

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

**КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

**по теме: «РАЗРАБОТКА СОСТАВА МАТРИЧНЫХ ТАБЛЕТОК С  
ОБЕЗБОЛИВАЮЩИМ, ЖАРОПОНИЖАЮЩИМ И  
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМ  
ДЕЙСТВИЕМ»**

**Выполнил:** соискатель высшего образования

Фм18(5,0д)і-14

специальности 226 Фармация, промышленная фармация  
образовательной программы Фармация

Алюб ЛАКРАМИ

**Руководитель:** доцент заведения высшего образования  
кафедры технологий фармацевтических препаратов  
к.фарм.н., доцент Александр МАНСКИЙ

**Рецензент:** доцент заведения высшего образования  
кафедры технологии лекарств  
к.фарм.н., доцент Марина БУРЯК

**Харьков – 2023 год**

## АНОТАЦИЯ

Работа направлена на изучение возможности получить таблетки пролонгированного действия с активным фармацевтическим ингредиентом парацетамол. Изучение состояния фармацевтического рынка позволило предложить актуальное направление в разработке, за счет создания состава с использованием матрицы. Экспериментальным путем были изучены модельные составы, профиль растворимости, технология изготовления.

Работа состоит из следующих частей: вступление, обзор литературы, выбор методов исследования, экспериментальная часть, общие выводы, перечень использованных литературных источников. Общий объем работы 46 страниц, содержит 6 таблицы, 9 рисунков, 51 источника литературы.

*Ключевые слова:* таблетка, лекарственные средства, парацетамол, пролонгированное действие, технология лекарств.

## ANNOTATION

The work is aimed at studying the possibility of obtaining prolonged-release tablets with the active pharmaceutical ingredient paracetamol. The study of the state of the pharmaceutical market made it possible to propose an actual direction in development, by creating a composition using a matrix. Model compositions, solubility profile, manufacturing technology were experimentally studied.

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 46 pages, contains 6 tables, 9 figures, 51 sources of literature.

*Key words:* tablet, drugs, paracetamol, prolonged release, drug technology

## СОДЕРЖАНИЕ

Перечень условных сокращений .....	4
ВСТУПЛЕНИЕ .....	5
РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ. ....	9
1.1 Матричные таблетки.....	9
1.2 Роль и место парацетамола в современной фармакотерапии.....	13
1.3 Анализ фармацевтического рынка Украины лекарственных средств с действующим веществом парацетамол .....	16
РАЗДЕЛ 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	20
2.1 Выбор общей методологии исследования.....	21
2.2 Объекты исследования .....	22
2.3 Методы исследования.....	28
РАЗДЕЛ 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....	30
3.1 Обоснование технологии получения таблеток с парацетамолом ..	30
3.2 Экспериментальная разработка состава .....	32
3.3 Краткая технология производства в заводских условиях.....	40
Выводы к 3 разделу .....	45
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ .....	46
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ .....	47

## **ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АНД – аналитическая нормативная документация;

АФИ – активный фармацевтический ингредиент;

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

ГФУ – Государственная фармакопея Украины;

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;

ЛП – лекарственный препарат;

ЛС – лекарственное средство;

ЛФ – лекарственная форма;

НД – нормативная документация;

ОКК – отдел контроля качества;

ООК – отдел обеспечения качества

ПП – прямое прессование.

## ВСТУПЛЕНИЕ

*Актуальность темы.* Парацетамол был синтезирован в 1877 году, и только через 10 лет был опробован на пациентах и еще через 6 лет исследователь опубликовал статью, по материалам, которой препарат сравнения был лучше, отдали предпочтение фенацетину. Но в 40-х годах прошлого века вернулись к его изучению, и были получены доказательства безопасности, болеутоляющего эффекта и то, что фенацетин метаболизируется в парацетамол, что дало ему второе рождение. С 1953 года в США начались его продажи, как более безопасного ЛС, чем аспирин. Спустя два года в США появилась торговая марка – «Тайленол», а спустя еще два года, в Великой Британии – «Панадол». Фармацевтический мировой рынок наполнили парацетамолсодержащие препараты.

За время своего существования парацетамол зарекомендовал себя во всем мире. Он считается действенным антипиретиком и средством для облегчения лёгких видов боли. Период кратковременного применения считается безопасным и эффективным, может использоваться для лечения детей. Парацетамол в обычной дозе побочных эффектов оказывает редко, однако он имеет низкий порог безопасного применения и, как следствие передозировки при систематическом превышении дозы, может стать причиной поражения печени. В данном случае необходимо уделять особенное внимание самолечению, оно должно быть ответственным, поскольку парацетамол безрецептурный препарат, возможно, во всех странах мира.

Основные моменты безопасности и эффективности можно выразить в следующем. По данным Британского национального формуляра, парацетамол оказывает сравнимый с ацетилсалициловой кислотой анальгетический эффект, оказывает менее раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт, но не обладает противовоспалительными свойствами. Рекомендации по применению ацетаминофена во время беременности носят противоречивый характер, но в то же время, FDA предупреждает лишь о риске развития синдрома дефицита внимания при его длительном приеме беременными

женщинами. Всемирная организация здравоохранения признает парацетамол в качестве безопасного анальгетика и первоочередного препарата для снижения температуры тела.

В то же время парацетамол является одним из наиболее доступных препаратов, который используется для самовредительства. Такая проблема отмечается в Европе, Северной Америке и, в частности, в Великой Британии. Пик отравлений был зарегистрирован в Англии в 89-90 года, прошлого века, что составило более 41000 госпитализаций и более 150 с смертельным исходом. Одним из частичных решений проблемы, было ограничение количества таблеток в одной упаковке, что привело к небольшому сокращению крупных передозировок.

Текущие разработки в системе доставки лекарств сегодня используются с целью повысить их биодоступность, скрыть неприятный вкус лекарства, повысить скорость наступления терапевтического эффекта и его продолжительность при минимальной дозе, улучшить соблюдение пациентом режима лечения. Для решения всех этих проблем используется альтернативные подходы к традиционным лекарственным формам и один из них – это создание пролонгированного действия за счет матрицеобразования, т.е. матричные таблетки.

Матрицы обычно используются в качестве пероральных систем доставки лекарственных средств с контролируемым высвобождением из-за их хорошей совместимости с действующими веществами. Как правило, они просты и экономичны в изготовлении в заводских условиях. Само высвобождение АФИ из таблеток с гидрофильной матрицей можно регулировать за счет свойств матрицеобразователя, который формирует образование гидратированного вязкого слоя вокруг таблетки, что является барьером для высвобождения АФИ путем противодействия проникновению воды в таблетку, а также перемещение растворенных веществ из матрицы таблетки. Таким образом правильный выбор характеристики полимера будет основой для последующих физических свойств слоя гидратированного геля,

который способен критически повлиять на высвобождение лекарства действующего вещества.

В последнее десятилетие на мировом фармацевтическом рынке получили распространение матричные таблетки за свои положительные характеристики, а производители вспомогательных веществ разрабатывают и предлагают все новые или усовершенствованные в своих характеристиках вещества для создания матричных таблеток с использованием различных удобных технологических процессов для каждого производства. Доступность и ассортимент матрицеобразователей находится на высоком уровне, однако фармацевтический рынок Украины еще не перенял этот опыт зарубежных стран.

*Цель работы:* обоснование экспериментальным путем оптимального состава для создания таблеток пролонгированного действия с анальгетическим и жаропонижающим действием за счет матрицеобразования.

*Задачи исследования:*

1. Провести обзор научных данных литературных источников касательно вопросов целесообразности применения в разработке действующего вещества парацетамол, а именно: современные знания о его безопасности и эффективности, провести анализ имеющихся на фармацевтическом рынке его лекарственных форм;

2. Обосновать направление в разработке лекарственной формы, привести описание действующего вещества, предположительных вспомогательных веществ, предложить и описать основные методы, которые будут использованы для проведения экспериментов по изучению сырья, полупродуктов, готового продукта;

3. Провести экспериментальную часть работы по определению модельных составов, технологических операций, методов исследования, проанализировать результаты экспериментов с целью получения матричных таблеток с парацетамолом.

*Объект исследования:* состав, технология получения лекарственной формы.

*Предмет исследования:* сырье, модельные составы, полупродукт, готовая лекарственная форма и технология промышленного производства.

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

*Практическое значение полученных результатов:* усовершенствование биофармацевтической характеристики.

*Научная новизна:* предложен более совершенный вид лекарственной формы для известного действующего вещества.

*Апробация результатов исследования и публикации:* участие в конференции с публикацией тезисов: Парацетамол – сучасний, безпечний, ефективний лікарський засіб ? / Трутаєв С.І., Лакрамі А. // «X Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича», 10-11 мая 2023 года, г. Харьков, Украина.

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 46 сторінок, містить 6 таблиць, 9 рисунків, 51 джерело літератури.



## РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

### 1.1 Матричные таблетки.

Наиболее распространенным и удобным путем введения лекарств является оральный, для этого применяют различные лекарственные формы с различным механизмом высвобождения АФИ. Основной целью форм с пролонгированным высвобождением является улучшение лекарственной терапии, оцениваемое по соотношению преимуществ и недостатков применения системы с пролонгированным высвобождением. Одной из современных лекарственных форм с пролонгированным действием, которые получили распространение не так давно, являются матричные таблетки [1].

Матричные таблетки характеризуются, как хорошо спроектированная система доставки АФИ, которая может помочь решить такие проблемы, как нацеливание на определенные органы или ткани, контроль скорости доставки лекарств. Лекарственные препараты с замедленным/контролируемым высвобождением превосходят традиционные, поскольку имеют изменения в поведении действующего вещества, что выражается в оптимизации фармакокинетики, биофармацевтических и фармакодинамических свойствах, что в свою очередь отражается в сведении к минимуму частоты приема доз [2].

Основной причиной использования матриц в технологии таблетированных форм является преимущества доставки лекарственного средства с контролируемым высвобождением, которые могут контролировать равномерное высвобождение действующего вещества до 24 часов, что приводит к более длительному и равномерному терапевтическому эффекту, улучшению самочувствия человека, снижению частоты применения препарата и влияния побочных эффектов. За счет этого реализуются дополнительные цели, которые выражаются в приверженности пациента к лечению и снижает затраты на здравоохранение, особенно при хронических заболеваниях [3].

Матричная система с контролируемым высвобождением доставляет лекарство локально или системно с заданной скоростью в течение

определенного периода времени [4]. Целью таких систем является обеспечение желаемых профилей доставки, которые могут достичь терапевтических уровней в плазме [5]. Высвобождение лекарства зависит от свойств полимера, поэтому применение этих свойств может привести к получению хорошо охарактеризованных и воспроизводимых лекарственных форм [6].

Для контроля скорости высвобождения лекарств в системах доставки лекарств с замедленным высвобождением используются различные технологии. Матрица таблетки формируется с использованием как гидрофильных полимеров, так и гидрофобных липидов для продления и поддержания скорости высвобождения лекарственного средства. В настоящее время большое внимание уделяется разработке составов с устойчивой матрицей, содержащей гидрогели. Благодаря хорошей биосовместимости и равномерному высвобождению АФИ, гидрогели стали особо эффективными в области пролонгирования с использованием таблеток. Гидрогели обычно используются для доставки гидрофильных препаратов [7,8].

Основной механизм высвобождения лекарств из гидрофильных матриц происходит, когда полимер набухает при контакте с водной средой с образованием слоя геля на поверхности системы. Затем лекарство высвобождается путем растворения, диффузии и/или эрозии [9]. Гидрофильные матричные системы являются одними из наиболее часто используемых средств для пероральной контролируемой доставки лекарств, поскольку они могут воспроизводить желаемый профиль лекарства и являются экономически эффективными [10].

