность заболевания может вырасти на 25 % к 2030 году и на 51 % к 2045 году.

С целью повысить осведомленность людей о глобальной эпидемии диабета и обратить внимание общественности на необходимость периодического мониторинга состояния здоровья, своевременного выявления диабета на ранних стадиях и необходимости принятия мер для сведения к минимуму факторов риска, был введен Всемирный день борьбы с сахарным диабетом, который отмечается 14 ноября.

Диабетический атлас Международной диабетической федерации служит как источник информации для принятия решений в области здравоохранения, связанной с соответствующим заболеванием. Его считают практическим инструментом для активистов по борьбе с диабетом. Целью этого руководства считают, что оно сможет оказать влияние на представителей государственного и частного сектора к принятию мер по выявлению и профилактике сахарного диабета 2-го типа в группах риска и поможет повысить уровень помощи пациентам, страдающим на диабет.

Так по информации 10-го издания «Diabetes Atlas» показано на 2021 год, что в Украине людей с диабетом насчитывается более 2 млн. Официальные данные Украины на 2017 год – почти 1,3 млн. Информирование о заболеваемости по данной патологии в 2022 году, со ссылкой на Минздрав Украины, показано, что около 200 тыс. пациентов вынуждены принимать инсулин и около 95 % пациентов с сахарным диабетом имеют его 2-й тип.

Такая распространенность заболевания и перечисленные факторы риска обуславливают возможность для фармацевтических производителей проводить разработки лекарственных препаратов отдавая предпочтение сахарозаменителям или другим наполнителям.

Цель работы: провести замену сахара в рецептуре твердой лекарственной формы на примере таблеток с ментол в ментиловом эфире кислоты изовалериановой, под названием «валидол».

Задания исследования:

1. Провести обзор относительно распространенности диабета в современном мире, актуальных сахарозаменителей, а также их перспективности использования в лекарственном средстве в качестве наполнителя, провести анализ фармацевтического рынка Украины с целью определить возможную лекарственную форму и лекарственное средство для дальнейшего исследования;

2. Обосновать приоритетную линию в направлении усовершенствования состава лекарственной формы, представить описание сырья и возможных вспомогательных веществ, выбрать и представить основные методы для анализа полупродуктов и готового продукта в процессе разработки;

3. Проанализировать возможное сырье, проработать модельные составы и в лабораторных условиях провести анализ полупродуктов для достижения поставленной цели работы, на основании полученных результатов составить технологическую блок-схему производства и привести краткое изложение технологического процесса в заводских условиях.

Объект исследования: состав, технология лекарственной формы.

Предмет исследования: поиск перспективного лекарственного средства для совершенствования состава, исходное сырье, полупродукты, готовая лекарственная форма и ее технология производства.

Методы исследования: общепринятые аналитические, маркетинговый анализ, фармако-технологические и статистические методы в соответствии с ГФУ 2.0.

Практическое значение полученных результатов: усовершенствование состава позволит пациентам с сахарным диабетом более безопасно принимать таблетки валидол.

Научная новизна: предложено совершенствование состава таблеток валидол для особой группы пациентов.

Апробация результатов исследования и публикации: участие в конференции с публикацией тезисов: Актуальність питання удосконалення складу таблеток з наповнювачем цукор / Зудех Мохаммад, наук. керівник: Трутаєв С.І. // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали ХХІХ міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів, 19-21 квітня 2023 р., м. Харків, Україна

Структура та об'єм кваліфікаційної роботи: робота складається з наступних частин: вступлення, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел. Загальний об'єм роботи 43 сторінок, містить 8 таблиць, 2 малюнки, 45 джерел літератури.

РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1.1 Диабет в современном мире

Диабет – это хроническое заболевание, при котором поджелудочная железа не вырабатывает достаточное количество инсулина или организм не может эффективно использовать выработанный инсулин. Болезнь до сих пор остается одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем общества и является одной из ведущих причин преждевременной заболеваемости и смертности, поскольку часто приводит к ампутации конечностей, потере зрения, почечной недостаточности и провоцирует сердечно-сосудистые заболевания. В результате неконтролируемого диабета возникает гипергликемия (повышение уровня глюкозы в сыворотке крови), что приводит к поражению многих систем организма, особенно нервов и кровеносных сосудов [1].

В соответствии с информацией представленной «Центром громадського здоров'я МОЗ України», выделяют 3 вида диабета [1]:

- I тип (инсулинозависимый) – характеризуется недостаточной выработкой инсулина, причины возникновения изучаются, в данное время остановить заболевание практически невозможно;
- II типа (инсулин-независимый) – возникает из-за неэффективного использования инсулина самим организмом и часто связано с избыточным весом и/или недостаточной физической активности в образе жизни пациента;
- Гестационный диабет – характеризуется повышением уровня сахара в крови в период беременности у женщин, что влечет высокий риск появления осложнений во время беременности и родов.

Американская диабетическая ассоциация выделяет дополнительно группу «специфические типы диабета», обусловленные другими причинами, например, синдромы моногенного диабета (такие как неонатальный диабет и диабет зрелого возраста у молодых), заболевания экзокринной части

поджелудочной железы (муковисцидоз, панкреатит), лекарственный (химический), появление после трансплантации органов) [2,3].

Основные симптомы могут выражаться в следующем: чрезмерное мочеотделение, жажда, постоянное чувство голода, потеря веса, усталость, ухудшение зрения [4].

Проблема диабета распространена во всем мире и является одним из объектов внимания ВОЗ, таким образом, чтобы привлечь внимание общественности, был введен Всемирный день борьбы с сахарным диабетом – 14 ноября. ВОЗ отмечает, что заболевание сокращает продолжительность жизни, увеличивает смертность в 2-3 раза, 3 % первичной инвалидности взрослого населения является следствием заболевания диабетом. В настоящее время диабет входит в десятку ведущих причин смерти в мире [5].

6 апреля 2023 г. на пресс-брифинге Генеральный директор ВОЗ отметил, что: «В настоящее время более 70 % всех случаев смерти в мире происходят по причине неинфекционных заболеваний, на фоне нездорового питания и недостатка физической активности значительно выросли показатели диабета и ожирения» [6].

На семьдесят пятой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения были поставлены глобальные цели по борьбе с диабетом, которые были первыми в своем роде глобальные цели в области противодействия диабету. Они предусматривают комплекс рекомендаций по укреплению и мониторингу национальных мер по борьбе с диабетом. Эта цель включает ряд задач [7]:

- диагностирование диабета у 80 % страдающих им лиц;
- надлежащий контроль гликемии у 80 % диабетиков;
- эффективный контроль кровяного давления у 80 % лиц с диагностированным диабетом;
- терапию статинами 60 % страдающих диабетом лиц в возрасте 40 лет и старше;

- возможность получать доступный инсулин и самостоятельно контролировать уровень глюкозы в крови для 100 % пациентов (диабет 1 типа).

В ответ на растущее бремя диабета во всем мире Всемирная организация здравоохранения запустила Глобальный договор о диабете, который приурочен к 100-летию открытия инсулина. Его целью является снижение риска диабета и обеспечение доступного и качественного лечения, что также предусматривает профилактику диабета 2 типа, т.е. вопросы связанные с ожирением, диетой и физической активности. Данное направление работы началось на Глобальном саммите по диабету, организованном совместно ВОЗ и правительством Канады 14 апреля 2021 года [8].

По данным 10-го издания «Diabetes Atlas» Международной диабетической федерации по состоянию на 2021 год показывают, что в Украине людей с диабетом 2 млн 325 тыс. (без учета детей). Также следует отметить, что такие данные включают людей с недиагностированным сахарным диабетом. Официальные данные Украины есть на 2017 год. (почти 1 млн 300 тыс.). С 2018 года МЗ Украины отменило ведение учета больных с сахарным диабетом и до 2021 года фактически учитывались только больные получающие инсулин (эти данные вносились в электронный Реестр пациентов, нуждающихся в инсулинотерапии) [9].

К Международному дню по борьбе с диабетом в информации со ссылкой на МЗ Украины отмечено, что в Украине официально зарегистрировано более миллиона больных сахарным диабетом и около 200 тысяч пациентов вынуждены постоянно принимать инсулин, порядка 95 % пациентов с сахарным диабетом имеют его 2й тип, который предполагается, что можно предотвратить в 80 % случаев, один из критериев это контроль сахара в крови в возрасте после 45 лет, избыточный вес, наличие диабета у родственников [10].

В последнее время в мире изучению сахарного диабета 2 типа посвящено множество исследований. Отмечается что, в большинстве стран

рост распространенности им среди детей и подростков происходит одновременно с увеличением распространенности детского ожирения. Своевременное выявление и лечение тесно связано с большим количеством возможных, осложнений, сопровождающих болезнь [11].

Другая интерпретация заболеваемости сахарным диабетом в Украине представлена KSE совместно с Ассоциацией производителей инновационных лекарств, таким образом, общие потери экономики составляют 36–104 млрд. грн. в год (1-2,5% ВВП) [12].

Современные международные протоколы лечения диабета включают 3 этапа медикаментозного лечения [12]:

- метформин и изменение образа жизни;
- таблетированные пероральные сахароснижающие препараты;
- инъекционная терапия: агонисты GLP-1 и инсулины.

