

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

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК  
КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ»**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи

Фм19(4,10д)-02

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація

освітньої програми Фармація

Мехбара Мехман КИЗИ АЛІЄВА

**Керівник:** асистент кафедри

технологій фармацевтичних препаратів

к.фарм. н. Олексій ЯКОВЕНКО

**Рецензент:** доцент закладу вищої освіти кафедри

аптечної технології ліків, к.ф.н.,

доцент Михайло МАРЧЕНКО

## **Анотація**

Робота присвячена розробці складу таблеток на основі використання комбінації ізоніазиду та дибазолу. Проведений аналіз з раціональності поєднання цих лікарських засобів було обгрунтовано доцільність створення такої лікарської форми, за рахунок низки переваг.

Метою цієї роботи є розробка комбінованого протитуберкульозного препарату, що містить ізоніазид і дибазол.

*Ключові слова:* лікарська речовина, таблетки, грануляція, пресування

## **Annotation**

The work is devoted to the development of the composition of tablets based on the use of a combination of isoniazid and dibazole. The conducted analysis of the rationality of the combination of these drugs justified the feasibility of creating such a dosage form due to a number of advantages.

The purpose of this work is to develop a combined antituberculosis drug containing isoniazid and dibazole.

*Key words:* medicinal substance, tablets, granulation, pressing

## ЗМІСТ

Вступ .....	5
1. Загальна характеристика туберкульозу та розробка засобів для його лікування .....	8
1.1. Загальна характеристика туберкульозу, його етіологія, патогенез та лікування.....	8
1.2. Протитуберкульозні засоби .....	16
1.3. Характеристика твердих лікарських форм .....	18
2. Об'єкти та методи дослідження.....	24
2.1 Об'єкти дослідження.....	24
2.2. Методи дослідження .....	30
3. Розробка технології отримання таблеток .....	36
3.1. Вивчення структурних і технологічних властивостей субстанцій лікарських речовин .....	36
3.2. Розробка складу і технології отримання таблеток комбінованого препарату для лікування туберкульозу.....	38
Висновки .....	44
Список використаних джерел .....	45
Додатки. ....	50

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

ООН – Організація об'єднаних націй

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ВІЛ/СНІД – вірус імунодефіциту людини/ синдром набутого імунодефіциту

КТ – комп'ютерна томографія

ТБ - туберкульоз

ПТП – протитуберкульозний препарат,

ГІНК – гідразид ізоніотинової кислоти

ТШХ – тонкошарова хроматографія

ВАГ – вологоактивізована грануляція

ЛФ – лікарська форма

ЛР – лікарська речовина

ЛЗ – лікарський засіб

ДФУ - Державна Фармакопея України

РТМ – ротаційні таблеткові машини

МЦК – мікроскопічна целюлоза

МЦ – метилцелюлоза

ПВП – полівінілпіролідон

ВМС – високомолекулярні сполуки

## Вступ

**Актуальність теми.** Нині туберкульоз - одно з найпоширених інфекційних захворювань у всьому світі, в тому числі і в Україні. Причинами погіршення епідеміологічної обстановки за останні 20 років являються поширення мікобактерій, стійких до протитуберкульозним препаратом, Віл-інфекції, наркоманії нестабільність в суспільстві, великі міграційні процеси і екологічні чинники.

Основний метод лікування хворих туберкульозом - хіміотерапія. З точки зору ефективності дії на збудника туберкульозу і можливості контролю дотримання режиму лікування, одноразовий прийом добової дози протитуберкульозних препаратів вважають оптимальним. Проте досить часто виникають проблеми, пов'язані з передозуванням лікарських засобів, досягненням пікової концентрації препарату в крові і появою побічних ефектів в перші години після прийому.

Відомо, що подібні проблеми можуть бути вирішені за допомогою лікарських форм з пролонгованим вивільненням, які рідше викликають побічні ефекти. Нажаль, у разі високої добової дози лікарського препарату (600 - 900 міліграм) така лікарська форма виявиться занадто велика і тому незручна в застосуванні.

У зв'язку з цим для підвищення комплаєнтності доцільний одноразовий одночасний прийом двох лікарських форм: перша - забезпечить швидке вивільнення діючої речовини, друга - пролонгування. При цьому препарат, що створює високу концентрацію після прийому, дозволить отримати швидке настання терапевтичного ефекту, а пролонгована лікарська форма забезпечить тривале підтримка терапевтичної концентрації препарату в крові без перевищення її безпечного рівня.

Одним з найбільш затребуваних препаратів в сучасній комплексній хіміотерапії туберкульозу являється ізоніазид. Цей препарат має високу ефективність і застосовується практично в усіх схемах лікування, але викликає ряд побічних ефектів.