Таким образом, можно выделить основные условия для разработки матричных систем с замедленным высвобождением:

- увеличение продолжительности действия препарата;
- уменьшение частоты применения;
- придать ЛФ минимальные колебания концентрации в плазме;
- снижение появления побочных эффектов.

Для реализации возможности разработки матричных таблеток существует ряд полимеров, которые можно использовать в их технологии с учетом физико-химических свойств действующего вещества и требуемого профиля высвобождения. Выделяют следующие полимеры, которые можно классифицировать как: 1) гидрогели; 2) растворимые полимеры; 3) биоразлагаемые полимеры; 4) небiorазлагаемые полимеры; 5) мукоадгезивные полимеры; 6) натуральные камеди [6,11,12].

1. Гидрогели: полигидроксиэтилметакрилат, сшитый поливиниловый спирт, сшитый поливинилпирролидон, оксид полиэтилена, полиакриламид.

2. Растворимые полимеры: полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза.

3. Биоразлагаемые полимеры: полимолочная кислота, полигликолевая кислота, поликапролактон, полиангидриды, полиортоэфир.

4. Небиоразлагаемые полимеры: полиэтиленвинилацетат, полидиметилсилоксан, полиэфируретан, поливинилхлорид, ацетат целлюлозы, этилцеллюлоза.

5. Мукоадгезивные полимеры: поликарбофил, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакриловая кислота, трагакант, метилцеллюлоза, пектин.

6. Натуральные камеди: ксантановая камедь, гуаровая камедь, карайя камедь, гуммиарабик, смола рожкового дерева.

Сами матричные системы можно разделить на пять категорий в зависимости от типов пролонгаторов или полимерных материалов: гидрофобная и гидрофильная матричная система, жиро-восковая матричная система, биорастворимая матрица, минеральная матрица [13].

Данный вид пролонгирования может быть выбран из-за простоты и экономичности их производства. Эти продукты могут быть легко изготовлены путем прямого прессования или влажной грануляции в зависимости от типа полимера и вспомогательных веществ, используемых в рецептуре [14].

Технологические этапы изготовления матричных таблеток для различных способов приготовления матрицы-таблетки могут быть следующими [15-17]:

1) метод влажной грануляции: измельчение и гравитационное перемешивание АФИ, матричного полимера и других вспомогательных веществ, приготовление связующего раствора, влажное массирование путем добавления связующего раствора или гранулирующего растворителя, получение влажных гранул, сушка влажных гранул, калибрование сухих гранул, смешивание с лубрикантами и скользящими веществами, таблетирование;

2) метод сухой грануляции: измельчение и гравитационное перемешивание препарата, полимера и вспомогательных веществ, сжатие или валковое уплотнение, измельчение и просеивание уплотненного порошка, смешивание с лубрикантами и разрыхлителями, таблетирование.

3) Техника спекания (расплавления): спекание определяется как соединение прилегающих поверхностей частиц в массе порошка, или в таблетке под воздействием тепла. Обычное спекание включает в себя нагрев массы при температуре ниже температуры плавления твердых компонентов в контролируемой среде при атмосферном давлении.

Проведенный обзор позволяет выделить ключевые моменты для обоснования преимущества и недостатка таблеток с пролонгированием за счет матрицеобразования, на что также обращают внимание ряд исследователей [19-20].

Преимущества матричных таблеток:

- простота изготовления;
- универсальность и эффективность;
- стоимость процесса аналогична обычным таблеткам;
- возможно использование для высвобождения высокомолекулярных соединений;
- отсутствие опасности высвобождения всей дозы в случае разрыва;

- широкий диапазон размеров и форм таблеток.

Недостатки (ограничения) матричных таблеток:

- оставшаяся матрица должна быть удалена после высвобождения действующего вещества;
- достижение выпуска нулевого порядка затруднено;
- не все АФИ можно смешивать со всеми полимерными матрицами.

## **1.2 Роль и место парацетамола в современной фармакотерапии**

Боль оказывает многогранное воздействие на людей во всем мире, влияя на их физическое функционирование, эмоциональное благополучие и качество жизни. В этом вопросе дети являются особой группой, которая имеет высокую распространенность возрастных состояний, связанных с болью, таких как: зубная боль, головная боль, боль в ухе, боль в горле и инфекции дыхательных путей, многие из которых могут сопровождаться повышением температуры тела [21].

Парацетамол разработан в конце 19 столетия и по сей день используется как лекарство с жаропонижающим и анальгезирующим действием. Сегодня можно найти огромное количество научных публикаций связанных с изучениями вопросов по дозированию, клинической эффективности и безопасности. Парацетамол включен в список жизненно необходимых лекарственных препаратов ВОЗ. Наиболее распространенное торговое название в странах мира – Тайленол, в Украине собственно парацетамол [22].

Парацетамол (ацетаминофен) – это безрецептурный препарат, один из наиболее употребляемых препаратов в мире, предназначенный для применения в качестве анальгетика при легкой боли, головной боли, и, антипиретика, облегчает симптомы лихорадки. Считается действенным жаропонижающим лекарственным средством за счет действия на центр терморегуляции в гипоталамусе, в результате чего нормализуется температура тела. Отмечается в краткосрочной перспективе это безопасное и эффективное лекарство и может использоваться для лечения детей. Рекомендации по

применению ацетаминофена во время беременности носят противоречивый характер, но, FDA предупреждает лишь о риске развития синдрома дефицита внимания при его длительном приеме беременными женщинами [23,24].

Парацетамол является препаратом выбора первой линии при терапии лихорадки и болевого синдрома слабой и умеренной интенсивности различного генеза. По данным Британского национального формуляра, парацетамол оказывает сопоставимый с ацетилсалициловой кислотой анальгетический эффект, оказывает менее раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт, но не обладает противовоспалительными свойствами [25,26].

Моно-препараты парацетамола применяются в разовой пероральной дозе для взрослых от 500 до 1000 мг, с интервалом каждые 4-6 часов, максимальна суточная доза – 4 г. В педиатрической практике применяют в разовой дозе 10-15 мг/кг (с 2 мес.) внутрь или суппозитории 15-20 мг/кг. Парацетамол характеризуется жаропонижающим действием продолжительностью 4-6 часов, хорошим всасыванием, не раздражает слизистую желудка, однако повышение доз может оказывать отрицательное влияние на печень, соответственно для пациентов с нарушениями функций печени или почек и пожилых пациентов суточную дозу необходимо уменьшить, а интервал между приемами увеличить. FDA отмечает, что разовая доза парацетамола для взрослых не должна превышать 325 мг [27].

В США парацетамол применяется в педиатрии (в виде суспензий, свечей и инфузионных растворов), так как там аспирин запрещен детям до 18 лет. В Европе «Парацетамол» пользуется спросом в медицинской практике из-за законодательного запрета на анальгин [28].

В соответствии к выводам по сравнению фармакологической активности парацетамола различных производителей установлено, что все имеют отчетливую жаропонижающую и анальгезирующую активность. Результаты сравнительного анализа показали отсутствие значимых различий в динамике развития и выраженности жаропонижающего и анальгезирующего действия

между оригинальным препаратом Панадол и его аналогами (генерики отечественного производства). Отмечено, что результаты свидетельствуют об эквивалентности испытуемых препаратов парацетамола по жаропонижающей и анальгетической активности в условиях эксперимента [29].

Согласно результатам систематических обзоров, употребление этого препарата не ассоциировано с повышенным риском развития тяжелых побочных эффектов, научные публикации о применении не демонстрируют никаких повышений риска побочных эффектов при сравнении с плацебо как у взрослых так и детей, однако эти результаты касаются лишь непродолжительного применения лекарственного средства [30,31].

Поражение печени у здоровых людей при применении стандартных доз парацетамола возникает очень редко. Однако с возрастом фармакокинетика парацетамола может изменяться. Выявлено, что понижение клиренса парацетамола связано со старением и слабостью. Кроме того, пожилые люди более склонны к неблагоприятному гепатотоксическому воздействию парацетамола вследствие имеющихся факторов риска (малая масса тела, легочная, почечная и сердечная недостаточность, гепатит, алкоголизм [32]. Необходимо отметить, что парацетамол применяют при ОРВИ и гриппе. Он может снижать температуру причина, которой острая вирусная инфекция, однако он не оказывает противовоспалительного эффекта, поэтому не назначается при микробных инфекциях, в таких случаях рекомендуется ибупрофен. Также, к плюсам можно отнести, что парацетамол можно комбинировать с разными медикаментами [33].

Всемирная организация здравоохранения позиционирует парацетамол как безопасный анальгетик и первоочередный препарат для снижения температуры тела. Препараты с парацетамолом доступны и широко распространены в Украине, продаются без рецептов. Вместе с тем, этот препарат при длительном применении или передозировке может вызывать различные побочные эффекты, в частности токсическое влияние на печень и почки. Поражение печени при отравлении парацетамолом является наиболее

распространенной причиной острой печеночной недостаточности в США, Великобритании, Австралии и Новой Зеландии [34].

### 1.3 Анализ фармацевтического рынка Украины лекарственных средств с действующим веществом парацетамол

Парацетамол, как лекарственное средство относится по АТХ-классификации к препаратам группы N02B E Анилиды (N средства действующие на нервную систему – N02 анальгетики – N02B прочие анальгетики и антипиретики – N02B E Анилиды – N02B E01 и E51, как парацетамол и парацетамол в комбинациях без психолептиков).

На фармацевтическом рынке Украины по данным «Державного реєстру лікарських засобів України» зарегистрировано 286 позиций, в состав, которых входит парацетамол в моно или комбинированном применении. Также в это количество входят субстанция парацетамола от различных мировых производителей. Соотношение украинских и зарубежных производителей представлено на рис. 1.1.

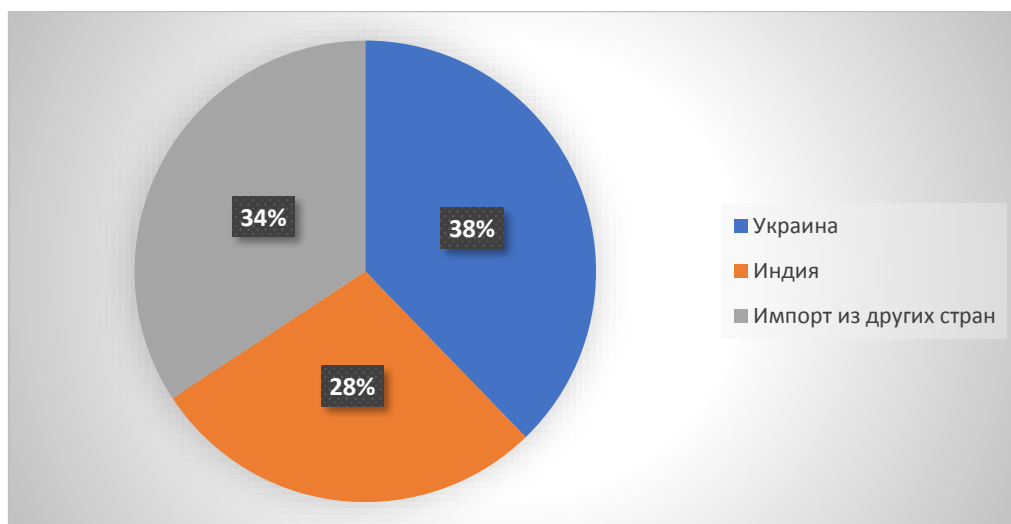


Рис. 1.1 Соотношение украинских и зарубежных зарегистрированных позиций

Почти одинаковую долю составляют ЛС украинских и индийских производителей в общем количестве препаратов с парацетамолом. И только



оставшаяся часть в 28 % это производители из 19 стран ближнего и дальнего зарубежья, которые в количественном выражении позиции представлены на рис. 1.2.