Если сахарный диабет вовремя не диагностировать и по выявлению не заниматься его контролем, профилактикой лечением, то в результате неконтролируемого диабета возникает гипергликемия, т.е. повышение уровня глюкозы в сыворотке крови, что приводит к поражению систем человеческого организма, особенно нервов и кровеносных сосудов. В итоге факторы риска и осложнения, вызванные всеми типами диабета связаны со всеми органами и системами организма, что в конечном итоге может привести, как уже отмечалось, к инвалидности и преждевременной смертности. К основным осложнениям заболевания на сахарный диабет относят: инфаркт, инсульт, почечная недостаточность, ампутация ног, потеря зрения и поражение нервной системы [13].

У взрослых людей с диабетом риск развития инфаркта и инсульта у 2-3 выше других. Общий риск смерти среди людей, больных диабетом, как минимум вдвое больше людей того же возраста, которые не болеют диабетом. 6,2% смертей в мире связано с диабетом. Снижение кровотока из-за пораженных сосудов в сочетании с поражением нервных окончаний значительно повышает риск возникновения язв на ногах, их инфицирование и

в конечном итоге – ампутации. Поражение сетчатки глаз – диабетическая ретинопатия возникает вследствие поражения мелких кровеносных сосудов и является причиной 1% случаев слепоты [14-16].

1.2 Предпочтительные сахарозаменители

Все чаще из различных источников мы слышим про необходимость придерживаться правильного питания (диеты), в которой должны быть соблюдены низкое содержание насыщенных жиров, ограничить потребление сахара и соли. В конечном итоге диета должна обеспечить здоровое состояние организма, но и человек должен следить за состоянием своего организма для своевременного выявления заболеваний. К таким показателям относится вес, уровень холестерина, уровень глюкозы в крови и артериальное давление [17,18].

Сахар – это тип углеводов, и поскольку все углеводы влияют на уровень глюкозы в крови, снижение потребления сахара может помочь держать уровень глюкозы в крови под контролем. Это не означает, что люди с диабетом должны соблюдать диету без сахара. На самом деле практически невозможно придерживаться диеты без сахара в течение длительного времени [19].

Когда сахар съеден, организм расщепляет его в кишечнике до простейшей формы (глюкоза), которая и всасывается в кровь. Инсулин является ключом, который позволяет глюкозе покидать кровоток и проникать в клетки. Оказавшись внутри клеток, глюкоза используется в качестве топлива для выработки энергии, необходимой для поддержания функционирования организма. Излишняя глюкоза сохраняется хранится в виде жира. Соответственно, чрезмерное потребление сахара приводит к увеличению запасов жира в организме. Это повышенное накопление жира, особенно внутри печени и вокруг внутренних органов, приводит к тому, что организм сопротивляется действию инсулина. Затем поджелудочная железа должна вырабатывать больше инсулина, чтобы поддерживать уровень глюкозы в крови в нормальном диапазоне. Если этот процесс повышения уровня сахара

в крови продолжается, поджелудочная железа в конечном итоге не может справиться с увеличением выработки инсулина, что приводит к развитию диабета 2 типа. [19,20].

При диабете часто используют заменители сахара, к которым относят: сахарин, аспартам, ацесульфам калия, неотам, адвантам, сукралоза, стевия. Искусственные подсластители также называют заменителями сахара, низкокалорийными подсластителями или некалорийными подсластителями. Они предлагают сладость сахара без калорий. Искусственные подсластители во много раз слаще сахара. Из-за этого для подслащивания продуктов требуется лишь небольшое количество искусственных подсластителей. Вот почему продукты, приготовленные с искусственными подсластителями, могут содержать меньше калорий, чем продукты, приготовленные с сахаром [21].

Искусственные подсластители признаны безопасными FDA, Академией питания и диетологии, Американской кардиологической ассоциацией и Американской диабетической ассоциацией при приеме в пределах суточной нормы. В то же время, нужно помнить, что употребление искусственных подсластителей безопасно, но нет убедительных доказательств того, что искусственные подсластители помогают улучшить контроль над диабетом. Эксперты рекомендуют использовать наименьшее возможное количество подсластителей и использовать их как часть общей здоровой диеты [22].

Сахарные спирты (полиолы) не являются низкокалорийными подсластителями, но калорий в них немного меньше, чем в сахаре. Они часто встречаются в продуктах с пометкой «без сахара», таких как жевательная резинка, конфеты, напитки, печенье и мороженое. Их также можно найти в зубной пасте и некоторых лекарствах, таких как сироп от кашля [23]. Наиболее распространенными сахарными спиртами являются: сорбитол, ксилит, лактитол, маннитол, эритрит, мальтитол, изомальт. Они не вызывают внезапного повышения уровня глюкозы в крови, они также не оказывают неблагоприятного действия на зубы, но могут оказывать неприятные последствия приема в виде слабительного действия и вызывать желудочно-

кишечные расстройства, такие как газы, вздутие живота, спазмы желудка и диарею, особенно в больших дозах [24].

По данным Диабетического центра Джослина, сахарные спирты или полиолы получают из натуральных волокон фруктов и овощей. Согласно FDA, продукты, содержащие сорбит и маннит, должны иметь этикетку с предупреждением о том, что чрезмерное потребление может вызвать слабительный эффект. Эти неблагоприятные симптомы возникают из-за того, что сахарные спирты не полностью всасываются в пищеварительном тракте. Неабсорбированные углеводы из этих подсластителей попадают в толстую кишку, где они могут ферментироваться кишечными бактериями с образованием газов. Нужно проверить себя на небольшом приеме такой группы подсластителей прежде, чем включать ее в свой ежедневный рацион, нужно узнать, как будет реагировать организм на небольшое количество [25].

В отношении информации на этикетке любого продукта нужно помнить, что информация о пищевой ценности основана на одной порции, а легко съесть более одной [26,27].

Натуральные подсластители и искусственные подсластители являются двумя доступными подсластителями, доступными для использования в фармацевтической промышленности. Подсластители используются в качестве вспомогательных веществ для улучшения восприятия вкуса и маскировки горького вкуса некоторых лекарств, но также, некоторые из них, могут быть использованы в качестве наполнителя. Они эффективны при низких концентрациях, стабильны в различных температурных диапазонах. неканцерогенен, совместим с широким спектром лекарственных субстанций и других вспомогательных веществ в составе препарата. В фармацевтической промышленности они в настоящее время используются для приготовления жидких, пероральных препаратов, приготовления основы сиропа, используются для покрытия пилюль и таблеток и в качестве носителя для многих лекарств [28,29].

При разработке рецептур лекарственных препаратов обращают внимание на следующие технические вопросы заменителей сахара [30]:

- профиль сладости должен быть учтен и подобран для каждого АФИ отдельно, поскольку они, зачастую, имеют долгоживущий профиль горечи, который для вкусовых качеств требует стойкой сладости;
- питательные подсластители и сахарные спирты имеют относительно низкую сладость, что дает им возможность быть использованными как наполнитель в ТЛФ, требующих дополнительной массы (таблетки, порошки), что дало им название «объемные подсластители», также возможна комбинация их с высокоинтенсивными подсластителями для обеспечения требуемого профиля сладости;
- в зависимости от уровня использования, объемные подсластители могут улучшить микробиологическую стабильность за счет снижения активности воды, что снижает потребность в химических консервантах;
- искусственные подсластители обычно демонстрируют хорошую стабильность в твердом состоянии по всем направлениям, но некоторые имеют плохую стабильность в растворе.

1.3 Анализ фармацевтического рынка Украины лекарственных средств с ментол в ментиловом эфире кислоты изовалериановой

Разработка таблеток без сахара считается предпочтительной для диабетиков [31]. Таким образом, на основе проведенного обзора показана актуальность в будущих разработках или совершенствовании новых таблетированных лекарственных форм для замещения сахара на сахарозаменители, что в первую очередь направлено для людей с сахарным диабетом.

Для дальнейших исследований использовали лекарственный препарат безрецептурного отпуска валидол, который имеет относительно высокую массу таблетки и сахар в качестве наполнителя.

Валидол основывается на субстанции ментол в ментиловом эфире кислоты изовалериановой. Анализ однокомпонентных лекарственных форм с данной субстанцией представлен в таблице 1.1 [32].

Таблица 1.1

Анализ твердых лекарственных форм на основе субстанции ментол в ментиловом эфире кислоты изовалериановой (валидол)

Лекарственная форма	Применение	Действующее в-во	Вспомогательные вещества	Производитель
Валидол Таблетки	Приступы стенокардии легкой степени тяжести; морская и воздушная болезни; истерия; невроз; головные боли, связанные с приемом нитратов.	раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты 0,06 г (60 мг)	сахар, кальция стеарат	АО «Фармак», Украина
				ЧАО «ФФ «Дарница», Украина
				АО «Лубныфарм» Украина
Печаевский валикардол без сахара			маннит (Е 421), натрия цикламат, повидон 25, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный	ЧАО «Технолог», Украина
Корвалмент, капсулы мягкие		раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты 100 мг	желатин, глицерин	АО «Киевский витаминный завод», Украина

Обращая во внимание таблицы 1.1 можно говорить, что все зарегистрированные монокомпонентные препараты валидола применяются

при одинаковых симптомах. Количество действующего вещества в лекарственной форме отличается только мягких желатиновых капсул (представлены одной позицией) 100 мг в то время, как все таблетки (ТЛФ) содержат 60 мг. Производители «Фармак», «Дарница», «Лубныфарм» предположительно, используют одинаковую схему производства, поскольку содержат одинаковые вспомогательные вещества (сахар и кальция стеарат).

Обновленная рецептура используется в «печаевский валикардол без сахара» производства «Технолог» и вместо сахара наполнитель это маннит. На сегодняшний день данный препарат есть в «Державном реєстрі лікарських засобів України» [33], но фактически отсутствует на полках аптек. Также без сахара рецептура мягких желатиновых капсул «Корвалмент» производства «КВЗ», в которых используются вспомогательные вещества только желатин и глицерин.