Для зниження небажаних дій ізоніазиду при розробці лікарської форми швидкого вивільнення визнали доцільним створення комбінованого препарату що містить у своєму складі додаткову лікарську речовину – дибазол. Завдяки своїм фармакологічним властивостям дибазол може забезпечити зниження небажаних побічних дій ізоніазиду, таких, як периферичний неврит, токсичний гепатит, блювотний ефект. Результати вивчення специфічної активності, токсичної дії і фармакокінетичні дослідження свідчать про актуальність і перспективність розробки лікарської форми комбінованого препарату, що містить ізоніазид і дибазол

**Метою** цієї роботи є розробка комбінованого протитуберкульозного препарату, що містить ізоніазид та дибазол.

**Завдання:** вивчити фармако- технологічні властивості лікарських субстанцій ізоніазиду та дибазолу з метою обґрунтування технології отримання твердої лікарської форми;

- науково обґрунтувати і розробити склад і технологію отримання комплексного препарату, що містить ізоніазид і дибазол у формі таблеток;
- вивчити профілі вивільнення «in vitro» лікарських речовин з розроблених таблетованих лікарських форм;
- визначити показники якості, розробити методики їх аналізу в отриманих таблетованих препаратах;
- досліджувати стабільність таблеток в процесі зберігання для обґрунтування термінів придатності препаратів;

**Об'єкт дослідження:** були лікарські речовини ізоніазид і дибазол та допоміжні речовини для твердих лікарських форм.

**Предмет дослідження:** розробка оптимального складу таблеток для лікування туберкульозу; вивчення фармако-технологічних властивостей; складання технологічної схеми отримання таблеток; фармакологічні дослідження специфічної активності таблеток.

**Методи дослідження** При виконанні роботи використовували фармакопейні методи визначення фармако-технологічних параметрів та

методи контролю якості вихідної сировини, таблеточних мас та таблеток.

**Практичне значення** для покращення лікування захворювання провели дослідження, орієнтовані на виробництво комплексного препарату для туберкульозу, та визначення технологічних параметрів

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

**Апробація результатів дослідження і публікації** (за наявності) – участь у конференції з написанням тез « *XXX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»* 17-19 квітня 2024 р. Харків – рік, м. Харків

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури та доповнень. Зміст роботи викладено на 42 сторінках основного тексту і містить 5 таблиць і 4 рисунків.

## РОЗДІЛ 1

### Загальна характеристика туберкульозу та розробка засобів для його лікування

#### 1.1. Загальна характеристика туберкульозу, його етіологія, патогенез та лікування.

Туберкульоз - хронічна прогресуюча мікобактеріальна інфекція, часто з безсимптомним латентним періодом після початкової інфекції. Туберкульоз найчастіше вражає легені. Симптоми включають кашель, підвищення температури, втрату ваги і погіршення здоров'я. Діагноз ставиться найчастіше по мазку мокроти і посіву і, якщо можливо, за допомогою методу ампліфікації нуклеїнових кислот. Лікування триває досить довго – не менше 4 місяців. антибактеріальними лікарськими засобами.

Мікобактерії є невеликими, повільно зростаючими аеробними бацилами. Вони відрізняються складною, багатою ліпідами клітинною оболонкою, яка робить їх кислототривкими (тобто, стійкими до знебарвлення кислотою після фарбування карболфуксином) і відносно стійкими до фарбування по Граму. Найбільш поширеною мікобактеріальною інфекцією є туберкульоз; інші включають проказу і різні нетуберкульозні мікобактеріальні інфекції, що виникають внаслідок дії чинників довкілля, наприклад, викликані бактеріями комплексу *Mycobacterium avium*.

Туберкульоз (ТБ) є провідною інфекційною причиною смерті серед дорослих у всьому світі, убивши близько 1,5 млн чоловік в 2020 році, більшість з них в країнах з низьким і середнім рівнем доходу. ВІЛ/СНІД - найбільш важливий сприяючий чинник до інфікування туберкульозом і смертності в деяких регіонах світу, де поширено обидві інфекції.

До туберкульозу правильно відносити тільки хворобу, викликану *M. tuberculosis* (для якої люди є основним резервуаром). Аналогічна хвороба іноді розвивається в результаті інфікування тісно пов'язаних мікобактерій, а саме *M. bovis*, *M. africanum*, і *M. microti*. Ці три бактерії разом з *M.*



*tuberculosis* і іншими менш поширеними мікобактеріями відомі як комплекс *Mycobacterium tuberculosis*.

Інфікування у більшості випадків проходить повітряно-краплинним шляхом, *Mycobacterium*, що містять *tuberculosis*. Вони поширюються в основному при кашлі, співі і інших форсованих дихальних рухах людьми з активним туберкульозом легенів або гортані і в мокроті яких міститься велика кількість мікроорганізмів (близько 10 000 мікроорганізмів/мл, межа виявлення при флуоресцентній мікроскопії). Обличчя з кавернозними поразками легенів є особливо заразливими через велику кількість бактерій, що містяться в кавернах.