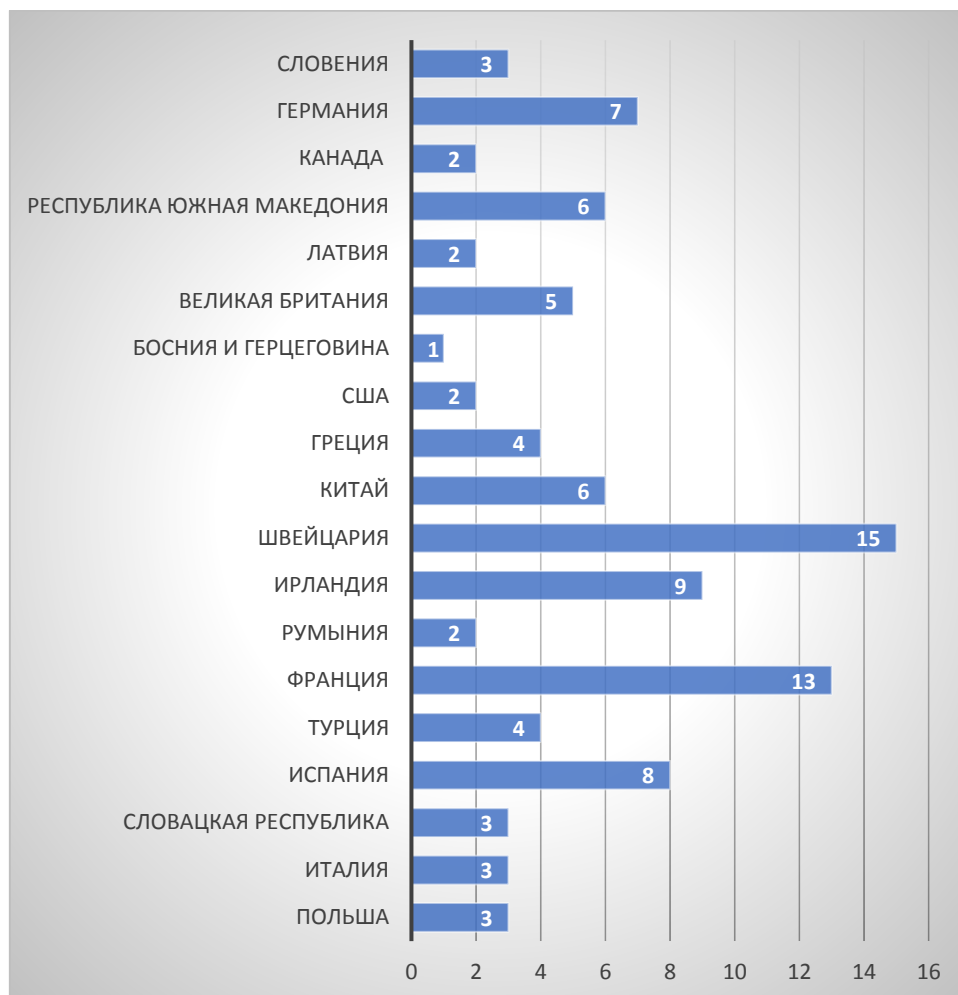


Рис. 1.2 Распределение зарегистрированных позиций по импорту (кроме Индии)

В общее количество зарегистрированных позиций входит субстанция «парацетамол» представленная 3 странами (Китай, Индия, Турция) в количестве 11 позиций от различных производителей. Китай на фарм. рынке Украины представлен только субстанцией от 6 производителей.

Парацетамол получил за свой период существования широкое распространение по всему миру и сегодня используется, как препарат первого выбора при легких болях и лихорадке, что довольно часто ассоциируется с

простудными заболеваниями и гриппом. В таких случаях сегодня получили распространение препараты для приготовления «чая», которые содержат в своем составе, зачастую, парацетамол в комбинации с другими действующими веществами. Ряд авторов отмечает, что это полезные комбинации, но в тоже время и дополнительные побочные эффекты. Следует отметить в этом вопросе, что такие комбинации очень похожи по составу у разных производителей и в большинстве случаев отличается небольшим изменением соотношения действующих веществ и вкусовых добавок.

В отношении ЛФ, в которых парацетамол зарегистрирован на Украине, их 13 и относятся к твердым, жидким, мягким и асептически приготовленным лекарственным препаратам. Их распределение представлено на рис. 1.3.



Рис. 1.3 Лекарственные формы парацетамола на фарм. рынке Украины

Таким образом, из данных, представленных на рис. 1.3, можно увидеть, что наиболее распространенные это твердые ЛФ в виде таблеток, порошка для приготовления орального раствора и твердых желатиновых капсул.

Анализ компонентного состава показал, что некоторые позиции представлены только в моноисполнении, к ним относятся: раствор для инъекций, раствор оральный, суппозитории, практически все суспензии.

Анализ на монокомпонентность составов ЛФ с парацетамолом представлена на рис. 1.4.



Рис. 1.4 Монокомпонентные лекарственные формы с парацетамолом

Анализ вспомогательных веществ в пределах твердых лекарственных форм показал большое количество возможных вариантов наполнителей, связующих, разрыхлителей, лубрикантов, пленкообразователей и др. В то же время не были выделены составы, которые могут относиться к матричным таблеткам. Таким образом на основании проведенного обзора литературных источников и полученной информации о перспективности разработки твердой ЛФ с матричным составом, эффективности и безопасности применения парацетамола и частоты его использования и анализа фармацевтического рынка Украины, можно предположить актуальность темы по разработке состава матричных таблеток с анальгетическим и жаропонижающим действием.

## РАЗДЕЛ 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Выбор общей методологии исследования

Парацетамол может быть использован для купирования следующих симптомов: симптоматическое лечение боли слабой и умеренной интенсивности и/или сопровождающееся повышением температуры тела; для детей в возрасте от 2 месяцев при боли в период прорезывания зубов, зубная боль, боль в горле, лихорадка при простуде, гриппе, ветрянки, коклюше, кори, паротите, поствакцинальной гипертермии у младенцев, головные боли, включая мигрень; боль в спине; ревматическая боль; боли в мышцах; периодические боли у женщин; невралгии; облегчение симптомов простуды и гриппа, таких как лихорадка, ломота, боль.

Режим дозирования к применению парацетамола в лекарственной форме таблетки для взрослых и детей от 12 лет (масса тела более 40 кг) включает следующее (в соответствии с инструкцией к медицинскому применению таблеток Парацетамол [36]):

- необходимо применять наименьшую дозу, оказывающую терапевтический эффект;
- разовая доза составляет 400-1000 мг;
- кратность приема – не более 4 раз в сутки;
- максимальная доза – 4000 мг в сутки;
- интервал между приемом доз – не менее 4 часов;
- пациенты пожилого возраста и пациенты с нарушением функций печени или почек должны использовать минимальную дозу и увеличивать интервал между приемами.

Его короткий биологический период полураспада может привести к скорому возвращению к болезненному состоянию, что требует частого ежедневного приема (от 2 до 4 раз), таким образом может помочь терапевтическое применение в виде лекарственной формы с замедленным высвобождением.

Препараты с контролируемым высвобождением были введены в лекарственную терапию с двумя основными целями: уменьшить количество однократных доз в день, улучшить соблюдение пациентом режима лечения и уменьшить колебания уровней в плазме, чтобы получить лучшую терапевтическую эффективность и более низкую токсичность.

Матричная таблетка привлекла большое внимание благодаря своей технологической простоте, что позволяет получать ее подстраивая под возможности конкретного производства и технологические операции, соответственно большинство матрицеобразователей могут быть обработаны при различных видах получения таблеток (прямое пресование, сухая или влажная грануляция), по сравнению с другими системами с контролируемым высвобождением. Такой подход к разработке и, в конечном счете, к производству может требовать меньшего количества технологических операций, в свою очередь это отражается на меньшем количестве используемого оборудования и персонала, следовательно и сокращение времени обработки, увеличение производительности.

Гидрофильные полимерные матричные системы широко используются для пероральной контролируемой доставки лекарств из-за их гибкости для получения желаемого профиля высвобождения действующего вещества, экономической эффективности и признания регуляторными органами. Целью систем с контролируемым высвобождением является поддержание концентрации лекарственного средства в крови или в тканях-мишенях на желаемом уровне в течении временного промежутка. Разработка пероральных лекарственных форм с контролируемым высвобождением привлекла большое внимание в последние годы, и таблетки с гидрофильной матрицей являются одними из наиболее широко используемых лекарственных форм с контролируемым высвобождением, доступных в настоящее время.

Наиболее важной переменной в гидрофильных матричных системах является скорость, с которой высвобождается лекарственное вещество.

Высвобождение лекарственного средства контролируется образованием слоя гидрогеля вокруг матрицы после соприкосновения с водой.

Гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромелоза, ГПМЦ) является доминирующим гидрофильным носителем, используемым для приготовления пероральной контролируемой доставки лекарств. Хотя ГПМЦ может потенциально увеличивать высвобождение растворимого лекарственного средства, она также может способствовать высвобождению трудно растворимых в воде лекарственных средств, что должно иметь хорошие последствия для субстанции парацетамола (плохо растворяется в воде, хорошо растворяется в этаноле). Конечным результатом разработки является контролируемое высвобождение в течение длительного периода времени.

ГПМЦ – полусинтетическое производное целлюлозы, набухающее в гидрофильный полимер, который и был выбран для использования в качестве материала, замедляющего высвобождение для создания матричных таблеток с парацетамолом. Также он нетоксичен и прост в обращении. В работе использовали полимерной смеси, содержащие различные концентрации Methocel с различной вязкостью для создания необходимого профиля растворения.

## 2.2 Объекты исследования

Активный фармацевтический ингредиент.

Парацетамол (Paracetamolum), N-(4-гидроксифеніл) ацетамід ( $C_8H_9NO_2$ , М. м. 151,2. Химическая формула представлена на рис. 2.1 [39].

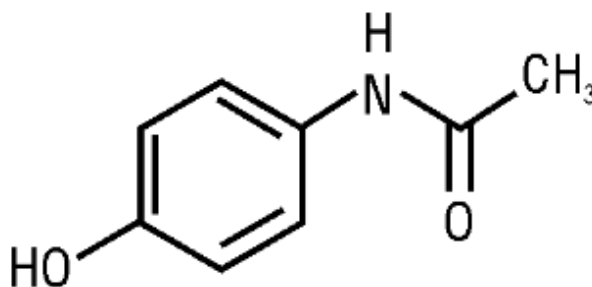


Рис. 2.1 Парацетамол (химическая формула)

АФИ синтетического происхождения. Белый мелкокристаллический порошок без запаха, труднорастворимый в воде, легко – в этаноле (~750 г/л) и ацетоне, практически нерастворим в эфире;  $T_{пл} = 168-172$  °С. УФ-спектр:  $\lambda_{max}=245$  нм (784658=668) в 0,1 М хлоридной кислоты,  $\lambda_{max}=257$  нм (784658=715) в растворе гидроксида натрия; ИК-спектр,  $cm^{-1}$ : 1506, 1657, 1565, 1263, 1227, 1612 (в KBr).

Хранение: в герметично укупленной таре, в защищенном от света месте.

Идентификация возможно проводить по следующим условиям:

- температура плавления;
- ИК-спектр поглощения субстанции;
- реакция с феррум (III) хлоридом образуется сине-фиолетовая окраска;
- при нагревании в открытой чашке с разбавленной сульфатной кислотой появляется запах уксусной кислоты;
- при нагревании с разбавленной хлоридной кислотой и калий дихроматом появляется фиолетовая окраска.

Количественное определение проводят после кипячения с разбавленной хлоридной кислотой продукт кислотного гидролиза - п-аминофенол, добавив калий бромид, методом нитритометрии, точку эквивалентности устанавливают потенциометрически или по йодкрахмальной бумаге;

п-аминофенол, после нагревания с разбавленной сульфатной кислотой после добавления льда, разбавленной хлоридной кислоты и ферроина, методом цериметрии, параллельно проводят контрольный опыт, индикатор – ферроин).