Следует обратить внимание на еще одну позицию, которая содержит в своем составе валидол и сухие экстракты цветов и листьев боярышника, шишек хмеля и пустырника, за счет чего несколько больший перечень показаний к применению. Перечень вспомогательных веществ аналогичен печавскому валикардолу без сахара.

Валидол является одним из старейших в мире официально запатентованных лекарств (Германия 1897 г.). Первое время он считался галеновым и изготовлялся в основном в аптеках и мелких производствах. Его основой служило натуральное сырье: изовалериановая кислота, выделенная из валерианового корня и ментол из листьев и стеблей мяты перечной. Поскольку изготовление из натурального сырья было процессом сложным и дорогим его усовершенствовали для синтетического сырья. Исторически сложилось так, что валидол впервые был произведен в Германии, а первый промышленный выпуск был налажен на Украине, город Киев, современное название производителя того времени АО «Фармак», который был монополистом в стране по производству валидола [34].

И снова, интересно исторически сложилось, препарат впервые разработанный, произведенный и запатентованный за границей сегодня имеет распространение только в странах постсоветских странах. Как отмечается в различных источниках его доказательная база для современной медицины отсутствует, он не сертифицирован для Европейского рынка.

Сегодня валидол относят к неэффективным препаратам и ставят под сомнение его назначение и закупки. В то же время не все врачи разделяют эту точку зрения, поскольку тема неэффективных лекарств очень сложная.

Отмечается, что валидол в своем составе не содержит действующих веществ, которые могли бы влиять на метаболизм миокарда, соответственно он не может быть эффективным при лечении сердечных болей. Его действие больше отмечается как рефлекторное, эффект плацебо, отвлекающая терапия. Данный препарат не может купировать истинные сердечные боли, но, в то же время, он может быть полезен при легких тревожных расстройствах, различного происхождения, для купирования панических состояний.

«Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги з стабільна ішемічна хвороба серця» від 2016 года, содержит информацию в отношении валидола только в следующем, что не является достаточно эффективным препаратом при приступе стенокардии, поэтому его не следует использовать вместо нитроглицерина [35].

РАЗДЕЛ 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Выбор общей методологии исследования

В соответствии с проведенным анализом фармацевтического рынка Украины, было установлено наличие проб изменить устоявшуюся рецептуру давно известных таблеток Валидол. Эти попытки были направлены на замещение сахара в рецептуре таблеток, совершенные путем создания мягких желатиновых капсул и подбором иного состава вспомогательных веществ. Замещение сахара в рецептуре будет актуальным вопросом в совершенствовании данного лекарственного препарата. Он является безрецептурным, давно известным среди немедицинских работников и устоявшимся мнением, как о препарате первой помощи при сердечных недугах, особенно у пациентов пожилого возраста.

Всемирная организация здравоохранения отмечает, что в значительное количество смертей в мире сегодня являются следствием неинфекционных заболеваний. И одним из общих путей решения проблемы есть организация правильного рациона питания, качество продуктов, что в свою очередь тесно связано с потреблением сахара. Кроме того, еще одна из глобальных проблем, на которую сегодня обращает внимание ВОЗ это заболевания ротовой полости, и один из факторов риска аналогичен факторам риска диабета, в отношении потребления сахара. Для фармацевтических производителей, также считается приоритетным направлением разработка ЛС для людей, страдающих диабетом ЛФ без сахара.

Фармацевтический рынок субстанций расширяется с каждым годом и не только за счет открытия/разработки новых вспомогательных веществ. Давно известные, зарекомендовавшие себя в одной области вспомогательные вещества расширяют спектр своего применения, а также, одно из направлений, это возможное их применение в комбинациях используемых в определенном процентном соотношении, что придает им новые свойства для технологических операций.

Вспомогательное вещество или эксципиент происходит от латинского слова «exсiре», что означает «за исключением», объясняется как «кроме». Фармацевтическое вспомогательное вещество – это все, кроме активного фармацевтического ингредиента. В идеале вспомогательные вещества должны быть инертными, однако этот момент должен также быть учтен при разработке и анализе будущей рецептуры препарата.

Фармацевтические вспомогательные вещества включаются в лекарственную форму не для их прямого терапевтического действия и не для изменения основного действия АФИ, они предназначены для создания производственного процесса, для защиты или повышения стабильности АФИ, для повышения биодоступности или повышения комплаенности для пациента. Иногда они могут помочь в идентификации продукта и повысить его общую безопасность или функциональность во время хранения или использования. Огромное количество различных вспомогательных веществ используются в лекарствах и может составлять, в среднем около 90 % от массы самого ЛП.

В идеале вспомогательное вещество является фармакологически неактивным, нетоксичным и не взаимодействует с активными ингредиентами или другими вспомогательными веществами. Однако к сегодняшнему дню установлено на практике, что лишь немногие вспомогательные вещества соответствуют этим критериям. Токсичность может быть связана с соединениями, используемыми в качестве вспомогательных веществ в конечной лекарственной форме, или с остатками соединений (например, растворителей), используемых в процессе производства. Список целей, для которых используются вспомогательные вещества, согласно международным фармакопеям, чрезвычайно длинный. Многие вспомогательные вещества имеют более одного применения, что может быть преимуществом, поскольку уменьшает количество необходимых вспомогательных веществ и сводит к минимуму риск взаимодействия между ними.

Таблетки являются наиболее широко используемой лекарственной формой. Их производство может быть сложным процессом, и для

производства продукта, который будет стабильным при хранении, транспортировке и обращении, требуется значительная изобретательность и значительный опыт в области рецептуры. Основные группы вспомогательных веществ и их функциональность можно описать следующим образом:

- разбавители – создают объем и предназначены для обеспечения точного дозирования;
- связующие, компрессионные добавки, гранулирующие агенты – связывают ингредиенты таблетки, придают форму и прочность;
- разрыхлители – способствует диспергированию таблетки в ЖКТ или ротовой полости, высвобождая АФИ, увеличивая площадь для растворения;
- глиданты – способствуют повышению текучести порошков при производстве таблеток путем снижения трения и сцепления между частицами, также применяются в качестве предупреждения слеживания материала;
- смазочные – назначение сходно с глидантами, однако могут влиять на таблетку замедляя параметры разрушения и растворения;
- для покрытия таблеток или образования пленки – защита таблеток от окружающей среды, повышение механической прочности, маскировка вкуса и запаха, облегчение в проглатывании, цветовая идентификация продукта, пролонгирование терапевтического действия.
- красители – для улучшения товарной характеристики, повышения стабильности светочувствительных препаратов.

2.2 Объекты исследования

Активный фармацевтический ингредиент.

Валидол (Validol), (раствор ментола в ментиловом эфире кислоты изовалериановой).

Описание. Прозрачная маслянистая жидкость с запахом ментола.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте.

Плотность 0,894-0,907 г/см³. Химическая формула представлена на рис. 2.1

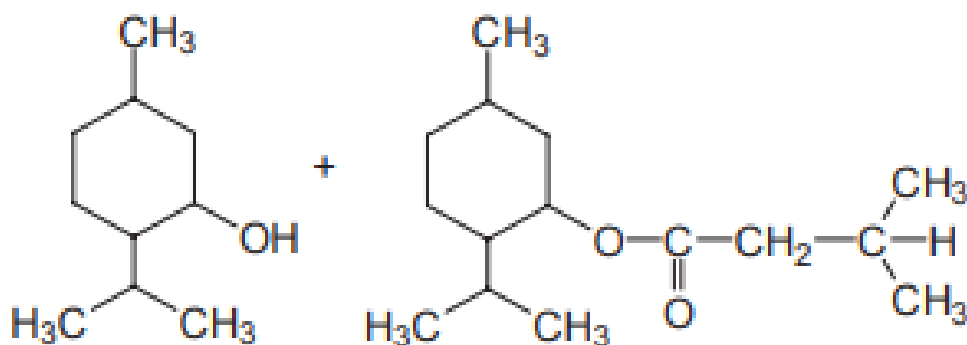


Рис. 2.1 Раствор ментола в ментиловом эфире кислоты изовалериановой (Валидол)

Хранение. В прохладном месте, в закупоренной таре.

Применение. Как средство с успокаивающим действием на ЦНС, оказывает умеренное рефлекторное сосудорасширяющее действие. Назначают при стенокардии, неврозах, морской и воздушной болезнях.

Основным преимуществом ЛС таблеток валидол это мягкое, рефлекторного типа, сосудорасширяющее и седативное действие, отсутствие побочных эффектов. Основным недостатком приема таблеток валидол является использование смеси сахарозы и использование в качестве наполнителя и корригента вкуса. Известно, что избыточное потребление легкоусвояемых углеводов связано с риском развития и последующим развитием следующих заболеваний: сахарный диабет, ожирение, атеросклероз. Это вынуждает пациентов отказываться от приема сахаросодержащих препаратов. Следует отметить, что больные стенокардией несколько раз в сутки рассасывают таблетки валидола. Присутствие сахара также оказывает влияние на кариес зубов. Это является существенными отрицательными сторонами действующего состава таблеток.

Вспомогательные вещества.

В первую очередь рассматривали наполнители способные по своим свойствам на сахар, для чего использовали сахарозаменители такие как: лактоза, сорбит, ксилит, изомальт.