Краплі (частки розміром < 5 мкм), що містять туберкульозні палички, можуть знаходитися в підвішеному стані в повітряних потоках, циркулюючих в приміщенні, впродовж декількох годин, збільшуючи шанс поширення захворювання. Проте як тільки ці краплі осідають на поверхні, перевести їх (наприклад, підмітаючи підлогу, струшуючи постільну білизну) з висохлого стану в таке, щоб ці частки можна було вдихнути, буде вже важко. Хоча такі дії можуть ресуспендувати пилові частки, туберкульозні бацили, що містять, ці частки занадто великі, щоб досягти поверхні альвеол, що необхідно для початку інфекції.

Контагіозність нелікованого активного легеневого туберкульозу дуже варіабельна. Деякі штами *M. tuberculosis* є більше заразливими, і пацієнти з позитивними результатами мазків мокроти є більше заразливими, ніж позитивні результати, що мають, тільки бактерійного посіву. Пацієнти з кавернами (які тісно пов'язані з мікобактеріальним навантаженням в мокроті) є більше заразливими, ніж що не мають їх. Респіраторні виділення з меншою в'язкістю легше перетворюються на аерозоль, а ефективність кашлю і інших дихальних рухів при аерозолі, що утворюється, значно варіює. 10

Також важливу роль грають чинники довкілля. Передача інфекції зростає при частому або тривалому контакті з нелікованими пацієнтами, які виділяють великі кількості туберкульозних паличок в переповнених,

закритих, погано провітрюваних приміщеннях. Таким чином, люди, що живуть у бідності або в спеціальних установах, знаходяться в умовах особливого ризику. Практикуючі лікарі, у яких є тісний контакт з активними випадками, також є групою підвищеного ризику.

Таким чином, оцінні показники контагіозності широко варіюють. Деякі дослідження показують, що тільки 1 з 3 пацієнтів з нелікованим туберкульозом легенів інфікує тих, що усіх знаходяться в тісному контакті з ним, але за оцінками Всесвітньої організації охорони (ВООЗ) здоров'я кожен нелікований пацієнт може заразити від 10 до 15 чоловік в рік. Проте, у більшості інфікованих осіб активне захворювання не розвивається.

Після початку ефективного лікування контагіозність швидко знижується; кашель зменшується, а мікроорганізми є неінфекційними, навіть якщо вони зберігаються в мокроті. Епідеміологічні дослідження побутових контактів свідчать про те, що передача інфекції закінчується через 2 тижні після початку ефективного лікування, проте точніші дослідження, проведені серед людей і тварин, показують, що трансмісія закінчується вже через декілька днів після початку лікування.

Набагато рідше зараження відбувається при аерозолізації мікроорганізмів після промивання інфікованих ран, при роботі в мікобактеріологічних лабораторіях, або ж мікроорганізм може потрапити всередину у вигляді аерозоля або при прямому проколі при роботі в секційному залі.

Туберкульоз мигдалин, лімфатичних вузлів, органів черевної порожнини, кісток і суглобів колись зазвичай виникав внаслідок споживання молока або молочних продуктів (наприклад, сиру), заражених *M. bovis*, але цей шлях передачі був значною мірою викорений в країнах, де молоко пастеризують, а корів, що мають позитивний результат туберкулінової шкірної проби, забивають. Туберкульоз, викликаний *M. bovis*, все ще зустрічається в країнах, де бичачий туберкульоз є ендемічним (наприклад, деякі латиноамериканські країни) і у іммігрантів з цих країн. Зростаюча

популярність сиру з непастеризованого молока викликає нові проблеми, особливо, якщо сири прибувають з країн, що мають проблеми з бичачим туберкульозом (наприклад, Мексика, Великобританія). Туберкульоз великої рогатої худоби і людини може передаватися також і іншим видам тварин, таким як борсуки, олені, примати і тварини зоопарку. Бойні були пов'язані із зооносною передачею туберкульозу.

За даними обстежень, проведених за допомогою шкірного тіста з туберкуліном, вважається, що інфікована близько чверті світового населення. З усіх інфікованих, ймовірно, тільки у 15 мільйонів в даний момент часу діагностується активна форма захворювання.

У 2020 році по всьому світу було зареєстровано 9,9 млн (127/100 000) нових випадків туберкульозу. Більшість нових випадків були зареєстровані в Південно-східній Азії (43%), Африці (25%) і країнах західної частини Тихого океану (18%).

Показники значно розрізняються залежно від країни проживання, віку, раси, підлоги і соціально-економічного статусу. У 2020 році дві третини нових випадків сталися в 8 країнах; більшість з них була зареєстрована в Індії (26%), далі слідує Індонезія (8,4%), Китай (8,5%), Філіппіни (6,0%), Пакистан (5,8%), Нігерія (4,6%), Бангладеш (3,6%) і ЮАР. Декілька країн, включаючи Північну Корею, Лесото, Мозамбік, Філіппіни і ЮАР, мали показники захворюваності вище 500/100 000 .