Фармакологическая группа. N02B E01 – ненаркотические анальгетики-антипиретики.

Фармакологические эффекты: анальгезирующий, жаропонижающий.

Применение. Болевой синдром малой и средней интенсивности разнообразного генеза; лихорадка при инфекционно-воспалительных заболеваниях, детские инфекции.

Вспомогательные вещества.

Лактоза. (лат. *lact* – молоко), молочный сахар – дисахарид, образованный остатками D-галактозы и D-глюкозы, существует в виде  $\alpha$ - и  $\beta$ -форм. Эмпирическая формула  $C_{12}H_{22}O_{11}$  Мол. м. 360,31.

*Лактоза моногидрат* [39] (*Lactosium monohydricum*, *Lactose monohydrate*) производится промышленностью из сахара-сырца или из сыворотки молока и обладает следующими свойствами: плотность (объемная) – от 0,47 до 0,77 г/см<sup>3</sup>; плотность (насыпная) – от 0,64 до 0,95 г/см<sup>3</sup>; плотность (истинная) – 1,545 г/см<sup>3</sup>;  $T_{пл}$  – 201-202 °С (для обезвоженного моногидрата  $\alpha$ -лактозы). Лактоза м/г содержит около 5 % кристаллизационной воды; растворима в воде; практически нерастворим в хлороформе, этаноле, эфире. Лактоза м/г способна кристаллизоваться из перенасыщенных растворов при температуре 93,5 °С. Кристаллические формы: пирамида, призма и др., могут зависеть от метода получения. В производстве ЛП используют лактозу в качестве наполнителя в твердых лекарственных формах. Также используется в технологии других лекарственных форм.

Негативная реакция организма на лактозу может возникать при недостатке фермента лактазы. Лактозы м/г несовместим с аминокислотами, аминофиллинами, амфетанами, лизиноприлом. Срок хранения лактозы составляет 6 мес (в плотно закрытой таре, в сухом и прохладном месте).

*МКЦ Avicel* [40] представляет собой очищенный, частично деполимеризованный наполнитель альфа-целлюлозы, полученный путем кислотного гидролиза специальной древесной массы.

*Avicel PH* имеет несколько функций в одном продукте. Чаще всего используется при таблетировании в качестве вспомогательного средства для прессования, улучшения текучести и наполнителя для таблеток прямого прессования. Является хорошим связующим веществом при влажной



грануляции, способное быстро производит прочные гранулы, которые остаются стабильными в условиях высоких сдвиговых усилий, обеспечивая широкий диапазон параметров при обработке и улучшает воспроизводимость партии продукции. Может быть использован для составления фармацевтических рецептур с универсальными функциями:

- улучшение текучести порошковой массы;
- широкий диапазон параметров обработки влажной грануляции;
- создание оптимальных свойств гранул;
- способствует равномерному спрессовыванию;
- способствует улучшению однородности массы;
- снижение разрушения АФИ, связанной с влажностью;
- подходит для таблетирования методом прямого прессования;
- применим при грануляции, экструзии.

*ГПМЦ* [41]. Гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромелоза), *Hypromellose*. Получают гидроксипропилметилцеллюлозу путем обработки хлорометаном и пропиленоксидом очищенной щелочной целлюлозы образованием ее метилгидроксипропилового эфира. В дальнейшем продукт реакции очищается, измельчается до однородного порошка или гранул. Итак, ГПМЦ представляет собой белый или кремовато-белый волокнистый порошок или гранулы без запаха и вкуса со следующими свойствами: рН – 5,5-8,0 для 1% водного раствора,  $T_{\text{воспл}}$  – 360°, плотность (насыпная) – 0,341 г/см<sup>3</sup>, плотность (после усадки) – 0,557 г/см<sup>3</sup>, плотность (истинная) – 1,326 г/см<sup>3</sup>; растворима в холодной воде и образует вязкие коллоидные растворы; практически нерастворима в хлороформе, спирте (95 %), эфире, а также в смесях спирта и дихлорметана, метанола и дихлорметана, воды и спирта, но есть виды ГПМЦ растворимые в органических растворителях. ГПМЦ способна адсорбировать влагу из воздуха, что зависит от начальной влагоемкости, температуры и влажности окружающей среды. Ширина вязкости (динамической) зависит от типа ГПМЦ.

ГПМЦ в виде порошка стабильна, растворы ГПМЦ стабильны в диапазоне рН 2,0–11,0, повышение температуры снижает вязкость раствора, не образует комплексов с солями металлов или ионными соединениями. Подвержена обратной трансформации золь-гель при нагревании и охлаждении соответственно, точка трансформации зависит от вида и концентрации, по этому диапазон температур от 50 до 90 °С. Водные растворы относительно устойчивы к действию ферментов, обеспечивают стабильную вязкость в течение длительного времени хранения, однако подвергаются микробной контаминации, в связи с чем, консервироваться бензалкония хлоридом. Ее растворы могут стерилизоваться автоклавированием.

В фармации используется в качестве загустителя, эмульгатора, гелеобразователя, пленкообразователя, пролонгатора. Может быть использована как связующее вещество для пленочного покрытия и как матрица в технологии изготовления таблеток пролонгированного действия. При влажной и сухой грануляции в качестве связующего используется в концентрации от 2 до 5 %. Высоковязкие виды ГПМЦ могут использоваться для контроля высвобождения веществ из матрицы в концентрации 10-80 %; для пленочных оболочек – в концентрации 2-20 %.

Хранение: в герметичных контейнерах в прохладном, сухом месте.

*Аэросил* [41] аморфный диоксид безводного кремния, принадлежит к группе синтетических активных высокодисперсных минеральных наполнителей. В фармации используется как вспомогательное вещество, стабилизатор, гелеобразователь, адсорбент, улучшает текучесть таблетированных, мазевых, гелевых и других смесей. Обладает высокой дисперсностью (диаметр частиц 4-40 мкм, они имеют сферическую или почти сферическую форму), удельная адсорбционная поверхность составляет 50-450 м<sup>2</sup>/г; насыпной объем около 50 г/л, плотность – 2,36 г/см<sup>3</sup>. Аэросил не растворяется в воде, кислотах и разбавленных щелочах. Относят к гидрофильным веществам, однако есть марки с гидрофобными свойствами.

В производстве таблеток аэросил используется в концентрации 0,1-0,5 %, как скользящее и разрыхляющее вещество - 0,1-2,0 %, что сокращает время их распада, облегчает процесс грануляции, улучшает текучесть таблетированной массы. Адсорбционные свойства аэросила используются в производстве порошков, экстрактов и других фармацевтических препаратов.

Многочисленными фармакологическими, токсикологическими и биофармацевтическими исследованиями подтверждено, что аэросил при внутреннем применении индифферентный, хорошо переносится больными, обладает лечебными свойствами при заболеваниях ЖКТ и других воспалительных процессах, в организме может являться источником снабжения кремния. Есть сведения о том, что аэросил может способствовать сокращению гладких мышц и сосудов, а также обладает бактерицидными свойствами. Фармацевтические композиции с аэросилом не оказывают раздражающего и токсического действия.

Магния стеарат [41] – мелкий порошок светло-белого цвета с характерным вкусом и слабым запахом стеариновой кислоты. Обладает следующими характеристиками следующие: насыпная плотность (до усадки) – 0,159 г/см<sup>3</sup>; насыпная плотность (после усадки) – 0,286 г/см<sup>3</sup>; плотность (настоящая) - 1,092 г/см<sup>3</sup>; T<sub>Самозайм.</sub> - 250 °С; T<sub>пл.</sub> - 126-130 ° С; удельная поверхность – 1,6–14,8 м<sup>2</sup>/г; практически не растворяется в этаноле (95 %), эфире и воде; умеренно растворяется в подогретых бензени и этаноле (95 %). Несовместим с солями феррума, сильными окислителями и растворами сильных кислот и щелочей.

В фармации применяется в составе таблеток и капсул как скользящее вещество в концентрации 0,25–5,0%. Поскольку стеарат магния является гидрофобным веществом, он замедляет скорость растворения веществ в твердых лекарственных формах, что обуславливает его использование в минимальных концентрациях. Скорость растворения и механическая крепкость компонентов таблеток и растворимость содержания капсульной оболочки зависит также от времени перемешивания. Магния стеарат является

относительно нетоксичным и нераздражающим веществом, однако при употреблении в больших количествах может оказывать слабительное действие и раздражать слизистые.

Хранение: в плотно закрытых контейнерах в сухом, прохладном месте.

### 2.3 Методы исследования

Для проведения испытаний в экспериментальной части работы были использованы заглавнопринятые методы технологических и физикохимических испытаний в соответствии к методикам, изложенным в ГФУ 2.0. Обобщенный вид представлен в таблице 2.1.

Таблица 2.1

#### Ссылки на методики испытаний

№	Название	Страница	Метод	Источник
1	2	3	4	5
1	Насыпная плотность и плотность после усадки порошков	473	2.9.34	ДФУ 2.0
2	Текучесть порошков	477	2.9.36	ДФУ 2.0
3	Ситовый анализ	422	2.9.12	ДФУ 2.0
4	Однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства	409	2.9.5	ДФУ 2.0
5	Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства	410	2.9.6	ДФУ 2.0
6	Распадание таблеток и капсул	395	2.9.1	ДФУ 2.0

## Продолжение таблицы 2.1

1	2	3	4	5
7	Тест «Растворение» для твердых дозированных форм	399	2.9.3	ДФУ 2.0
8	Однородность дозированных единиц	490	2.9.40	ДФУ 2.0
9	Истираемость таблеток без оболочки	410	2.9.7	ДФУ 2.0
10	Парацетамол количественное и качественное определение	432	Монография «Парацетамол»	ДФУ 1.1
11	Микробиологическая чистота нестерильных ЛС и субстанций для фармацевтического применения	775	5.1.4	ДФУ 2.0

Также следует обратить внимание на упаковку фармацевтического продукта, поскольку она направлена на обеспечение безопасной доставки лекарства до пациента. Кроме того, система обеспечения качества при производстве фармацевтические продукты должна гарантировать, что приняты необходимые меры на производство, поставку и использование исходных и упаковочных материалов, хотя общественное мнение иногда считает упаковку лишней. необходимо подчеркнуть, что упаковка сохраняет стабильность и качество лекарственных средств и защищает их от всех форм влияния окружающей среды. Все лекарственные средства должны быть защищены, т.е. должны быть упакованы в тару, соответствующую установленным стандартам, особенно в отношении исключения влаги, света и предотвращение взаимодействия ЛФ с материалами упаковки. Однако пределы приемлемость в этом различны и должны определяться индивидуально для лекарственного средства.

## РАЗДЕЛ 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### 3.1 Теоретическое обоснование модельных составов

Большинство современных рецептур таблеток направлены на придание удобной лекарственной формы для применения, но в то же время таблетки могут быть разработаны как разнообразные системы доставки. Наиболее распространенные это таблетки с моментальным высвобождением действующего вещества. Такие ЛС приводят к достаточно быстрой абсорбции и, в то же время, следствием появления побочных эффектов, которые могут быть снижены за счет меньшего раздражающего или другого неблагоприятного влияния АФИ на организм. Растворимость действующих веществ в составе ТЛФ также является актуальным вопросом. Отмечается, что только порядка 20 % всех применяемых АФИ обладают хорошей растворимостью, что требует от разработчиков совершенствования составов рецептур лекарственных средств.

Для решения проблем, в основном, связанных с биодоступностью и комплаентностью, разработаны и нашли применение новые системы доставки в ТЛФ с некоторыми отличиями в высвобождении ДВ, что связано с модифицированным высвобождением (MR). Типы лекарственных средств MR включают отсроченное высвобождение (в заданном отделе кишечника), пролонгированное высвобождение (ER) и таблетки для перорального распада (ODT) или ородисперсные таблетки.