Лактоза 200М. Белый кристаллический порошок; легко растворим в воде, практически не растворим в этаноле (96%). Потери при высушивании макс. 0,5 %. Плотность (насыпная): 0,57 г/мл, плотность (после утряски): 0,83 г/мл, Индекс Карра: 32 %, коэффициент Хауснера: 1,47.

Производитель: ARMOR PHARMA™

Tabletose 80. (Лактоза). Получают влажной грануляцией измельченной лактозы с последующей сушкой. В качестве связующего используется вода, которая распыляется на твердые частицы порошка, смачивая его и образуя жидкие мостики для формирования агломератов.

Tabletose специально разработаны для прямого прессования, сочетают в себе хорошую текучесть крупной лактозы и хорошую прессуемость измельченной лактозы. Это первая агломерированная лактоза с размером частиц от 0 до 630 мкм. Размер частиц: <63 μm: NMT 20%, <180 μm: 40-75%, <400 μm: NLT 85%, <630 μm: NLT 97%. Фармако-технологические характеристики: насыпная плотность 620 г/л, плотность при уплотнении: 770 г/л, число Гауснера: 1.24, индекс Карра: 19.48 %.

К преимуществам данного вида лактозы относят: хорошая текучесть, хорошая прессуемость, низкая гигроскопичность, высокая стабильность, однородность смесей, быстрая распадаемость. Области применения: прямое прессование рецептур с низкой дозировкой АФИ, наполнение капсул и саше, шипучие таблетки, таблетки подсластители, таблетки распадающиеся в полости рта.

Производитель: MEGGLE GmbH & Co.

Сорбит. Сорбитол ($C_6H_{14}O_6$). представляет собой сахарный спирт (полиол), используемый в фармацевтической, косметической и пищевой промышленности. Он также встречается в природе во многих свежих фруктах и ягодах. Сорбит также обычно содержится в жевательной резинке «без

сахара» и может использоваться для подслащивания фармацевтических лекарственных форм, таких как сиропы или жевательные таблетки. Чрезмерное потребление сорбита может привести к слабительному эффекту, но небольшое количество, используемое в фармацевтических производственных процессах, обычно не представляет такого риска. Примерно на две трети слаще глюкозы. Менее калорийный от глюкозы и может использоваться в диабетических продуктах, в целом является безопасным пищевым продуктом и внесен в список FDA, безопасных продуктов. Объединенный комитет экспертов по пищевым добавкам (JECFA) Продовольственной и сельскохозяйственной организации и Всемирной организации здравоохранения пришел к выводу, что сорбит безопасен. Допустимая суточная доза (ADI) для сорбитола «не указана», что означает отсутствие ограничений на его использование.

Описание. Твердый порошок, белый или почти бесцветный кристаллический, рН рН = 4,5—7, степень сжатия зависит от марки вещества, степень глидантов варьируются в зависимости от размера частиц. Объемная плотность – 0,4 – 0,7 г/мл, истинная плотность – 1,507 г/мл. Мелкодисперсные порошкообразные сорта имеют тенденцию к плохой текучести, в то время как гранулированные сорта обладают хорошей текучестью. Распределение частиц по размерам: 22 % <125 мкм, 45 % от 125 до 250 мкм и 33 % от 250 до 590 мкм. Легко растворим в воде и этаноле (95%).

Сорбитол – популярный полиол, который используется в качестве наполнителя в рецептурах различных лекарственных препаратов. Это многофункциональное сырье, которое можно использовать в качестве увлажнителя, пластификатора, стабилизатора, подсластителя и наполнителя для таблеток и капсул.

В составах таблеток используется в качестве разбавителя, приготовленных либо путем влажной грануляции, либо путем прямого прессования. Функциональными свойствами позволяют использовать в качестве наполнителей и сухих вяжущих благодаря их превосходной

сжимаемости, а также тому факту, что они не вызывают кариеса, не ацидогенны и не содержат сахара. Эти свойства делают сорбит подходящим материалом для использования в различных типах порошковых смесей, премиксов, гранул, пеллет, проглатываемых таблеток, жевательных таблеток, шипучих таблеток и лечебных кондитерских изделий. Он особенно полезен в жевательных таблетках благодаря своему приятному сладкому вкусу и ощущению охлаждения во рту.

Производитель: ROQUETTE @PharmaCentral

Ксилит. (XYLISORB 90). Ксилит представляет собой встречающийся в природе пятиуглеродный сахарный спирт, который содержится в большинстве растительных материалов, в том числе во многих фруктах и овощах. Растительные материалы, богатые ксилитом, включают березу и бук. Он широко используется в качестве заменителя сахара и в пищевых продуктах без сахара. Влияние ксилита на кариес широко изучалось, и ксилит добавляют в некоторые жевательные резинки и другие средства по уходу за полостью рта для предотвращения кариеса и сухости во рту. Ксилит представляет собой не ферментируемый большинством бактерий зубного налета сахарный спирт, что указывает на то, что он не может ферментироваться в конечные продукты кариесогенной кислоты. Он работает путем ингибирования роста микроорганизмов, присутствующих в зубном налете и слюне после того, как они внутриклеточно накапливаются в микроорганизме. Рекомендуемая доза ксилита для профилактики кариеса составляет 6-10 г/день.

Описание. Твердый белый кристаллический порошок, практически без запаха. Относительная сладость равна сахарозе. Хорошо растворим в воде, умеренно растворим в этаноле. Ксилит устойчив к нагреванию, но незначительно гигроскопичен. Карамелизация может произойти только при нагревании в течение нескольких минут до температуры кипения. Температура плавления – 93-94,5°C; плотность: 1,52. рН = 5,0–7,0. Плотность (истинная) 1,52 г/см³. Плотность (объемная) 0,5–0,7 г/см³.

Производитель: ROQUETTE @PharmaCentral

Изомальт. (galenIQ 720) Изомальт представляет собой сахарный спирт (полиол), состоящий из смеси 6-О- α -D-глюкопиранозил-D-сорбита (1,6-GPS) и 1-О- α -D-глюкопиранозил-D-маннита (1,6-GPS). 1-GPM), которые одновременно получают гидрированием изомальтулозы. Выпускается в виде белого или почти белого порошка, зернистого или кристаллического вещества с приятным сахароподобным вкусом. Имеет приблизительно 50-60 % сладости сахарозы.

Был открыт в 1950-х годах и завоевал первое место среди заменителей сахара. В натуральном виде встречается в меде и сахарном тростнике, однако коммерческие источники получают из сахарозы. Изменения в структуре, в процессе производства, делают его более стабильным в химическом и ферментативном отношении в сравнении с сахарозой, что проявляется в его положительных сторонах (не влияет на уровень глюкозы в крови, не способствует кариесу и низкокалорийный). Изомальт одобрен более чем в 80 странах мира, является известным эксципиентом и включен в основные фармакопей. Он также внесен в список GRAS, принят в качестве пищевой добавки в Европейском Союзе.

Описание. Изомальт имеет вид белого или почти белого порошка, гранулированного или кристаллического вещества, без запаха, вкус похож на сахар (мягкую сладость), негигроскопичен. Угол естественного откоса 30-40°. Содержание влаги менее 5 %. Насыпная плотность – 0,40-0,90 г/см³. Истинная плотность – 1,52 г/см³. T_{пл} - в зависимости от класса смеси. Распределение частиц по размерам 90 % >100 мкм. pH 3-10. Растворимость 20 – 40 % при 25 °С.

Производитель. C*Pharm™ IsoMaltidex Isomalt

Магния стеарат. Магния стеарат описывается как соединение магния со смесью твердых органических кислот, состоящей в основном из различных количеств стеарата магния и пальмитата магния. Европейская фармакопея описывает стеарат магния как смесь твердых органических кислот, состоящую в основном из различных уровней стеарата магния и пальмитата магния.

Магния стеарат является одобренным вспомогательным веществом, значится во всех основных фармакопеях, внесен в список GRAS и принят в качестве пищевой добавки в США и ЕС внесен в базу данных неактивных ингредиентов FDA (пероральные таблетки, порошки, препараты для местного применения, а также интравитреальные имплантаты и инъекции).

Описание. Очень мелкий, светло-белый, осажденный или измельченный, неосязаемый порошок низкой насыпной плотности со слабым запахом стеариновой кислоты и характерным вкусом. Порошок жирный на ощупь и легко прилипает к коже. Объемная плотность – 0,599 г/мл, истинная плотность – 1,092 г/мл, точка возгорания 250 °С, текучесть оценивается как плохая, практически нерастворим в воде, этаноле и эфире. Мало растворим в этаноле (95 %).

Стеарат магния является одним из наиболее часто используемых смазывающих веществ (эксципиент). Типичные концентрации варьируются от 0,25 % до 1,0 % в массе для таблетирования. Более высокие уровни не рекомендуются из-за негативного влияния на технологические характеристики (скорость растворения, уплотняемость) и раздражающее действие на ЖКТ.

Смазывающее действие стеарата магния связывают с прилипанием полярной части к гранулам/порошкам, в то время как липофильная часть ориентирована наружу от поверхности частицы. Однако за счет этого может образовываться гидрофобный слой вокруг частиц, что может привести к уменьшению проникновения воды внутрь ЛФ, и в свою очередь это негативно скажется на профиле растворения.

Производитель: Manufacturers & Suppliers

2.3 Методы исследования

Оценка качества ЛП в виде различных ЛФ проводится, по специфическим показателям каждой отдельно взятой ЛФ в соответствии к действующей фармакопее. Испытания могут быть проведены не только к

действующему веществу, но и при необходимости к вспомогательным веществам, данного лекарственного средства.