У всьому світі захворюваність і смертність від чутливого до медикаментозної терапії туберкульозу повільно знижуються. Сукупне зниження цих показників з 2015 по 2019 роки склало 9% (з 142 до 130 нових випадків на 100 000 випадків), у тому числі скорочення їх на 2,3% між 2018 і 2019 роками. Ці тенденції, швидше за все, частково пов'язані зі всесвітніми зусиллями із боротьби з туберкульозом, які надали більшій кількості людей доступ до лікарських засобів проти туберколеза і Віл-інфекції. Проте, глобальна пандемія COVID - 19 в період з 2020 по 2021 рік порушила інші програми охорони здоров'я, включаючи боротьбу з туберкульозом, і хоча

поки що дуже рано давати кількісні оцінки, ВООЗ прогнозує уповільнення або зміну цих глобальних тенденцій, що знижуються.

У США в 2021 році в ЦКЗ було зареєстровано 7860 нових випадків туберкульозу, що складає 2,4/100 000 випадки. Під час пандемії COVID - 19 в 2020 році спостерігалось зниження цих показників на 20% в порівнянні з 2019 роком. Масштаби і величина такого зниження на 20% в порівнянні із звичайним зниженням на 2-3% в рік дозволяють припустити, що під час пандемії COVID - 19 мало місце заниження даних про туберкульоз і запізнiла діагностика значного числа випадків. Впродовж 2020 року 71% випадків туберкульозу в США мали місце у пацієнтів, що народилися за межами США в районах з високою поширеністю цього захворювання. Рівень захворюваності туберкульозом серед осіб, що народилися за межами США (11,5/100 000) був набагато вище за рівень серед народжених в США (0,7/100 000)[3]. Ризик захворюваності туберкульозом збільшується для осіб, що живуть в організованих групах, таких як притулки, установи довгострокового відходу або виправні установи, а також для тих, хто був бездомним впродовж попереднього р. Серед такого населення з високим рівнем ризику показники можуть наблизитися до тих, які реєструються в частинах світу з високою зараженістю.

Відродження ТБ сталося в деяких частинах США і інших економічно розвинених країнах в період між 1985 і 1992 рр.; він був пов'язаний з декількома чинниками, включаючи коінфекцію ВІЛ, бездомність, погіршення стану системи охорони здоров'я і появу мультирезистентного ТБ (МЛУ-ТБ, визначуваного як резистентність принаймні до ізоніазиду і рифампіну). МЛУ-ТБ (мультирезистентна форма туберкульозу) і рифампін-резистентна форма туберкульозу (МЛУ/РР-ТБ) значною мірою контролювалися в США за допомогою ефективних заходів громадської охорони здоров'я і інституціонального контролю інфекції, але до недавнього часу рівень інфікування цими мікроорганізмами ріс у всьому світі. Проте, судячи з усього, захворюваність у всьому світі поступово знижується.

Вірогідними поясненнями є зниження частоти захворюваності туберкульозом і поліпшення (молекулярною) діагностики, лікування і ведення випадків чутливого до медикаментозної терапії і стійкого до лікарських засобів туберкульозу. Хоча випадки МЛУ/РР-ТБ складають менше 4% від усіх випадків захворювання, на їх діагностику і лікування витрачається непропорційно велика частина ресурсів по боротьбі з ТБ. МЛУ/РР-ТБ призводить до непропорційної долі людських страждань, смерті і економічних наслідків для постраждалих людей і їх сімей.

У більшості країн світу МЛУ/РР-ТБ все ще не можуть швидко діагностувати і своєчасно вилікувати з використанням ефективних схем терапії, у тому числі з належним контролем побічних ефектів лікарських препаратів другої лінії. Ця ситуація призводить до тривалої контагіозності, низького рівня лікування і формування посиленої резистентності збудників. Лікування випадків туберкульозу з високою лікарською стійкістю має ще менш сприятливі результати, у тому числі високі показники смертності, особливо у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ, навіть при лікуванні антиретровірусними препаратами. Використання новіших, коротших і ефективніших (неін'єкційних) схем лікування у поєднанні з контролем побічних ефектів, інформаційною діяльністю серед місцевого населення і соціальною підтримкою привели до сприятливіших епідеміологічних тенденцій зниження випадків захворюваності лікарсько-стійким туберкульозом у всьому світі, особливо в деяких регіонах (наприклад, Перу). У Індії і Китаї нині реалізуються загальнонаціональні програми по лікуванню МЛУ-ТБ, захворюваність їм в майбутньому може значною мірою залежати від успіху або невдачі цих програм.