Лекарственная форма с MR представляет собой состав, в котором характеристики высвобождения лекарственного средства во времени и/или месте выбраны для достижения терапевтических целей или удобств, которые не обеспечиваются обычными быстрораспадающимися лекарственными формами. Для их достижения в состав ЛС с вводят материалы, более растворимые при определенном pH, продукт может высвобождать лекарство в зависимости от pH в конкретной области желудочно-кишечного тракта. В идеале лекарственный продукт с пролонгированным высвобождением должен

высвобождать лекарство с постоянной скоростью, независимо от pH, содержания ионов и сегмента ЖКТ.

Матричные системы или диффузионно-регулируемые системы получили широкое распространение в современной фармации для составов с замедленным высвобождением, которые могут быть поделены на типы устройств, с помощью которых они продолжают высвобождение лекарственного средства: системы резервуарного матрикса, монолитные матричные системы и системы осмотического насоса.

Гидрофильные матричные системы являются более популярными в производстве таблеток для систем доставки лекарств с контролируемым высвобождением из-за их низкой стоимости производства. При контакте с водой гидрофильная матрица увеличивается в размерах за счет поступления растворителя. Затем это позволяет полимеру набухать, образуя барьер для высвобождения АФИ. Затем частицы АФИ будут замедленно перемещаться через слой этого геля посредством диффузии или эрозии геля, что в конечном счете приведет к высвобождению действующего вещества.

Сегодня в научной литературе существует большое количество исследований посвященных созданию таблеток на основе матрикса с использованием всевозможных действующих и вспомогательных веществ и показана целесообразность данных разработок. Также фармацевтические производители сосредоточили свои усилия для создания вспомогательных веществ способных обеспечить основу разработки, что заключается в их совершенствовании и всестороннем изучении. Одним из таких веществ, которое планируется в использовании работы является гидроксипропилметилцеллюлоза с торговым названием Метолоза SR.

Метолоза SR (гипромелоза, ГПМЦ) специально разработана для применения в рецептурах ТЛФ как гидрофильный матричный компонент, с свойствами позволяющими применять ее при различных видах грануляции наравне с прямым прессованием. От производителя она имеет следующие положительные характеристики: проста в использовании, таблетка

растворяется полностью, профиль растворения легко контролировать, за счет набора марок металлозы, набор ее функциональных характеристик позволяет провести экономную разработку продуктов с контролируемым высвобождением.

После попадания в среду таблетка с металлозой гидратируется с образованием гелевого слоя, который далее регулирует высвобождение действующего вещества. Для обеспечения равномерного гелевого слоя необходимо равномерное распределение частиц ГПМЦ в таблетке. Выбор марки, которая характеризуется определенными границами вязкости, даст уровень исходного смачивания, набухания, гидратации и прочности геля. Первая стадия характеризуется формированием гелевого слоя, обычно проходит в течении от 30 до 60 минут после приема ЛФ, и может наблюдаться эрозия поверхности таблетки или ее чрезмерное растворение. На второй стадии, происходит равномерное растворение активных ингредиентов таблетки. Следует учитывать, что более высокая степень растворения действующего вещества требует более высокого содержания ГПМЦ и наоборот. Для фармацевтической промышленности в создании таблетированных лекарственных форм рекомендуется использовать марку 90SH-SR, которая характеризуется быстрой гидратацией и гелеобразованием.

### **3.2 Экспериментальная разработка состава**

Подход к разработке «качество по дизайну» требует получить более глубокое понимание факторов разработки рецептуры таблеток, что крайне важно при поступлении состава в матрицу для таблетирования для получения необходимого состава веществ в готовой таблетке.

Текучесть порошка может быть показана в примере песочных часов, где он течет плавно, равномерно, не прерывно. Это может быть оценено, как «хорошая текучесть». Порошок с плохой текучестью может остановить самотечную разгрузку бункера и помешать равномерному заполнению таблеточной матрицы.



Порошок, который будет принят в работу должен пройти стадию просеивания для разделения частиц, обнаружения неразделяемых комков, агломератов, выявления пылевой фракции при необходимости. Чем выше склонность к комкованию, тем хуже текучесть. Угол естественного откоса или угол, образованный порошком и горизонтальной плоскостью. Порошки с большим углом имеют плохую сыпучесть и склонны к забиванию бункера. Способность к усадке в опыте с цилиндром показывает, что чем больше порошок уплотняется, тем меньше текучесть. Результаты текучести основных компонентов для формирования рецептуры представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1

## Фармако-технологические характеристики компонентов

	Параметр	Парацетамол	ГПМЦ
1	Насыпная плотность, г/мл	0,57±0,08	0,42±0,06
2	Плотность после усадки, г/мл	0,84±0,04	0,54±0,05
3	Сыпучесть, г/сек	-	2,6±2
4	Угол природного укоса, град	52±1	39±1
5	Прессуемость, Н	23±3	33±3
6	Индекс Карра, %	32,14	22,22
7	Индекс Гауснера, -	1,47	1,29
8	Влажность, %	0,31±0,04	0,49±0,01

Установлена текучесть порошков и необходимость применения вспомогательных веществ, а именно парацетамол обладает значительной разницей между насыпной плотностью и плотностью после усадки, что может указывать на способность массы к комкованию, угол природного откоса характеризует массу, как не удовлетворительная сыпучесть, что также подтверждается предельно допустимыми рассчитанными значениями индекса Карра и Гауснера. Прессуемость определена, как не удовлетворительная, что

требует использования технологических приемов для улучшения сыпучести, что в целом должно улучшить способность к прессованию. Металоза в эксперименте является обязательным вспомогательным веществом, которое будет использовано при прямом прессовании, сухой грануляции и при с влажной грануляцией.

Состав вспомогательных веществ базируется от рекомендаций применения металозы в рецептурах таблеток для формирования матричного слоя. Таким образом, не рекомендуется в составе использовать менее 20 % гипромелозы в связи с возможным несвоевременным образованием матричного слоя.

Лактоза и МКЦ будут использованы в качестве наполнителя для формирования 50 % от массы вспомогательных веществ. Эксперимент по текучести порошков показал необходимость использования лубрикантов в качестве которого использовали магния стеарат в максимально допустимом разрешенном количестве, т.е. 1 % от массы таблетки.

В отношении количества парацетамола, матричную таблетку рассчитывали получить из расчета уменьшения количества приемов в сутки, но поскольку масса субстанции парацетамола составляет, в среднем, от 200 до 400 мг, то в расчет была взята доза на один прием, превышение которой не рекомендует FDA – 325 мг. Парацетамол не рекомендуется применять ранее чем через 4 часа после первой дозы. В связи с этим использовали дозу как возможное сокращение приемов до 2 раз в сутки, 650 мг парацетамола на 1 таблетку. При использовании вспомогательных веществ до 50 % от массы таблетки это составит вес 1300 мг.

Модельные составы были опробованы в эксперименты прямого прессования (ПП), сухой грануляции (СГ) и с использованием влажной грануляции (ВГ).

На основании предположений рассчитаны модельные составы, которые представлены в таблице 3.2.

Модельные составы матричных таблеток

Наименование	1	2	3	4
Парацетамол	50	50	50	50
ГПМЦ	-	20	20	20
Лактоза	29	29	-	15
МКЦ	20	-	29	14
Магния стеарат	1	1	1	1
Всего, %	100	100	100	100

Подготовка массы для таблетирования включает для всех стадий взвешивание, просеивание и смешивание компонентов (кроме магния стеарата) на протяжении 15 мин. В случае ПП к смеси добавляли магния стеарат и перемешивали еще в течении 5 минут. Аналогично поступали для масс, после калибрования, полученных в ходе сухой и влажной грануляции.

Сухую грануляцию проводили с помощью универсального привода Erweka AR 403 с соответствующей насадкой (двухвалковый измельчитель TG 2000). Калибрование гранул проводили с использованием сетки 1 мм. Далее калиброванные гранулы опудривали в V-образном смесителе.

Влажную грануляцию проводили с использованием насадки для влажной грануляции Erweka FGS. Компоненты смешивали, увлажняли этанолом 80 %, гранулировали, высушивали в сушильном шкафу, калибровали и опудривали.

На первом этапе изучения модельных составов изучали возможность получить таблетки только методом прямого прессования. Таблеточную массу прессовали на однопуансонном эксцентриковом таблеточном прессе EP-1. Полученные таблетки анализировали по показателям средняя масса, сила на раздавливание, истираемость. Высвобождение оценивали с применением теста «Растворение». Тест «Растворение» выполняли на приборе (Erweka DT 128), параметры, указаны в таблице 3.3.

Таблица 3.3

### Параметры теста растворение

Параметр	Значение
Тип аппарата	Лопастная мешалка
Скорость вращения мешалки	50 об/мин
Продолжительность опыта	12 ч
Температура среды для растворения	37,0±0,1 °С
Объем среды для растворения	1000 мл
Среда растворения	Фосфатный буфер (рН 6,8)
Временные интервалы:	1, 4, 8, 12 часов
Метод количественного определения	УФ спектрометрия при 243 нм.

Показатели выхода действующего вещества представлены на рис 3.1.

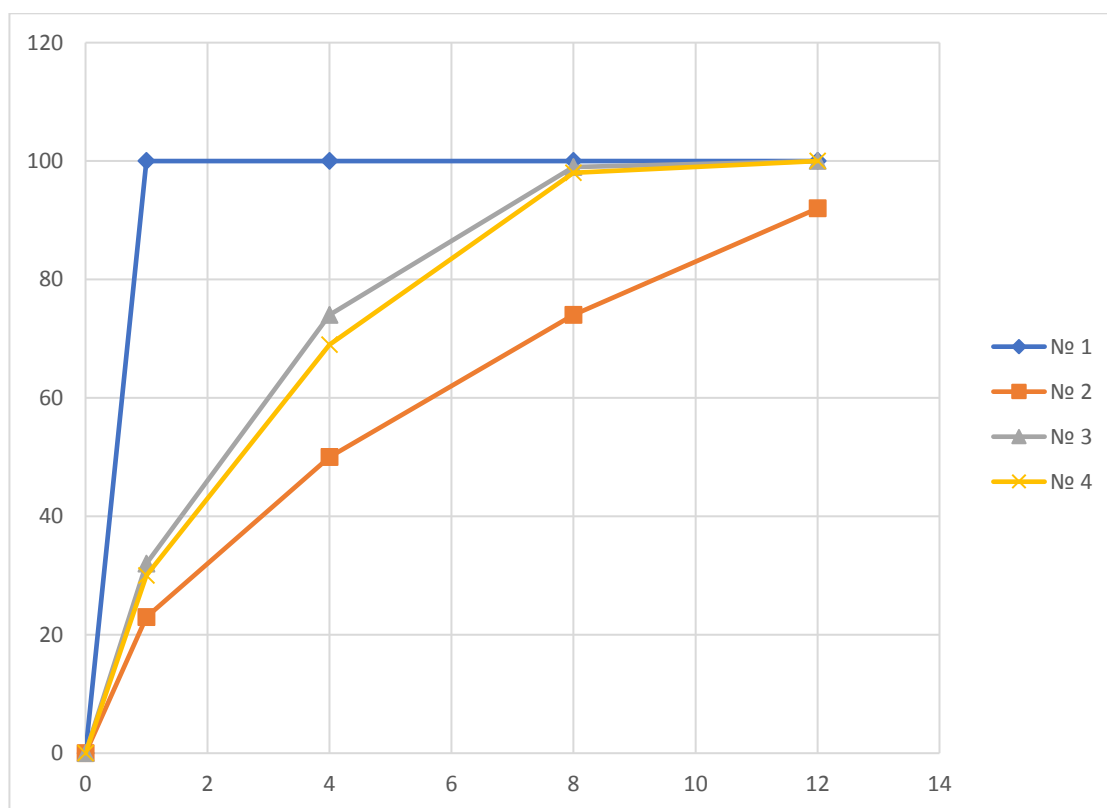


Рис. 3.1 Профиль растворения при использовании метода прямого прессования

В ходе эксперимента установлено, что гипромелоза в данном составе при использовании прямого прессования может обеспечить профиль высвобождения. Состав № 1 без матричного агента показал, как и предполагалось, высвобождение 100 % через 1 час. Составы с гипромелозой за это время успели сформировать матричный слой и уровни высвобождения находились в пределах от 23 до 32 %. В изучении дальнейших проб все составы показали практическое линейное высвобождение, но с различным временем достижения максимальной концентрации. Составы с МКЦ к временной отметке 8 часов имеют почти 100 % высвобождение, что является неприемлемым. Состав с лактозой и ГПМЦ к 12-часовой временной отметке высвобождает только 92 %, что также желательно скорректировать. В соответствии с полученным результатом состав № 2 считаем наиболее приемлемым, что дает возможность расширять исследование. Следующим этапом на выбранном составе было изучено влияние метода подготовки таблеточной массы к прессованию. Данный состав был испытан в обычном смешивании, сухой и влажной грануляции. Методы подготовки описаны ранее. Результаты теста растворения представлены на рис. 3.2.