Обязательными для оценки качества лекарственного средства являются, описание, подлинность ДВ, количественное содержание ДВ, микробиологическая чистота или стерильность.

В описании приводят сведения, наиболее полно характеризующие внешний вид и органолептические характеристики (цвет, вкус, запах).

Подлинность определяются составом ЛП: действующими, иногда вспомогательными веществами (антимикробными консервантами, антиоксидантами, стабилизаторами и др.). В данном случае могут быть использованы физико-химических и химических методов анализа.

Количественное определение. Данное испытание, как и определение подлинности, зависит от состава лекарственного препарата: действующих и вспомогательных веществ. Для количественного определения рекомендуется использовать подходящий метод, дающий надежные результаты.

Микробиологическая чистота должна быть определена для нестерильных твердых лекарственных форм в виде таблеток. Испытания проводятся в соответствии с требованиями ГФУ «Микробиологическая чистота».

При разработке таблеток необходимо исследовать показатели порошков (гранулятов): сыпучесть, угол природного откоса, насыпной объем, размер и форма частиц, однородность массы, потеря в массе при высушивании и т.д.

Таблетки подвергают испытаниям: прочность таблеток на раздавливание, истираемость таблеток, время распада, может быть проанализирована сила выталкивания из матрицы и влияние скорости прессования на уплотнение таблеточной массы.

Тест на растворение является обязательным для оценки степени и скорости высвобождения действующего вещества, что в конечном итоге влияет на его биодоступность в организме.

Выводы к разделу 2.

1. Рассмотрены вопросы усовершенствования состава таблетированной лекарственной формы путем замещения сахара на альтернативные виды наполнителей, уделено вниманию другим вспомогательным веществам в возможной рецептуре;

2. Представлена характеристика активного фармацевтического ингредиента, выбраны и обоснованы вспомогательных веществ, которые планируется использовать в экспериментальной части работы (представленные фармако-технологические характеристики отвечают спецификации сырья);

3. Приведены методы изучения фармако-технологических свойств сырья для анализа полученной таблеточной массы и проверки качества самих таблеток на соответствие параметрам ГФУ 2.0.

РАЗДЕЛ 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Экспериментальная разработка состава

Производство таблеток сопоставляется с многими проблемами, которые, в основной своей массе, должны быть решены на этапе разработки и в тоже время они занимают положение предпочтительной фармацевтической лекарственной формы. Для решения вопросов, связанных с таблетированием, необходим научный подход чтобы понять, необходимые составляющие в обеспечении успешного производственного процесса. Для пациента таблетка является простым и удобным способом принятия лекарства, а процесс производства таблеток, при правильной разработке, не вызывает сложностей, что создает приоритет перед другими лекарственными формами.

Процесс разработки твердой лекарственной формы является важным этапом, требующим необходимых инструментов и оборудования, что в конечном итоге отразится на качестве разработки и сведет к минимуму проблемы связанные с масштабированием производства. Современный подход «качество по дизайну» (QbD) к разработке лекарственных препаратов требует тщательного планирования и выполнения этапов разработки. Таким образом, первоочередным вопросом было необходимо рассмотреть возможные заменители сахара для новой рецептуры таблеток.

Для возможности создания рецептуры для получения таблеток методом прямого прессования необходимо жидкий АФИ перевести в порошок способный иметь хорошие показатели сыпучести. С этой целью в фармации используют двухосновные кальция фосфаты, магния алюмометасиликаты, кремния диоксид. В тоже время они имеют неудовлетворительные вкусовые качества, что является необходимым элементом для таблеток «валидол».

На сегодня проблема сахарного диабета вызвала и поиск возможных его заменителей, в первую очередь, для возможности корректировать вкус пищевых продуктов. Поскольку сахар входит в состав разных лекарственных форм, в том числе, как наполнитель в твердых лекарственных формах,

фармацевтическая промышленность применяет сахарозаменители фармацевтического качества. Краткая характеристика применения, описание вещества и фармако-технологических характеристик, выбранных для работы сахарозаменителей, представлено в разделе 2 (вспомогательные вещества). Поэтому в эксперимент были выбраны сахарозаменители разрешенные к фармацевтическому применению. Таким образом, сахарный вкусовой профиль оставили для сохранения максимального совпадения с оригинальными таблетками.

В исследовании в качестве возможных наполнителей использовали сахарозаменители, в первую очередь, с возможностью применения их в технологии прямого прессования, для чего выбирали соответствующие марки.

На первом этапе были проверены технологические характеристики наполнителей, результаты представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Фармако-технологическая характеристика наполнителей

№	Параметры	Лактоза	Сорбит	Ксилит	Изомальт
1	Насыпная плотность до усадки, m/V_0 , г/мл	0,62±0,05	0,68±0,06	0,72±0,05	0,81±0,07
2	Насыпная плотность после усадки, m/V_{1250} , г/мл	0,77±0,04	0,79±0,05	0,85±0,04	0,94±0,05
3	Коэффициент Гауснера	1,24	1,16	1,18	1,16
4	Угол природного укуса	34±1	30±1	28±1	30±1
5	Текучесть порошковой массы, г/сек	9,7±0,9	10,2±1,1	9,5±1,0	8,9±0,9

Проверка фармако-технологических свойств показывает, что все наполнители имеют хорошие показатели сыпучести и могут быть использованы в качестве наполнителей.

Технология изготовления таблеток валидола включает в себя использование метода с предварительной влажной грануляцией. Краткое описание процесса изготовления таблеток валидола состоит в следующих стадиях:

- подготовка сырья;
- приготовление сахарного сиропа (3,75 % от общей массы);
- смешивание сухих компонентов (сахарная пудра, глюкоза, стеариновая кислота) и субстанции «валидол»;
- грануляция с использованием сахарного сиропа (60 %);
- сушка (при температуре 45 °С);
- калибрование гранул (на сетке с диаметром отверстий 2 мм);
- опудривание гранул (аэросил);
- таблетирование.

Состав таблеток «Валидол» представлен в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Состав таблеток «Валидол» на 1 таблетку

Компонент рецептуры	Массовая доля, %	Количество, мг
АФИ		
Раствор ментола в ментиловом эфире кислоты изовалериановой	7,5	60,0
Вспомогательные вещества		
Сахароза	67,0	536,0
Глюкоза	23,5	188,0
Стеариновая кислота	1,0	8,0
Аэросил	1,0	8,0
Всего:	100,0 %	800

В соответствии с представленным составом были изготовлены в лабораторных условиях образцы таблеток, которые были использованы в эксперименте для сравнения показателей качества с новой рецептурой.

Важнейшей характеристикой таблеточной массы является комплексная оценка сыпучести, которая, в первую очередь, предназначена для обеспечения равномерного дозирования в процессе таблетирования, а именно, для равномерного заполнения матричного канала.

Изучение сыпучести массы для таблетирования проводили на модельных составах с использованием выбранных ранее полиолов, валидола и стеарата магния взятых в соотношении 91,5 : 7,5 : 1. Эксперимент включал следующие этапы: смешивание в рассчитанных пропорциях компонентов, изучение параметров сыпучести, таблетирование с использованием лабораторного ручного однопуансонного таблеточного пресса, изучение полученных таблеток по основным показателям качества. Результаты экспериментов представлены в таблице 3.3 и 3.4

Таблица 3.3

Показатели сыпучести модельных составов

№	Параметры	Лактоза	Сорбит	Ксилит	Изомальт
1	Насыпная плотность до усадки, m/V_0 , г/мл	0,71±0,03	0,75±0,04	0,76±0,06	0,83±0,04
2	Насыпная плотность после усадки, m/V_{1250} , г/мл	0,88±0,02	0,97±0,05	0,99±0,03	0,98±0,02
3	Коэффициент Гауснера	1,24	1,29	1,31	1,19
4	Угол природного укуса, град	40±2	46±1	48±2	34±1
5	Текучесть порошковой массы, г/сек	3,9±0,5	2,6±0,5	2,5±0,8	6,1±0,4

Изучение свойств модельных составов к текучести массы показало, что все сахарозаменители стали обладать меньшей текучестью. Наполнители сорбит и ксилит имеют наиболее низкий показатель, который в соответствии с ГФУ классифицируется как «допустимая», но, возможно будут необходимы дополнительные вспомогательные вещества для устранения зависания. Более лучшими показателями обладает лактоза, что оценивается как «удовлетворительная».

Наиболее высоким показателем сыпучести обладает изомальт, показатели которого находятся на пограничном состоянии между удовлетворительной и хорошей сыпучестью, что может быть связано с его прогнозируемой лучшей адсорбционной способностью из представленных наполнителей. Все модельные составы поддавались таблетированию. Результаты сопоставляли с таблетками «Валидол» и показателями качества для таблеток в соответствии к ГФУ 2.0. Результат эксперимента в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Изучение основных показателей качества таблеток

№	Вид наполнителя в модельном составе	Стойкость к раздавливанию, Н	Распадаемость, мин	Истирание, %
Критерий приемлемости		Не менее 50 Н	Не более 15 мин	Не более 1 %
1	Лактоза	38±2	6,1±0,2	98,0±0,4
2	Сорбит	92±4	5,2±0,1	97,4±0,5
3	Ксилит	87±2	7,0±0,1	96,9±0,1
4	Изомальт	110±3	5,7±0,1	99,8±0,1
5	«Валидол»	82±2	4,6±0,2	99,0±0,2

Изучение свойств таблеток, полученных на основе модельных составов позволяет сделать следующие выводы. Таблетки на основе лактозы наименее прочные и не выдерживают испытания на раздавливание и истирание. Таблетки, полученные с использованием ксилита и сорбита, обладают схожими свойствами и при улучшении показателя на истирание будут соответствовать основным показателям качества. Состав с изомальтом выдержал приведенные испытания: показал наивысшую устойчивость к истиранию и крепкость таблеток при незначительном отличии в времени распада в отношении таблеток контрольного образца таблеток «Валидол».