Туберкульоз – це серйозне інфекційне захворювання, яке може вражати різні органи тіла, але найчастіше вражає легені. Симптоми туберкульозу можуть бути різними, залежно від форми та місця ураження. Основні симптоми туберкульозу легень включають:

- Кашель, який триває більше трьох тижнів, є одним з найбільш характерних симптомів туберкульозу. Кашель може бути сухим або супроводжуватися виділенням мокротиння.
- Мокротиння кров'ю або гноєм.
- Втрата ваги і слабкість. Люди з туберкульозом часто втрачають вагу, мають менший апетит і відчувають загальну слабкість.
- Підвищена температура тіла. Можлива лихоманка і висока температура, особливо ввечері.
- Нічне інтенсивне потовиділення або прокидання від поту.
- Люди можуть скаржитися на біль в грудях, особливо під час кашлю.
- Туберкульоз може супроводжуватися загальною втомою та слабкістю.
- Зміни в рентгенограмі легень. Під час медичного обстеження лікар може помітити зміни на рентгенограмі легень, що можуть бути характерними для туберкульозу.

Діагностика туберкульозу включає в себе ряд медичних та лабораторних методів для підтвердження наявності інфекції. Ось деякі з найважливіших методів діагностики ТБ:

1. Рентгенографія легень є одним з основних методів для виявлення туберкульозу легень. Вона допомагає лікарю визначити наявність ураження, його розмір і характеристики.
2. Комп'ютерна томографія (КТ) легень може детально вивчити структури легень і виявити зміни, які не завжди видно на звичайному рентгені.
3. Медичне обстеження, під час якого лікар проводить спеціальний огляд і прослуховує легені з допомогою стетоскопа, що може допомогти виявити або запідозрити ТБ.

4. Туберкулінова шкірна проба Манту. Це діагностичний тест, де вводиться мікродоза антигену туберкульозу під шкіру на передній стороні передпліччя. Реакція шкіри оцінюється після 48-72 годин.

5. Лабораторні дослідження мокроти. Це важливий метод для виявлення бактерії *Mycobacterium tuberculosis*. Мокроту збирають, досліджують під мікроскопом і використовують для посіву та ідентифікації бактерій.

6. Генетичні тести і полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). Ці методи дозволяють виявити генетичний матеріал бактерії туберкульозу і встановити її вид і резистентність до антибіотиків.

7. Біопсія. Інколи може бути необхідно взяти зразок тканини (біопсія) для діагностики ТБ в органах, крім легень.

Для точної діагностики та визначення стадії захворювання та ступеня його поширення при необхідності використовують комбінацію цих методів. Важливо звертатися до медичного фахівця при будь-яких підозрах на ТБ, оскільки ця інфекція вимагає вчасної діагностики та лікування для успішного контролю.

#### Форми туберкульозу та його ускладнення

Туберкульоз може вражати різні органи та системи тіла, але найпоширенішою є форма, яка вражає легені. Тут наведено деякі основні форми туберкульозу та можливі ускладнення:

##### 1. Легеневий туберкульоз (пульмонарний ТБ)

- Симптоми: кашель, виділенням жовтої або зеленої мокроти, біль в грудях, слабкість, лихоманка, нічне потіння, втрата ваги.

- Ускладнення: ТБ-пневмонія (запалення легень), плеврит (запалення оболонки легень), мокротиння з кров'ю.

##### 2. Туберкульоз нирок (урогенітальний ТБ)

- Симптоми: біль в області нирок, часте сечовипускання, кров у сечі, підвищення температури.

- Ускладнення: ниркова недостатність, абсцеси нирок.

### 3. Екстра-легеневий туберкульоз

- Симптоми: залежать від органу, що вражений (наприклад, туберкульоз кісток може супроводжуватися болями та деформацією кісток).
- Ускладнення: залежать від локалізації ураження (наприклад, ураження спинного мозку може призвести до паралічу).

### 4. Міліарний туберкульоз

- Симптоми: розповсюджена форма ТБ, може вражати багато органів.
- Ускладнення: порушення функцій через ураження багатьох органів.

### 5. Менінгеальний туберкульоз

- Симптоми: головний біль, запаморочення, блювота, збільшення живота, зміни у свідомості.
- Ускладнення: запалення оболонок головного мозку та спинного мозку, може призвести до паралічу або смерті.

### 6. Туберкульоз кісток та суглобів

- Симптоми: біль та набряки в кістках і суглобах, деформація.
- Ускладнення: втрата функції суглобів, параліч, деформація кісток.

### 7. Туберкульоз шкіри

- Симптоми: виразки, червоні, неправильної форми, болючі плями на шкірі.
- Ускладнення: розвиток абсцесів, порушення цілісності шкіри.

### 8. Туберкульоз серця

- Симптоми: ураження м'язової стінки серця, порушення ритму, серцева недостатність.
- Ускладнення: серцева недостатність, аритмії, тромбоз.

Важливо відзначити, що туберкульоз може бути латентним (без симптомів) і стати активним у подальшому. Усі випадки туберкульозу, навіть латентні, вимагають медичного втручання для запобігання поширенню



інфекції та уникнення ускладнень. Лікування туберкульозу передбачає прийом лікарських засобів протягом тривалого періоду під медичним наглядом.