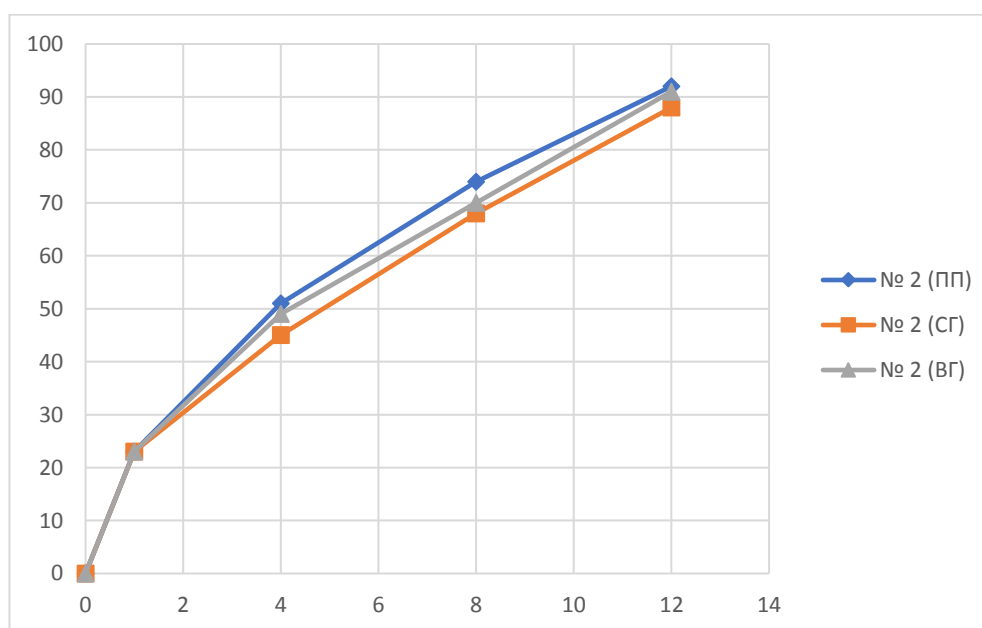


Рис. 3.2 Профиль высвобождения модельного состава № 2 при различных способах подготовки массы к таблетированию

В целом, данный эксперимент показал, что при использовании 20 % гипромелозы в составе таблеточной массы профиль высвобождения особенно не изменяется и высвобождение на первом часе теста фиксируется на одном уровне. Подальшее высвобождение АФИ сопровождается сходными значениями, но можно выделить незначительное уменьшение в последовательности от прямого прессования к влажной грануляции и сухой грануляции в пределах от 1 до 3 % в каждом случае. Таким образом метод прямого прессования показывает наиболее приемлемый результат и простоту достижения цели.

Следующим этапом была предпринята попытка свести уровень высвобождения ДВ до 100 % к 12 часам, что реализовали добавлением в состав МКЦ, поскольку на первом этапе было отмечено увеличение скорости высвобождения в аналогичных составах, но с большим его содержанием. Использовали составы с 4, 8, и 12 % содержанием МКЦ (в коде модельного 1,2,3 соответственно). Дополнительно были введены точки отбора проб на 9, 10, 11-часовом временном интервале. Результаты теста «Растворение» представлены на рис. 3.3.

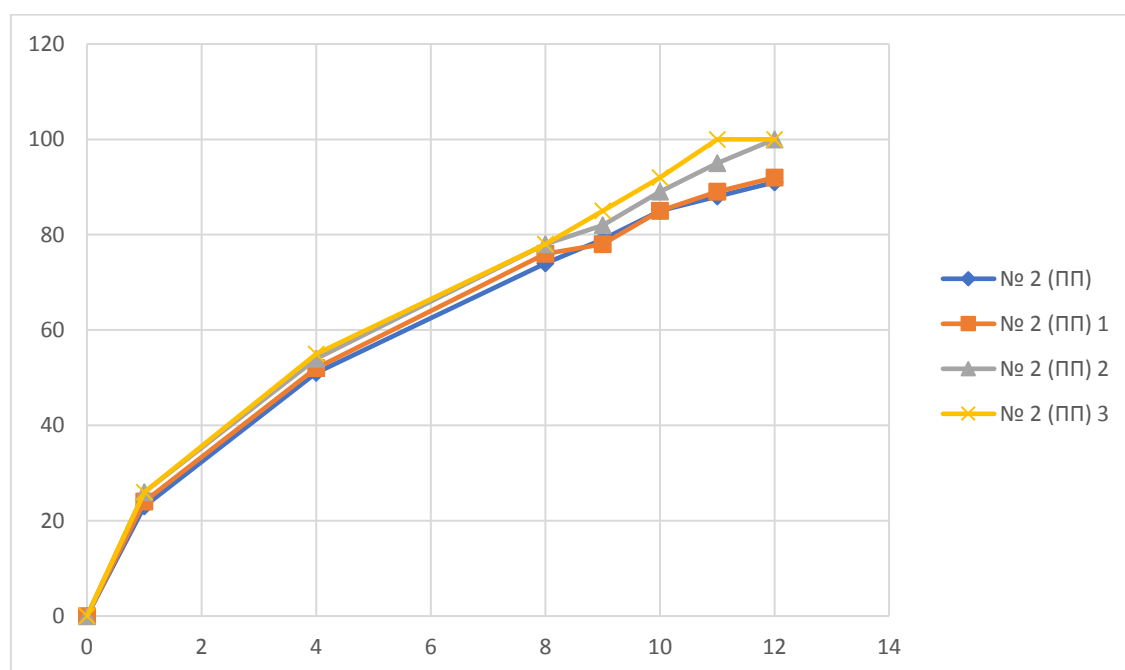


Рис. 3.3 Высвобождение АФИ от содержания МКЦ

Введение дополнительного вспомогательного вещества немногим изменило профиль высвобождения парацетамола. При введении в минимальной концентрации разницы в высвобождении обнаружено не было. В максимально предложенной концентрации полный уровень высвобождения обнаруживается на 11-часовом временном интервале. Введение МКЦ в количестве 8 % увеличило выход на первом часе эксперимента на 3 %, но 95 % к 11 часу и 100 % к 12 часу. На данном этапе профиль высвобождения считаем достигнутым к заданному уровню.

Показатели фармако-технологических характеристик массы для таблетирования и сформированных таблеток по данной рецептуре представлена в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Результати отримані з використанням методу прямого пресування

Показатель	Единицы измерения	Код состава 2 (ПП) 2
Характеристика массы для таблетирования		
Насыпная плотность	г/мл	0,63±0,07
Плотность после усадки	г/мл	0,79±0,03
Коэффициент Гауснера	-	1,25
Индекс Карра	%	20
Угол природного укоса	град	35±1
Основные показатели качества таблеток		
Средняя масса таблеток	г	1,311±0,007 %
Стойкость к раздавливанию	Н	112±3
Истираемость	%	0,17±0,01
Содержание ДВ	г	0,302±0,003 %

Показатели, которые характеризуют сыпучесть массы для таблетирования (ГФУ 2.0), классифицируются как удовлетворительная.

Тест на истираемость проводили с 10 таблетками, поскольку вес 1 таблетки более 650 мг. Использовали фриабрилятор ERWEKA TAR. Скорость вращения барабана 25 об/мин. Таблетки взвешивали (точная навеска) до эксперимента и после 100 оборотов барабана, проводили визуальный осмотр на наличие целостности и сколов. Рассчитывали процент истираемости. Тест пройден, если разница в весе не более 1 %.

Описание таблеток: цвет белый, круглой формы, плоской поверхностью, с риской и фаской, поверхность гладкая, диаметр – 14,0 мм, высоту 6,0±0,1 мм. Масса таблетки 1,3±5 %. Проверка основных показателей качества таблеток показала соответствие требованиям ГФУ 2.0. Описание состава под условным кодом 2 (ПП) 2, показано в таблице 3.5.

Таблица 3.5

## Состав препарата

Компонент рецептуры	Масса, мг	Масса, %
Парацетамол	650	50
ГПМЦ	260	20
Лактоза	273	21
МКЦ	104	8
Магния стеарат	13	1
Всего:	1300	100

### 3.3. Краткая технология производства в заводских условиях

Проведенные экспериментальные исследования позволяют предложить технологическую схему производственного процесса с указанием стадий, необходимого оборудования, сырья, материалов и точек контроля в процессе производства. Технологическая блок-схема для производства таблеток с контролируемым высвобождением на основе парацетамола представлена на рис. 3.4.

При производстве таблеток в заводских условиях необходимо использовать внутренние утвержденные к технологическому процессу



документы, например, СТП «Технологические процессы производства готовых твердых лекарственных средств. Спецификация безопасного использования сырья в производстве». Сырье и материалы могут обладать пожарно-взрывоопасными, токсичными свойствами, необходимо соблюдать санитарно-гигиенические нормативы. Производство препарата осуществлять и контролировать в соответствии к технологической инструкции и инструкции упаковки протокола производства серии.