В целом, таблетки с использованием наполнителя изомальт показали в эксперименте лучшие результаты по изучению сыпучести массы для таблетирования и собственно таблеток на его основе.

Следующим этапом эксперимента было изучить влияние свойств таблеток с выбранным наполнителем на возможные отклонения в количестве АФИ в составе твердой лекарственной формы. Для этого было изготовлено три модельных состава, только с использованием изомальта в качестве наполнителя, и с добавлением субстанции валидол в концентрации 8,5; 7,5; 6,5 % от массы. В каждом модельном составе неизменно присутствовал 1 % магния стеарата. Свойства модельных составов сопоставлялись с контрольным образцом. Результат эксперимента представлен в таблице 3.5.

В эксперименте были получены таблетки белого цвета с редкими сероватыми вкраплениями, имеют характерный запах ментола. Было определено, что в пределах данных колебаний АФИ таблетки остаются в пределах требований ГФУ 2.0. Однако можно обратить внимание на незначительную тенденцию в уменьшении показателей сыпучести и прочности на раздавливание с увеличением содержания АФИ. В целом полученные результаты с оптимальным содержанием субстанции валидола на уровне 7,5 %, позволяют судить о сопоставимости результатов между экспериментальным образцом и оригинальным составом.

Таблица 3.5

Свойства таблеток в зависимости от концентрации АФИ

№	Исследуемый показатель	Ед. изм-я	Содержание АФИ, %			
			6,5	7,5	8,5	Контроль
1	Описание	-	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
2	Сыпучесть массы для таблетирования	г/сек	6,0±0,4	6,1±0,3	5,6±0,3	5,7±0,2
3	Средняя масса таблеток	г	0,802	0,802	0,803	0,801
4	Стойкость к раздавливанию	Н	111±2	110±3	96±3	82±2
5	Распадаемость	мин	5,9±0,4	5,7±0,2	6,2±0,6	4,6±0,2
6	Истираемость	%	99,6±0,2	99,8±0,2	99,8±0,1	99,0±0,2

Поскольку в состав таблетки был включен лубрикант магния стеарат в максимально допустимой концентрации, было целесообразно изучить влияние его содержания на силу выталкивания таблетки из матричного канала. Для изучения данного вопроса готовили таблетки с АФИ в количестве 7,5 %, процентное соотношение в таблетке корректировали за счет наполнителя изомальт, количество магния стеарата в смеси для таблетирования изменяли с шагом 0,2 %. Результат эксперимента представлен в таблице 3.6.

Изучение содержания количества лубриканта на силу выталкивания из матричного канала показало, что в данной рецептуре нет значительных различий начиная от его содержания в количестве 0,2 %. Но во время прессования было отмечено затирание таблеточной массы на поверхности матриц пуансонов, что свидетельствует о недостатке лубриканта в количествах 0,2 и 0,4 %. Также была отмечена тенденция к незначительному уменьшению сыпучести, что было связано с уменьшением количества лубриканта. В связи с этим его количество оставили на прежнем уровне.

Таблица 3.6

Показатели влияния количества лубриканта

Магния стеарат, %	Усилие выталкивания, кг	Сыпучесть, г/сек
0,2	1,9±0,2	5,8±0,3
0,4	2,0±0,5	6,0±0,2
0,6	2,2±0,2	6,0±0,1
0,8	2,1±0,3	6,2±0,3
1,0	2,3±0,2	6,1±0,3

Проведенные экспериментальные исследования позволяют предположить новый оптимальный состав для таблеток «Валидол» с использованием сахарозаменителя. Кроме того, новая технология производства будет более актуальной в плане ресурсохранения, поскольку позволяет производство путем прямого прессования. В данном случае лекарственный препарат можно получить в течении 3 производственных стадий: подготовка сырья, смешивание компонентов, прессование таблеточной массы. Состав рецептуры для получения таблеток валидола без сахара представлен в таблице 3.7.

Таблица 3.7

Состав таблеток «Валидол без сахара» на 1 таблетку

Компонент рецептуры	Массовая доля, %	Количество, мг
<u>АФИ</u>		
Раствор ментола в ментиловом эфире кислоты изовалериановой	7,5	60,0
<u>Вспомогательные вещества</u>		
Изомальт	91,5	732,0
Магния стеарат	1,0	8,0
Всего:	100,0 %	800

3.2 Краткая технология производства в заводских условиях

На основе полученных данных предложена технологическая блок-схема производства таблеток с субстанцией «Валидол» с использованием сахарозаменителя. Предложенная схема имеет три технологических стадии и блок упаковки, что представлено на рис. 3.1.

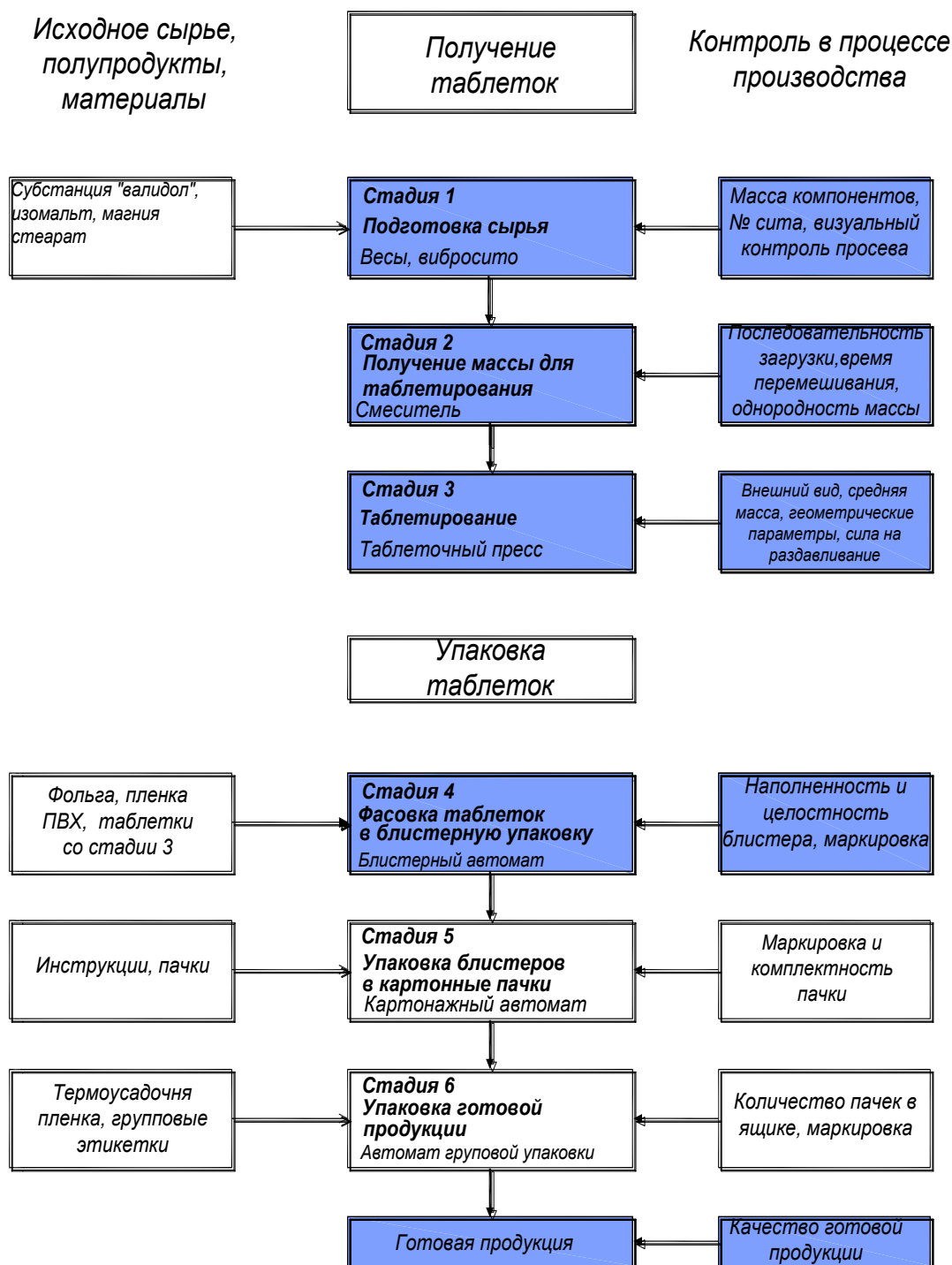


Рис. 3.1 Блок-схема производства таблеток валидол без сахара

Далее представлена краткая технология процесса производства.

Провести прием сырья и материалов на участок цеха в количестве, необходимом для изготовления одной серии препарата. Если объем серии отличается от утвержденного, технологу произвести перерасчет количества сырья и материалов по нормам затрат (перерасчет зафиксировать в протоколе производства).

Проверить наличие контрольного талона «Разрешено к использованию» и аналитического листа на каждый вид сырья, материала и печатной продукции, которые дают право использовать их в производстве.

Сырье отвесить в оттарированных промежуточных емкостях с помощью весов в количестве, указанном в регламенте. Просеять сырье с помощью вибросита. Гранулировщику закрыть крышками промежуточные емкости с подготовленным сырьем, промаркировать идентификационными этикетками и передать на следующую стадию. В случае обнаружения несоответствий заполнить «Анализ несоответствия в процессе производства». Заполненный бланк приложить к протоколу производства.