#### Лікування туберкульозу

Лікування туберкульозу є складним процесом і зазвичай включає в себе довготривалу терапію антибактеріальними препаратами, яка триває протягом кількох місяців або навіть років. Основні принципи лікування туберкульозу включають таке:

- Антибіотикотерапія. Головною частиною лікування туберкульозу є прийом антибіотиків. Для лікування легеневого туберкульозу застосовують комбінації декількох антибіотиків протягом щонайменше 6 місяців. У важких випадках лікування може тривати довше.
- Дотримання режиму та регулярність лікування. Дуже важливо вживати антибіотики точно за розкладом, навіть якщо ви почуваєтесь краще. Пропуск доз або неповне лікування можуть призвести до утворення стійких штамів бактерій та лікування ускладнень.
- Лікування латентного туберкульозу. Люди з латентним туберкульозом (без симптомів) можуть також потребувати лікування для запобігання активного захворювання. Для цього використовують антибіотики.
- Відслідковування та моніторинг. Лікар повинен регулярно відслідковувати хід лікування та виконувати необхідні лабораторні дослідження, щоб переконатися в ефективності терапії та відсутності побічних ефектів.
- Уникайте контактів з іншими людьми. Особи з активним туберкульозом повинні обмежувати контакт з іншими, особливо з тими, у кого імунна система вже ослаблена.
- Спеціальна дієта. Деякі антибіотики можуть спричинити побічні ефекти, такі як погіршення апетиту або печінкові ускладнення. У таких випадках лікар може рекомендувати спеціальну дієту та вітамінні комплекси.

- Підтримуюча терапія. У деяких випадках лікування туберкульозу може включати інші ліки, які допомагають заспокоїти симптоми і полегшити процес загоєння.

Лікування туберкульозу повинно проводитися під наглядом кваліфікованого медичного персоналу, оскільки некоректно проведене лікування може призвести до резистентності бактерій до антибіотиків та ускладнень. Для успішного лікування та повного одужання важливо виконувати всі рекомендації лікаря.

### Профілактика

Профілактика туберкульозу має на меті запобігти поширенню цієї інфекційної хвороби та зменшити ризик її виникнення. Основні стратегії профілактики включають наступні аспекти:

- Вакцинація. Вакцинація проти туберкульозу, відома як БЦЖ (бацила Кальметта-Герена), є однією з основних і найефективніших методів профілактики. Вона рекомендується для немовлят у багатьох країнах, де ТБ залишається поширеним. Вакцинація допомагає запобігти важким формам ТБ у дітей.

- Вдосконалення умов життя. Забезпечення населення здоровими умовами життя, зокрема, доступ до чистої води, належних санітарних умов, а також надання житлових умов, які зменшують ризик контакту з інфекцією.

- Виявлення та лікування. Важливо вчасно виявляти та лікувати активні випадки ТБ, щоб запобігти поширенню інфекції. Лікування повинно бути відповідним і завершуватися до кінця, щоб уникнути розвитку резистентності до антибіотиків.

- Спрощення доступу до медичної допомоги. Забезпечення доступу до медичної допомоги для тих, хто потребує лікування туберкульозу, є важливим аспектом профілактики. Люди повинні мати можливість отримати діагностику та лікування без перешкод.

- Освіта та інформаційна кампанія. Поширення інформації про ТБ, його способи передачі, симптоми та методи профілактики є важливими.

Освіченість населення допомагає вчасно виявляти та лікувати хворих та зменшує стигматизацію.

- Контроль над епідеміями. У районах або спільнотах з високим рівнем захворюваності на ТБ важливо проводити ефективний контроль за поширенням інфекції, вчасно виявляти хворих і забезпечувати їм лікування.
- Зміцнення імунної системи. Здоровий спосіб життя, включаючи збалансоване харчування, фізичну активність та відмову від шкідливих звичок, може допомогти зміцнити імунну систему та зменшити ризик інфікування.
- Вакцинація проти грипу і пневмонії. Туберкульоз може бути більш важким у тих, хто має інші захворювання, такі як грип або пневмонія. Вакцинація проти цих захворювань може допомогти зменшити загрозу ускладнень ТБ.

Профілактика туберкульозу є складним завданням, і вона вимагає спільних зусиль медичної спільноти та суспільства в цілому. Дотримання цих стратегій може сприяти зниженню поширення ТБ та покращенню здоров'я громадян. [33]

## **1.2 Протитуберкульозні засоби**

У вітчизняній фтизіатрії, упродовж більш ніж 50-річного періоду застосування протитуберкульозних препаратів, здійснювався клінічний підхід до оцінки ефективності хіміотерапії, де завжди ставилося основне завдання - добитися не лише припинення бактеріовиділення, але і повної ліквідації клінічних проявів хвороби, стійкого загоєння туберкульозних змін в ураженому органі, а також максимального відновлення порушених функцій організму. Це підкреслюється в Концепції Національної програми боротьби з туберкульозом, де комбінована етіотропна хіміотерапія є основним компонентом лікування туберкульозу, коли застосовуються одночасно впродовж досить тривалого часу декілька протитуберкульозних препаратів.