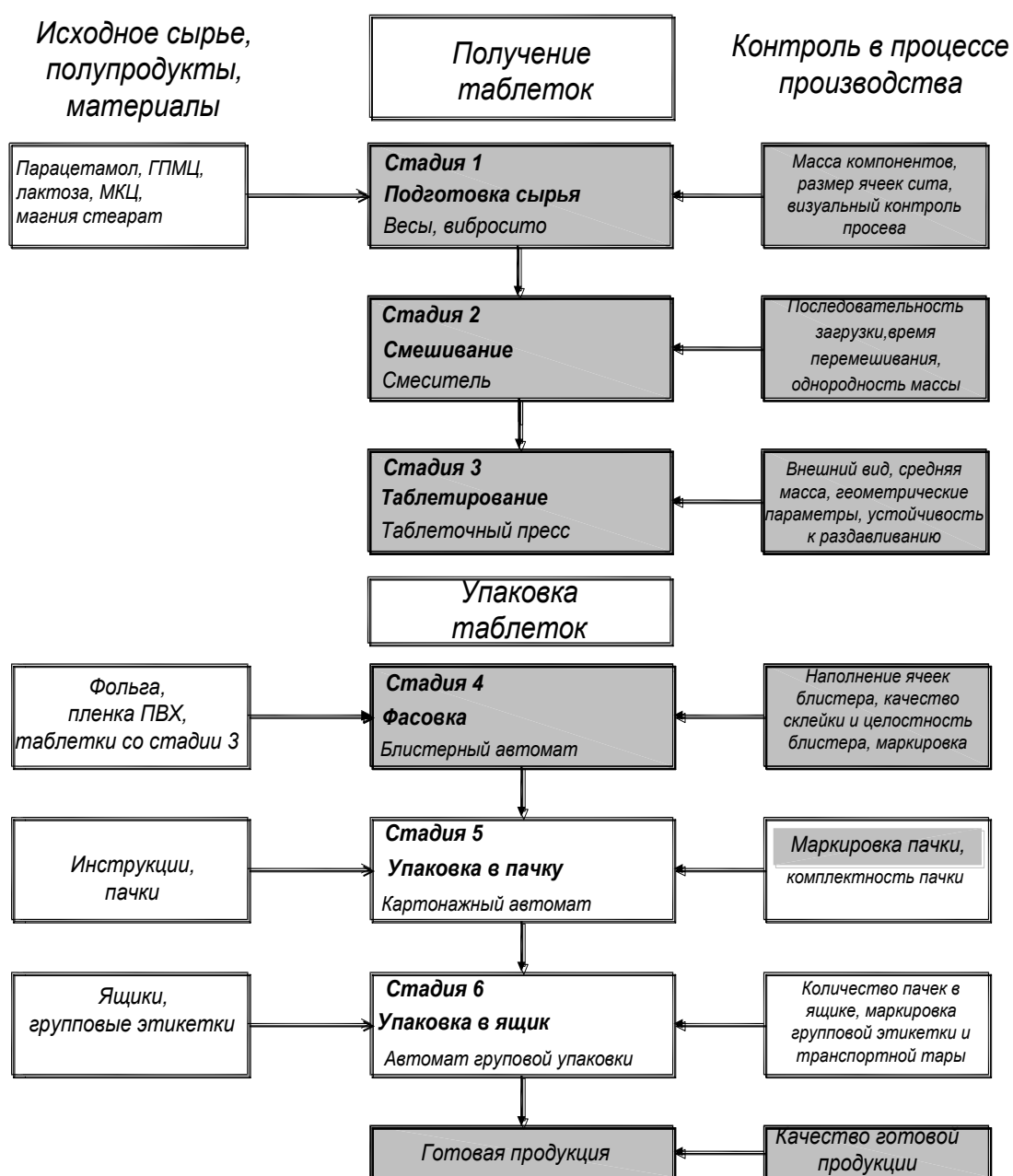


Рис. 3.4 Блок-схема производства матричных таблеток «Парацетамол»

Все сырье, которое поступает от поставщиков должно быть проверено отделом контроля качества (входной контроль). Для получения сырья в работу из состава рецептуры, необходимо следовать СРМ о порядке заказа и принятия в цех сырья и материалов. До начала работ в цеху с заказанными материалами удостовериться в наличии разрешения (аналитического листа и сертификата ВКЯ) с выводом о разрешении к применению в технологическом процессе.

Стадия № 1. Подготовка сырья. Помещение взвешивания сырья, класс чистоты – D. Взвешивание сырья производить по отдельности в промежуточные емкости. Просеивание сырья производить по отдельности. Взвешенное сырье просеять на вибросите с соответствующим размером сита в приемник достаточного объема, плотно закрыть, промаркировать емкость и, по завершению подготовки сырья, передать на следующую стадию. В производстве могут быть использованы только просеянные материалы.

Стадия № 2. Смешивание. Проводить в помещении для получения массы для таблетирования с классом чистоты – D. С помощью вакуумного загрузчика произвести загрузку смесителя в следующем порядке: парацетамол, ГПМЦ, лактоза, МКЦ. Закрывать люк загрузки на смесителе, провести перемешивание на протяжении 15 мин. По окончании времени произвести загрузку в основную массу магния стеарата, провести перемешивание смеси 5 мин. По окончании процесса провести контроль по показателями качества согласно спецификации. Разгрузить смеситель в передвижную емкость (бин) достаточного размера по объему, идентифицировать (маркировать) соответствующей этикеткой и передать на следующую стадию – таблетирование.

Стадия № 3. Таблетирование. Помещение таблетирования класс чистоты – D. Массу для таблетирования прессуют на роторном прессе с использованием устройства для удаления остатков пыли и металлодетектора. До начала основного процесса проводят пробное таблетирование и определяют качество полученных таблеток из каждой матрицы аппарата, при необходимости проводят корректировку и повторную проверку. При

получении удовлетворительных результатов начинают таблетирование с использованием массы для таблетирования, полученной на предыдущей стадии. С помощью подъемного механизма подсоединить нижнее отверстие бина с бункером для загрузки таблеточного пресса для постоянной подачи массы для таблетирования. По окончании процесса таблетирования, промежуточный продукт контролируется по показателям качества согласно спецификации на готовые не расфасованные таблетки. Приемник (промежуточная емкость) с кондиционными таблетками идентифицировать соответственно и транспортировать в помещение карантинного хранения нерасфасованной продукции до получения разрешения ОКК на проведение фасовки и упаковки.

Стадия № 4. Фасовка. Помещение фасовки класс чистоты – D. Фасование в блистерную контурно-ячеечную упаковку производят по 10 таблеток в блистере из пленки ПВХ и фольги алюминиевой на блистерной машине. Процесс полностью автоматизирован. Готовые блистеры с таблетками поступают на следующую стадию – упаковка в пачку.

Стадия № 5. Упаковка в пачку. Помещение упаковки класс чистоты – НК. Проводить на картонажной машине. Автоматическая конвейерная линия подает в смежную комнату упаковки кондиционные блистеры. Далее процесс упаковки происходит в автоматическом режиме с использованием картонажной машины, которой состоит из формирования пачки, укладки в нее инструкции по медицинскому применению и одного кондиционного блистера. При технических условиях, когда данный аппарат не работает, процесс упаковки может быть проведен с использованием ручного труда с использованием столов для упаковки.

Стадия 6. Упаковка пачек в ящик. Помещение упаковки класс чистоты – НК. Использовать машину групповой упаковки. Пачки готовые к упаковке в ящик поступают по транспортировочной линии в машину групповой упаковки, которая формирует блоки с использованием термоусадочной пленки. Далее блоки упаковщик укладывает в ящики из гофрокартона. В ящик

дополнительно укладывается талон с номером упаковщика. На ящик наклеить групповую этикетку с указанием количества пачек в ящике. Каждый ящик оборачивается скотчем с фирменной маркировкой. Последний ящик предположительно будет не полным, в связи с этим упаковщику на групповой этикетке указать точное фактическое количество пачек в ящике, вложить талон с номером упаковщика, ящик обмотать скотчем красного цвета с фирменной маркировкой.

Упакованную продукцию передают на склад карантинного хранения. ОКК отобрать пробы для анализа. Мастеру сформировать протокол серии и передать в ОКК на анализ.

При положительном анализе протокола серии и соответствии упакованной продукции аналитической нормативной документации ОКК выдает сертификат качества на серию продукции. Уполномоченное лицо выдает разрешение на реализацию готовой продукции.

Готовую продукцию при получении положительных результатов контроля вместе с сертификатом качества и разрешением Уполномоченного лица на ее реализацию направляют на склад готовой продукции.

### Выводы к разделу 3

1. Обоснованно целесообразность пролонгирования, вид матричной системы и вещество, отвечающее в рецептуре за формирование матричного слоя;
2. Определены фармако-технологические свойства веществ, принятых в разработку рецептуры матричных таблеток;
3. Обосновано состав и количества АФИ, вспомогательных веществ для формирования модельных составов, которые подобраны для возможности использования в прямом прессовании или с предварительной грануляцией;
4. Установлено, что состав с ГПМЦ и лактозой дает наиболее приемлемый профиль растворения, что дало повод исследовать влияние вида подготовки массы к таблетированию;
5. Установлено, что при содержании ГПМЦ 20 % вид подготовки массы для таблетирования не влияет на профиль высвобождения;
6. Изменение количества МКЦ в составе таблеток позволило скорректировать профиль высвобождения;
7. На основе полученных результатов предложены показатели качества таблеток с контролируемым высвобождением, блок-схема производства с необходимым сырьем, материалами, точками контроля и описано кратко технологический процесс в заводских условиях.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Рассмотрены вопросы применения пролонгирования с использованием веществ способных сформировать матричный слой для контролируемого высвобождения АФИ, показана актуальность их применения в фармако-терапевтической практике;

2. Проведенный обзор литературных источников относительно применения парацетамола в современной медицинской практике, показал постоянный интерес к субстанции с стороны исследователей и производителей;

3. Анализ фармацевтического рынка ЛП с субстанцией парацетамол дал возможность предположить актуальность разработки;

4. Выбор общей методологии исследования базируется на положительных свойствах матричных таблеток и частоты приема парацетамола, таким образом предположены и описаны АФИ, вспомогательные вещества и предложены методики анализа разработки в соответствии к ГФУ 2.0;

5. Проведено обоснование вспомогательных веществ и их соотношений для модельных рецептур, проведены технологические операции, коррекция технологии и состава для формирования таблеток и на основании теста растворимость показан оптимальный состав;

6. Проведенные экспериментальные исследования дали возможность предложить рациональный состав, способный обеспечить контролируемое высвобождение на протяжении 12 часов, описаны показатели качества, технологическая блок-схема и кратко изложено процесс производства в заводских условиях.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Darandale A. S., Ghule P. J., Aher A. A., Narwate B.M. Sustained Release Dosage Form: A Concise Review, *International Journal of Pharmaceutics & Drug Analysis*. 2017. Vol.5. Vol. 5. P. 153-160.
2. Subramani M., Vekataashwaramoorthy N., Sambathkumar R. A Novel Approach on Role Of Polymers Used In Sustained Release Drug Delivery System – A Review. *Saudi Journal Of Medical & Pharmaceutical Sciences*. 2021. Vol. 7. Vol. 4. P. 170-178.
3. Khalane L., Alkunte A., Birajdar A. Sustained Release Drug Delivery System: A Concise Review. *Eur J Pharm Sci*. 2012. P. 1- 10.
4. Olivares-Morales A., Kamiyama Y., Darwich A. S., Aarons L., Rostami-Hodjegan A. Analysis of the impact of controlled release formulations on oral drug absorption, gut wall metabolism and relative bioavailability of CYP3A substrates using a physiologically-based pharmacokinetic model. *Eur J Pharm Sci*. 2015. Vol. 67. P. 32-44.
5. Shin K. H., Yoon G., Yoon I. S., Park J. W. Preparation and evaluation of oral controlled-release cilostazol formulation: pharmacokinetics and antithrombotic efficacy in dogs and healthy male Korean participants. *J Pharm Pharmacol*. 2014. Vol. 66. P. 961-74.
6. Pundir S., Badola A., Sharma D. Sustained Release Matrix Technology and Recent Advances in Matrix Drug Delivery System: A Review. *International Journal of Drug Research and Technology*. 2013. Vol. 3. Vol. 1. P. 12-20.
7. Mandal U. K., Chatterjee B., Senjoti F. G. Gastro-retentive drug delivery systems and their in vivo success: a recent update. *Asian J Pharm Sci*. 2016. Vol. 11. P. 575-84.
8. Tawakkul N, Batool M., Batool S., Mustafa G., Faizan N. M. Novel Platforms for Drug Delivery Applications. General mechanisms of drug loading and sustained release. *Woodhead Publishing Series in Biomaterials*. 2023. Vol. 3. P. 31-57.