Загрузить в смеситель, подготовленное сырье: изомальт и субстанцию валидола. Задать время перемешивания в таймере 15 мин. Включить смеситель, произвести перемешивание. По истечении времени перемешивания загрузить в смеситель: магния стеарат. Задать время перемешивания на таймере 5 мин. Включить смеситель, произвести перемешивание.

По истечении времени перемешивания выгрузить самотеком массу для таблетирования в оттарированные промежуточные емкости. Определить с помощью весов количество массы для таблетирования. Ответственному лицу закрыть крышками емкости с капсулированной массой, промаркировать и передать на следующую стадию.

Оператору таблеточного пресса произвести операции по установке промежуточной емкости с массой для таблетирования в задом положении. Провести пробное таблетирование. Проверить массу и геометрические

параметры таблетки из каждой матрицы таблеточного пресса. При положительном результате проверки таблетирования перевести машину в рабочий режим и продолжить таблетирование. Каждый час контролировать основные показатели качества таблеток.

Во время таблетирования происходит обеспыливание капсул с помощью обеспылителя и проверка на включение металлических частиц. Таблетки, в состав которых попали металлические частицы, улавливаются металлодетектором и собираются в отдельную емкость.

Кондиционные таблетки самотеком выгружаются в оттарированные промежуточные емкости.

Аппаратчику по фасовке и упаковке провести наладку оборудования и провести фасовку капсул в блистер, упаковку блистеров в пачки и пачки в транспортную тару в автоматическом режиме. В процессе вести постоянный визуальный контроль качества:

- внешний вид блистера: без разрывов, перекосов, заминок;
- количество таблеток в блистере: по 10 таблеток в блистере;
- качество маркировки: отсутствие нечитаемых символов;
- качество склеивания: отсутствие расслоения;
- количество блистеров в пачке: 2 блистера;
- наличие в пачке инструкции по медицинскому применению;
- количество пачек в ящике;
- наличие талона упаковщика;
- наполненность транспортной тары;
- наличие и соответствие групповой этикетки.

По окончании процесса фасовки-упаковки разместить продукцию в карантинном складе до получения сертификата качества на серию.

Выводы к разделу 3

1. Обосновано выбор вспомогательных веществ для лекарственной формы, сахарозаменители могут быть использованы в качестве сорбента для получения сыпучей массы для таблетирования, обладают приятным вкусом, что в целом позволит сохранить схожесть с первоначальными вкусовыми характеристиками таблеток;

2. Проведен фармако-технологический анализ сахарозаменителей, подтверждены хорошие свойства сыпучести массы;

3. Предложены модельные составы на основе различных полиолов с сохранением концентрации АФИ, изучены свойства таблеточной массы на их основе и собственно таблеток, что позволило выбрать оптимальный наполнитель, которым стал изомальт;

4. Изучено влияние изменения концентрации субстанции валидол в пределах $\pm 1\%$ на сыпучесть и свойства таблеток;

5. Проведен анализ содержание лубриканта в составе массы, установлено оптимальное содержание на уровне 1% ;

6. Предложен оптимальный состав таблеток валидола без использования сахара в составе рецептуры;

7. Разработана блок-схема технологического процесса и представлена краткая технология для производства в заводских условиях.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Рассмотрены вопросы заболевания диабета в современном мире;
2. Проведен литературный обзор относительно вопросов применения сахарозаменителей и целесообразности их использования в твердых лекарственных формах;
3. В качестве экспериментального препарата был выбран безрецептурный лекарственный препарат таблетки «Валидол», которые в своем составе содержат значительное количество сахара, сделан анализ фармацевтического рынка данной группы лекарств;
4. Обосновано ход проведения исследования, предложены и охарактеризованы АФИ и перспективные сахарозаменители, обозначены основные испытания для эксперимента;
5. Обосновано выбор сахарозаменителей и изучены их фармако-технологические свойства;
6. На основе выбранных наполнителей предложены модельные составы, изучены свойства их таблеточных масс и готовых таблеток, что дало возможность обосновано выбрать в качестве наполнителя изомальт;
7. Изучено влияние изменения концентрации валидола в таблетке на ее свойство;
8. На основе проведенных исследований предложено оптимальный состав и более легкую технологию изготовления таблеток с субстанцией валидол без использования сахара.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Цукровий діабет: що варто знати та як вберегтися. [Електронний ресурс]. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Режим доступу: <https://www.phc.org.ua/news/cukroviy-diabet-scho-var-to-znati-ta-yak-uberegtisya>
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. – 2014. – Vol.37(1). – S81–S90.
3. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. – 2019. – 42(1 1). – S.13-S28.
4. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis / J. S. Skyler, G. L. Bakris, E. Bonifacio, et al. // *Diabetes*. – 2017. – Vol.66. – P. 241–255.
5. 14 листопада – всесвітній день боротьби з цукровим діабетом [Електронний ресурс]: Режим доступу: <https://zoia.cms.zp.ua/2021/11/12/14-lystopada-vsesvitnii-den-borotby-z-tsukrovym-diabetom/>
6. Вступительное слово Генерального директора ВОЗ на пресс-брифинге [Электронный ресурс]. – Режим доступу: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-media-briefing-6-april-2023>
7. Семьдесят пятая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения (новости от 27 мая 2022 г.). [Электронный ресурс]. – Режим доступу: <https://www.who.int/ru/news/item/27-05-2022-seventy-fifth-world-health-assembly---daily-update--27-may-2022>
8. Глобальный договор ВОЗ по диабету [Электронный ресурс]. – Режим доступу: <https://www.who.int/initiatives/the-who-global-diabetes-compact>
9. «Diabetes Atlas» [Электронный ресурс]. – Режим доступу: <https://diabetesatlas.com.ua/ua/v-ukrayini-2-mln-325-tys-lyudey-z-diabetom>

10. В Україні понад мільйон хворих на цукровий діабет – МОЗ [Електронний ресурс]. – Режи доступа: <https://suspilne.media/316490-v-ukraini-ponad-miljon-hvorih-na-cukrovij-diabet-moz/>
11. Цукровий діабет 2 типу у дітей та підлітків в світі і в Україні / Н. Б. Зелінська, К. В. Грищенко, Є. В. Глоба // Український журнал дитячої ендокринології). Режим доступа: <http://ujpe.com.ua/article/view/228576>
12. Аналіз системи лікування та розрахунків економічних втрат від цукрового діабету в Україні [Електронний ресурс]. – Режим доступа: <https://kse.ua/ua/kse-research/analiz-sistemi-likuvannya-ta-rozrahunok-ekonomichnih-vtrat-vid-tsukrovogo-diabetu-v-ukrayini/>
13. Всесвітній день боротьби з діабетом. Симптоми, ризики та профілактика захворювання [Електронний ресурс]. – Режим доступа: <https://suspilne.media/179956-vseshvitnij-den-borotbi-z-diabetom-simptomi-riziki-ta-profilaktika-zahvoruvanna-2/>
14. Not performing an OGTT results in significant underdiagnosis of (pre)diabetes in a high risk adult Caucasian population / A. S. Meijnikman, CEM De Block, E. Dirinck, et al. // *Int J Obes.* – 2017. – Vol. 41. – 1615-1620.
15. Evaluation and management of youth-onset type 2 diabetes: a position statement by the American Diabetes Association / S. Arslanian, F. Bacha, M. Grey, M. D. Marcus, N. H. White, P. Zeitler // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41. – P. 2648–2668
16. EPIC-CVD Consortium; EPIC-InterAct Consortium; Lifelines Cohort Study. Impact of common genetic determinants of hemoglobin A1c on type 2 diabetes risk and diagnosis in ancestrally diverse populations: a transethnic genome-wide meta-analysis / Wheeler E, Leong A, Liu C-T, et al. // *PLoS Med.* – 2017. – Vol. 14: e1002383.
17. What is a healthy, balanced diet for diabetes ? [Електронний ресурс]. – Режи доступа: <https://www.diabetes.org.uk/guide-to-diabetes/enjoy-food/eating-with-diabetes/what-is-a-healthy-balanced-diet>

18. Sugar, sweeteners and diabetes [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.diabetes.org.uk/guide-to-diabetes/enjoy-food/carbohydrates-and-diabetes/sugar-sweeteners-and-diabetes>

19. Сахарный диабет. [Электронный ресурс]. – Справочник MSD. Режим доступа: <https://www.msmanuals.com/>

20. Does Sugar Cause Diabetes? [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.endocrineweb.com/conditions/diabetes/does-sugar-cause-diabetes>

21. Artificial sweeteners: Any effect on blood sugar? [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabetes/expert-answers/artificial-sweeteners/faq-20058038>

22. Artificial Sweeteners and Type 2 Diabetes [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.verywellhealth.com/artificial-sweeteners-type-2-diabetes-6537612>

23. The Nutrition Source [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-drinks/artificial-sweeteners/>

24. Grembecka M. Sugar alcohols-their role in the modern world of sweeteners: a review / Grembecka M. // Eur Food Res Technol. – 2015. – Vol.241(1). – P. 1-14.

25. The 9 Best Sugar Substitutes for People With Type 2 Diabetes. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.everydayhealth.com/type-2-diabetes/diet/sugar-substitutes-for-diabetes/>

26. The truth about artificial sweeteners – are they good for diabetics? / V. Purohit, S. Mishra // Indian Heart Journal. – 2018. – Vol.70(1). – P. 197-199.