Терапевтичний ефект хіміотерапії обумовлений антибактеріальною дією протитуберкульозних препаратів і спрямований на пригнічення

розмноження мікобактерій туберкульозу (бактеріостатичний ефект) або їх знищення (бактерицидний ефект) в організмі хворого. Тільки при пригніченні розмноження мікобактерій туберкульозу або їх знищенні можливий запуск адаптаційних механізмів, спрямованих на активацію репаративних процесів і створення в організмі хворого умов для повного клінічного лікування [7,8,9].

### ***Клінічна ефективність протитуберкульозних препаратів***

визначається багатьма чинниками, серед яких головними є :

- масивність самої мікобактеріальної популяції;
- чутливість або резистентність мікобактерій, що знаходяться в ній, до вживаних препаратів;
- здатність окремих особин до швидкого розмноження;
- рівень створюваної бактеріостатичної концентрації;
- міри проникнення препаратів в ділянки поразки і активності в них;
- здібності препаратів діяти на зовні- і внутрішньоклітинні (фагоцитовані) мікроби;
- переносимість хворими ліків.

***Основні протитуберкульозні препарати:***, найбільш ефективні (ізоніазид (H), рифампіцин (R)), помірно ефективні (стрептоміцин, канаміцин, амікацин, етамбутол, піразинамід, офлоксацин, ципрофлоксацин, етіонамід, протіонамід, капреоміцин, циклосерин), низько ефективні (ПАСК, тіоацетазон).

Набагато складніше стоїть питання про проведення етіотропного лікування у хворих лікарськостійким туберкульозом легенів, коли найбільш важливим і визначальним клінічним ефектом хіміотерапії є частота і характер лікарської резистентності мікобактерій туберкульозу.

По існуючій класифікації ВООЗ мікобактерії туберкульозу можуть бути:

- монорезистентними до одного протитуберкульозного препарату;

- полірезистентними до двох і більше протитуберкульозних препаратів, але не до поєднання ізоніазиду і рифампіцину;
- множино резистентними, як мінімум, до поєднання ізоніазиду і рифампіцину.

Особливо важко протікають специфічні поразки легенів у хворих з множинною лікарською резистентністю мікобактерій туберкульозу.

Основний чинник ризику розвитку лікарської резистентності мікобактерій туберкульозу - це неефективне попереднє лікування, особливо перерване і не закінчене. У цьому плані основне завдання в попередженні розвитку лікарської резистентності мікобактерій - це правильне лікування уперше виявлених хворих туберкульозом із застосуванням сучасних науково-обґрунтованих і доказових режимів хіміотерапії.

При лікуванні лікарсько-стійкого туберкульозу легенів використовуються **резервні протитуберкульозні препарати**: канаміцин (К), амікацин (А), капреоміцин (Сар), циклосерин (Сs), етіонамід (Et), протіонамід (Pt), фторхінолони (Fq), парааміносаліцилова кислота - ПАСК (PAS) і рифабутин (Rfb).

З точки зору ефективності хіміотерапії необхідно уявляти, що у вогнищі активного специфічного запалення можуть бути чотири популяції мікобактерій туберкульозу, різні по локалізації (зовні- чи внутрішньоклітинні розташовані), лікарській резистентності і активності метаболізму.

У плані проведення ефективної хіміотерапії важливе клінічне значення має лікарська резистентність мікобактерій туберкульозу. У великій і активно такій, що розмножується бактерійній популяції завжди є невелика кількість диких мутантів, резистентних до протитуберкульозних препаратів в співвідношенні 1 мутант резистентний до ізоніазиду або стрептоміцину на мільйон, 1 - до рифампіцину на 100 мільйонів і 1 - до етамбутолу на 100 тисяч чутливих мікобактерій туберкульозу (МБТ). З урахуванням того, що в каверні діаметром 2 см знаходиться 100 мільйонів МБТ, там є мутанти до усіх протитуберкульозних препаратів.

Ізоніазид, рифампіцин, етіонамід, етамбутол, циклосерин і фторхінолони мають більш менш однакову активність у відношенні усередині- і позаклітинних розташованих мікобактерій туберкульозу. Аміноглікозиди і капреоміцин мають значно меншу бактеріостатичну активність на внутрішньоклітинні розташовані мікобактерії. Піразинамід при відносно невеликій бактеріостатичній активності посилює дію ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу і інших препаратів, дуже добре проникає всередину клітин і має виражену активність в кислому середовищі казеозу.