9. Kubova K., Pecek D., Hasserova K., et al. The influence of thermal treatment and type of insoluble poly (meth)acrylates on dissolution behavior of very soluble drug from hypromellose matrix tablets evaluated by multivariate data analysis. *Pharm Dev Technol.* 2017. Vol. 22. P. 206-17.
10. Neeharika M. S., Jyothi B.J. Chronotherapeutics: an optimizing approach to synchronize drug delivery with circadian rhythm. *J Crit Rev.* 2015. 2. P. 31-40.
11. Kumar A., Raj V., Riyaz Md., et al. Review on sustained release matrix formulations. *Int. J. of Pharmacy and Integrated Life Sc.* 2013. Vol. 1(3). P. 1-14.
12. Gaurav A., Shilpi A., Karar P. K., Shagun G. Oral Sustained Release Tablets: An Overview with a Special Emphasis on Matrix Tablet. *American Journal of Advanced Drug Delivery.* 2017. Vol. 5(02). P. 064-076.
13. Poonam R. S., Smita S. A., R. B. Saudagar. Recent Research on Matrix Tablets for Controlled Release – A Review. *Asian J. Pharm. Tech.* 2015. Vol. 5(4). P. 214-221.
14. Rao R., Richard K., Nayak S. Review on Matrix Tablet as Sustained Release., *Int. j. of Pharm. Research & Allied Sc.* 2013. Vol. 2(3). P.1-17.
15. Chugh I., Seth N., Rana A. C., Gupta S. Oral sustain release drug delivery system: An overview. *Int. Research Journal of Pharmacy.* 2012. P. 57-62.
16. Alhalmi A., Altowairi M., Saeed O., Alzubaidi N., Abdulmalik W. Sustained Release Matrix System: An Overview. *World Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences.* 2018. Vol. 7, Vol. 6. P.1470-1486.
17. Shah N., Oza C., Trivedi S., Shah N., Shah S. Review on Sustained Release Matrix Tablets: An Approach to Prolong the Release of Drug. *J. of Pharm. Science and Bioscientific Research.* 2015. Vol. 5. Vol.3. P. 315-321.
18. Arafat M., Golocorbin-Kon S., Mikov M. The measurement of cefotaxime sodium in rat plasma after oral administration: a sensitive HPLC-UV method. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2015. Vol. 7(4). P. 343-6.
19. Moodley K., Pillay V., Choonara Y. E., et al. Oral drug delivery systems comprising altered geometric configurations for controlled drug delivery. *Int J Mol Sci.* 2013. Vol.13(1). P. 18-43.



20. Songire P. R., Aher S. S., Saudagar R.B. Recent research on matrix tablets for controlled release-a review. *Asian J Pharm Technol.* 2015. Vol. 5(4). P. 214-221.
21. Zempsky W., Bell J., Mossali V. M., Kachroo P., Siddiqui K. Common Selfcare Indications of Pain Medications in Children. *Paediatr Drugs.* 2023. Vol. 25(3). P. 321-341.
22. Karłowicz-Bodalska K, Sauer N, Jonderko L, Wiela-Hojeńska A. Over the Counter Pain Medications Used by Adults: A Need for Pharmacist Intervention. *Int J Environ Res Public Health.* 2023. Vol. 20(5): 4505.
23. AlMasoud N., Alomar T. S., Xu Y., Lima C., Goodacre R. Rapid detection and quantification of paracetamol and its major metabolites using surface enhanced Raman scattering. *Analyst.* 2023. Vol.148(8). P. 1805-1814.
24. FDA Drug Safety Communication: FDA has reviewed possible risks of pain medicine use during pregnancy. FDA official site. 2015. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-has-reviewed-possible-risks-pain-medicine-use-during-pregnancy>
25. Perrot S., Cittée J., Louis P., et al. Self-medication in pain management: The state of the art of pharmacists' role for optimal Over-The-Counter analgesic use. *Eur J Pain.* 2019. Vol. 23(10). P. 1747-1762.
26. Mounghmaithong S., Leung B. W., Sahota D. S., Wang C. C., Leung T. Y., Poon L. C. Assessment of embryo morphology following perinatal exposure to aspirin, ibuprofen and paracetamol using whole embryo culture system. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Vol. 35(25). P. 8786-8793.
27. Жарознижувальні препарати: як діють, як застосовувати, які вибрати [Електронний ресурс]. Режим доступа. <https://life.pravda.com.ua/health/2020/04/18/240656/#comments>
28. Парацетамол. [Електронний ресурс]. Режим доступа. <https://compendium.com.ua/akt/80/2903/paracetamolum/>
29. Дроговоз С. М., Пастухов О. О. Порівняльне вивчення специфічної фармакологічної активності препаратів парацетамолу різних виробників, *Раціональна фармакотерапія.* 2009. 3(12). С.78-81.

30. Stephens G., Derry S., Moore R. Paracetamol (acetaminophen) for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. 16(6).

31. Sjoukes A, Venekamp R, Pol A, Hay A, Little P, Schilder A, Damoiseaux R. Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(6). CD011889

32. Козловська А. Рекомендації щодо застосування парацетамолу при лікуванні пацієнтів похилого віку. *Український медичний часопис.* Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/157360/rekomendatsiyi-shhodo-zastosuvannya-paratsetamolu-pri-likuvanni-patsiyentiv-pohilogo-viku>

33. Abbasi M., Teakell J. Literature review: are NSAIDs harmful and is acetaminophen well tolerated? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2023. Vol. 32(3). P. 284-289.

34. Хільчевська В. С. «Небезпечний» безпечний парацетамол. Буковинський державний медичний університет [Електронний ресурс]: Режим доступу: <https://www.bsmu.edu.ua/blog/2356-nebezpechnyi-bezpechnyi-paracetamol/>

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

36. Компендіум – лікарські препарати [Електронний ресурс]: Режим доступу: <https://compendium.com.ua/>

37. Prabha A S., Bajaj A., Apsegaonkar P. Design development and evaluation of matrix tablets of Ambroxol hydrochloride: In vitro - In vivo study. *Int. J. of Pharmacy and Pharmaceutical Sc.* 2014. Vol. 6(6). P. 445-449.

38. Singh V. D., Sarkar Shri R., Daharwal S. J. Analytical Methods for Quantitative Estimation of Ambroxol HCl in Pharmaceutical Preparation: A Review. *Research J. of Pharmacy and Technology.* 2014. Vol. 7(10). P. 1208-1219.

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

40. Avicel® PH MCC. [Електронний ресурс] Режим доступу: <https://www.pharmaexcipients.com/product/avicel-ph-102/>

41. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / авт. уклад. : І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін. ; за ред. І. М. Перцева. - Х. : Золоті сторінки, 2010. - 600 с.

42. Мікрокристалічна целюлоза. Огляд. [Електронний ресурс]. Promoboz. Режим доступу: [https://promoboz.com/wp-content/uploads/2020/03/JRS\\_PharmOtr0178\\_WEB.pdf](https://promoboz.com/wp-content/uploads/2020/03/JRS_PharmOtr0178_WEB.pdf)

43. 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.

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

46. 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.

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

48. 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.

49. 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.

50. 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.

51. 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.

**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**

**Аюб ЛАКРАМИ**

1. Тема квалификационной работы: «Разработка состава матричных таблеток с обезболивающим, жаропонижающим, и противовоспалительным фармакологическим действием», руководитель квалификационной работы: Александр МАНСКИЙ, 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, пролонгированное действие, матрица, парацетамол.
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 – 6, рисунков – 9.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1	Александр МАНСКИЙ, доцент заведения высшего образования кафедры Технологий фармацевтических препаратов	16.06.2022	16.06.2022
2	Александр МАНСКИЙ, доцент заведения высшего образования кафедры Технологий фармацевтических препаратов	16.06.2022	16.06.2022
3	Александр МАНСКИЙ, 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	<b>Выполнено</b>
2	Раздел 2. Объекты и методы исследования	Ноябрь 2022	<b>Выполнено</b>
3	Раздел 3. Экспериментальная часть	Декабрь 2022 - Февраль 2023	<b>Выполнено</b>
4	Оформление работы и рецензирование	Март 2023	<b>Выполнено</b>
5	Подача работы в ЭК	Апрель 2023	<b>Выполнено</b>

Соискатель высшего образования \_\_\_\_\_

Аюб ЛАКРАМИ

Руководитель квалификационной работы \_\_\_\_\_

Александр МАНСКИЙ

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

визначеним 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	
<b>• по кафедрі технологій фармацевтичних препаратів</b>				
Лакрами Аюб	Розробка складу матричних таблеток з знеболювальною, жарознижувальною та протизапальною фармакологічною дією	Development of the composition of matrix tablets with analgesic, antipyretic and anti-inflammatory pharmacological action	доцент Мавський О.А.	доцент Бурак М.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**

№ 113054 від « 5 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Лакрамі Аюб, 5 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу матричних таблеток з знеболювальною, жарознижувальною та протизапальною фармакологічною дією / Development of the composition of matrix tablets with analgesic, antipyretic and anti-inflammatory pharmacological action», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,  
професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

**4%**

**23%**



## ОТЗЫВ

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

**Аюб ЛАКРАМИ**

на тему: «Разработка состава матричных таблеток с обезболивающим, жаропонижающим, и противовоспалительным фармакологическим действием»

**Актуальность темы.** Парацетамол известный, относительно безопасный и безрецептурный препарат, заслуживший доверие среди врачей и пациентов всего мира. Фармацевтический рынок Украины имеет значительное количество зарегистрированных ЛС на основе парацетамола. В свою очередь матричные таблетки также получают все большее распространение за значительное количество положительных сторон данной системы доставки. Совершенствование проверенных, безопасных и эффективных ЛС является актуальным вопросом современной фармации.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.** Автором предложена разработка пролонгированной формы парацетамола за счет формирования матричного слоя, что позволит снизить частоту приема, улучшить биодоступность и повысить безопасность применения.

**Оценка работы.** В процессе выполнения квалификационной работы автор показал умение применять научный подход в достижении поставленных целей, 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 \_\_\_\_\_ Александр МАНСКИЙ

"12" апреля 2023 р.

## РЕЦЕНЗИЯ

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

**Аюб ЛАКРАМИ**

на тему: «Разработка состава матричных таблеток с обезболивающим,  
жаропонижающим, и противовоспалительным фармакологическим  
действием»

**Актуальность темы.** ТЛФ занимают основную часть номенклатуры фармацевтического рынка, а его значительная часть может быть усовершенствована за счет формирования новых систем доставки ЛС в организм. Одним из таких примеров может быть давно известный безрецептурный парацетамол, который требует относительно частого применения, в то же время имеет ограничения в дозе и частоте использования.

**Теоретический уровень работы.** Теоретический материал изложен на должном уровне, помогает в достижении цели и решении поставленных задач.

**Предложения автора по теме исследования.** Предложено уменьшить количество приемов парацетамола за счет матричного состава ТЛФ.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.** Результатом работы есть теоретически и экспериментально обоснованный состав матричных таблеток в соответствии к поставленной цели работы.

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

**Общий вывод и оценка работы.** Автор показал умение применять полученные теоретические и практические навыки. Квалификационная работа заслуживает высокой оценки и может быть представлена в ЭК НФаУ.

Рецензент \_\_\_\_\_

доц. Марина БУРЯК

"20" апреля 2023 г.

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: «Разработка состава матричных таблеток с обезболивающим, жаропонижающим, и противовоспалительным фармакологическим действием»

здобувача вищої освіти випускного курсу Фм18(5,0д)і-14 групи НФаУ 2023 року випуску Аюб ЛАКРАМІ

(ім'я, прізвище)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., доц. Олександр МАНСЬКИЙ

Рецензент к.фарм.н., доц. Марина БУРЯК

**УХВАЛИЛИ:** Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу Фм18(5,0д)і-14 групи Аюб ЛАКРАМІ

(ім'я, прізвище)

на тему: «Разработка состава матричных таблеток с обезболивающим, жаропонижающим, и противовоспалительным фармакологическим действием»

**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 Аюб ЛАКРАМІ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Разработка состава матричных таблеток с обезболивающим, жаропонижающим, и противовоспалительным фармакологическим действием».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Аюб ЛАКРАМІ 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

Олександр МАНСЬКИЙ

«12» квітня 2023 р.

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Аюб ЛАКРАМІ 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 /