27. Artificially sweetened beverage consumption is positively associated with newly diagnosed diabetes in normal-weight but not in overweight or obese Brazilian adults / Yarmolinsky J, Duncan BB, Chambless LE, et al. // The Journal of Nutrition. – 2016. – Vol. 146(2). – P. 290-297.

28. Additional Information about High-Intensity Sweeteners Permitted for Use in Food in the United States [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

<https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/additional-information-about-high-intensity-sweeteners-permitted-use-food-united-states>

29. Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. – 2019. – Vol.43(2). – P. 487–493.

30. What are sweeteners? [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.pharmaexcipients.com/what-are-sweeteners/>

31. Formulation development of sugar free antacid chewable tablets for diabetes induced acidity in patients / M. Khan, H. Rehman, S. Ayaz, et al. // *Pak J Pharm Sci*. – 2019. – Vol. 32(6). – P. 2811-2816.

32. Компендіум – лікарські препарати [Електронний ресурс]: Режим доступа: <https://compendium.com.ua/dec/274078/>

33. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]: Режим доступа: <http://www.drlz.com.ua/>

34. Спазмолитическое лекарственное средство «Нововалидол» / Х.А. Суербаяв, Г.Ж. Жаксылыкова // Режим доступа: <https://bulletin.chemistry.kz/index.php/kaznu/article/download/853/675/>

35. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 02.03.2016 № 152 (зі змінами 23.09.2016 № 994) УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ, ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) ТА ТРЕТИННОЇ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ СТАБІЛЬНА ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ 2016

36. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для фармац. ВНЗ / НФаУ ; авт.-уклад.: І. М. Перцев та ін.; за ред. І. М. Перцева. - Х. : Золоті сторінки, 2016. - 599 с.

37. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-

е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

38. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В. П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.

39. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч.закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] – Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с.

40. Фармацевтична галузь [Електронний ресурс]: Режим доступу - <http://promoboz.com/>

41. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух [та ін.]. – 2-ге вид., випр. та допов. – Харків : НФаУ : Новий Світ–2000, 2018. – 526 с.

42. Технологічне обладнання фармацевтичної та біотехнологічної промисловості [Текст] : підруч. для ВНЗ III-IV рівнів акредитації / М. В. Стасевич [та ін.] ; Нац. ун-т "Львівська політехніка", НФаУ. – Львів : Новий Світ-2000, 2016. – 410 с.

43. Енциклопедичний тлумачний словник фармацевтичних термінів: українсько-латинсько-російсько-англійський : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / уклад.: І. М. Перцев [та ін.] ; за ред. проф. В. П. Черних. – Вінниця : Нова Книга, 2014. – 824 с.

44. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 / ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України». – Київ : МОЗ України, 2020. – 338 с.

45. Теоретичні основи фармацевтичної технології : навч. посіб. / Є. В. Гладух, І. В. Сайко, О. О. Ляпунова, Д. П. Солдатов. – Харків : НФаУ, 2016. – 203 с.

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра технологий фармацевтических препаратов
Уровень высшего образования магистр
Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой
Технологий
фармацевтических препаратов

Александр КУХТЕНКО

“16” июня 2022 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Мохаммад ЗУДЕХ

1. Тема квалификационной работы: «Усовершенствование состава таблеток валидол», руководитель квалификационной работы: Сергей ТРУТАЕВ, к.фарм.н., доцент, утвержденный приказом НФаУ от “06” февраля 2023 года № 35
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходные данные к квалификационной работе: таблетки, технология, валидол, сахарозаменители.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо раскрыть): вступление, обзор литературы, объекты и методы исследования, экспериментальная часть, выводы, список использованных источников литературы.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 8, рисунков – 2.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		здание выдал	здание принял
1	Сергей ТРУТАЕВ, доцент заведения высшего образования кафедры Технологий фармацевтических препаратов	16.06.2022	16.06.2022
2	Сергей ТРУТАЕВ, доцент заведения высшего образования кафедры Технологий фармацевтических препаратов	16.06.2022	16.06.2022
3	Сергей ТРУТАЕВ, доцент заведения высшего образования кафедры Технологий фармацевтических препаратов	16.06.2022	16.06.2022

7. Дата выдачи задания: «16» июня 2022 года.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ р/п	Название этапов квалификационной работы	Сроки выполнения этапов квалификационной работы	Примечания
1	Раздел 1. Обзор литературных источников	Сентябрь – Октябрь 2022	Выполнено
2	Раздел 2. Объекты и методы исследования	Ноябрь 2022	Выполнено
3	Раздел 3. Экспериментальная часть	Декабрь 2022 - Февраль 2023	Выполнено
4	Оформление работы и рецензирование	Апрель 2023	Выполнено
5	Подача работы в ЭК	Май 2023	Выполнено

Соискатель высшего образования

Мохаммад ЗУДЕХ

Руководитель квалификационной работы

Сергей ТРУТАЕВ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35
По Національному фармацевтичному університету
від 06 лютого 2023 року

нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи	
• по кафедрі технологій фармацевтичних препаратів				
Зудех Мохаммад	Удосконалення складу таблеток валідол	Improvement of the composition of validol tablets	доцент Трутаєв С.І.	доцент Ковальов В.В.

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

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

№ 113053 від « 5 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Зудех Мохаммад, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Удосконалення складу таблеток валідол / Improvement of the composition of validol tablets», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіївці).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

3%

17%

ОТЗЫВ

научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Мохаммад ЗУДЕХ

на тему: «Усовершенствование состава таблеток валидол»

Актуальность темы. Сахарный диабет является достаточно распространенной проблемой и показатели заболеваемости только возрастают во всем мире с каждым годом. ВОЗ отмечает, что сегодня доминируют неинфекционные заболевания, основой которых является нерациональное питание, недостаток физической активности, высокие показатели ожирения и диабета. Один из элементов борьбы с данной проблемой это снижение потребления сахара в чистом виде и в составе продуктов, что также, актуально и для лекарственных препаратов.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. На примере таблеток «Валидол» показана возможность замены наполнителя сахар, что, также позволяет значительно упростить технологический процесс и производить таблетки путем прямого прессования, что теоретически обосновано и подтверждено экспериментальными исследованиями.

Оценка работы. В процессе выполнения квалификационной работы автор показал умение применять полученные знания в исследовательской деятельности, что заслуживает высокой положительной оценки.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа соответствует требованиям и может быть представлена в ЭК НФаУ.

Научный руководитель _____

Сергей ТРУТАЕВ

"12" апреля 2023 р.

РЕЦЕНЗИЯ

**на квалификационную работу уровня высшего образования магистр
специальности 226 Фармация, промышленная фармация**

Мохаммад ЗУДЕХ

на тему: «Усовершенствование состава таблеток валидол»

Актуальность темы. Проблема сахарного диабета сегодня охватывает весь мир, что стало одним из направлений работы ВОЗ. Общий показатель заболеваемости сахарным диабетом в мире составляет около 500 млн. человек, в Украине – около 1 млн., из них 90 % это его 2 тип. Снижение потребления сахара в продуктах питания отмечается важным направлением в борьбе с диабетом, что также является актуальным для фармации.

Теоретический уровень работы. Теоретический материал представлен на должном уровне, помогает раскрыть задачи исследования и достичь цели.

Предложения автора по теме исследования. Автором предложено усовершенствование состава таблеток «Валидол» путем замещения наполнителя на альтернативное вспомогательное вещество с возможностью проводить технологический процесс методом прямого прессования.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Результатом работы есть теоретически обоснованный и экспериментально изученный подход к возможному замещению сахара в таблетках.

Недостатки работы. Существенных недостатков, влияющих на изложение теоретического материала или эксперимент исследования не выявлено.

Общий вывод и оценка работы. Магистерская работа выполнена на высоком уровне с логическим изложением материала, соответствует требованиям и может быть представлена в ЭК НФаУ, а ее автор заслуживает высокой оценки.

Рецензент _____

доц. Владимир КОВАЛЕВ

"20" апреля 2023 р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Витяг з протоколу
засідання кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ
№ 10 від 24 квітня 2023 року

Голова: завідувач кафедри, доктор фарм. наук, проф. Кухтенко О. С.

Секретар: к. фарм. н., доц. Січкара А. А.

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Кухтенко О. С., доц. Безрукавий Є. А.,
доц. Кутова О. В., доц. Ляпунова О. О., доц. Манський О. А.,
доц. Ніколайчук Н. О., доц. Сайко І. В., доц. Січкара А. А., доц. Солдатов Д. П.,
доц. Трутаєв С. І.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2023 року випуску

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: «Усовершенствование состава таблеток валидол»

здобувача вищої освіти випускного курсу Фм18(5,0д)і-06 групи НФаУ 2023 року випуску Мохаммад ЗУДЕХ

(ім'я, прізвище)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., доц. Сергій ТРУТАЄВ

Рецензент к.фарм.н., доц. Володимир КОВАЛЬОВ

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу Фм18(5,0д)і-06 групи Мохаммад ЗУДЕХ

(ім'я, прізвище)

на тему: «Усовершенствование состава таблеток валидол»

Голова

завідувач кафедри,
доктор фарм. наук, проф.

(підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доцент

(підпис)

Антоніна СІЧКАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Мохаммад ЗУДЕХ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Усовершенствование состава таблеток валидол».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

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

Керівник кваліфікаційної роботи

Сергій ТРУТАЄВ

«12» квітня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Мохаммад ЗУДЕХ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри
Технологій фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«24» квітня 2023 року

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« ___ » _____ 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

_____ / Владимир ЯКОВЕНКО //