Одночасне призначення декількох протитуберкульозних препаратів (не менш 4-х) дозволяє завершити курс лікування до появи лікарської резистентності мікобактерій або ж здолати початкову резистентність їх до одного і двох препаратів.

### **1.3 Характеристика твердих лікарських форм**

При лікуванні туберкульозу найчастіше застосовують тверді лікарські форми – таблетки.

Пігулки— тверда лікарська форма, яка містить одну дозу однієї або декілької діючих речовин і отримана звичайним пресуванням певного об'єму часток Габо іншої підходящої технологією, як екструзія, формування та ліофільне висушування (ліофілізація). Таблетки застосовують орально. Деякі таблетки приймають цілими, деякі — попередньо розжовують, інші ж розчиняють або диспергують у воді перед вживанням або залишають у роті, де діюча речовина вивільнюється.

Частки складаються з однієї або більше діючих і таких допоміжних речовин, які розводять, зв'язують, розпушують, ковзають, змащують; речовин, здатних змінити поведінку лікарської форми у травному тракті, барвників, дозволених до медичного застосування, і ароматизаторів або без допоміжних речовин.

Таблетки звичайно являють собою цільні правильні, круглі циліндри, верхня і нижня поверхні яких плоскі або опуклі, краї поверхонь можуть бути

скошені. На поверхні таблеток можуть бути нанесені штрихи, риси для поділу, написи та інші позначення.

Класифікація Таблеток для орального застосування:

- таблетки без оболонки;
- таблетки, вкриті оболонкою;
- таблетки «шипучі»;
- таблетки розчинні;
- таблетки дисперговані;
- таблетки, дисперговані у ротовій порожнині;
- таблетки з модифікованим вивільненням;
- таблетки кишково-розчинні;
- таблетки для застосування у ротовій порожнині;
- оральні ліофілізати.

Таблетки звичайно одержують пресуванням певного об'єму часток або агрегатів часток, одержаних методами грануляції. При виробництві таблеток мають бути вжиті відповідні заходи, щ о забезпечують необхідну механічну міцність і стійкість таблеток до роздавлювання і стирання. . [ 16 ]

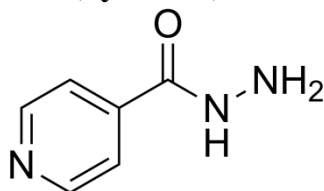
## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Об'єкти дослідження

Об'єктами досліджень були: субстанція ізоніазиду та дибазолу, допоміжні речовини. гранулят, таблеткова маса.

**Ізоніазид (тубазид)** – АФІ синтетичного походження.



C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O Мол. маса 137,14

Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали, легко розчиняється у воді, незначно — у спирті і дуже слабо — в ефірі. Має рН від 5,5 до 6,5.

Ідентифікують за реакцію з розчином ваніліну (осад, що утворюється після перекристалізування зі спирту і висушування повинен, мати  $T_{пл}$  від 226 до 231 °С) або ІЧ-спектром поглинанн. Кількісно визначають броматометрично з використанням індикатору метиловий — червоний). [44]

Фармакологічна група. J04AC01 — протитуберкульозні препарати.

Фармакологічні ефекти. Бактеріостатичний щодо мікобактерій туберкульозу.

Ізоніазид (гідразид ізонікотинової кислоти) як і раніше залишається основним засобом лікування туберкульозу. При хорошій переносимості ізоніазид призначають усім хворим туберкульозом (за умови, що збудник чутливий до препарату)

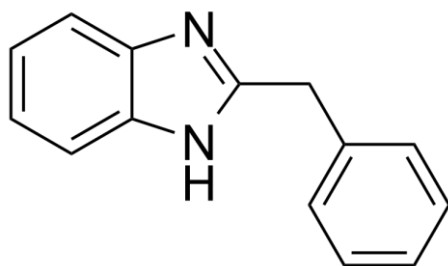
Ізоніазид був відкритий майже випадково. У 1945 р. Шорин показав, що нікотинамід чинить бактеріостатичну дію на *Mycobacterium tuberculosis*. Подальші дослідження виявили, що таку ж дію мають багато похідних піридину, у тому числі похідні ізонікотинової кислоти. Знаючи, що тіосемикарбазони теж пригнічують ріст мікобактерій туберкульозу, учені зробили спробу синтезувати тіосемикарбазон ізонікотинового альдегіду. Початковим матеріалом для синтезу послужив метиловий ефір ізонікотинової



кислоти, а першим проміжним продуктом став гідразид ізонікотинової кислоти, тобто ізоніазид.

Ізопропілове похідне ізоніазиду, і проніазид (1-ізонікотиніл-2-ізопропілгідразид), теж пригнічує ріст мікобактерій туберкульозу. Будучи потужним інгібітором MAO, іпроніазид не знайшов застосування в якості протитуберкульозного засобу із-за своїх побічних ефектів, зате став родоначальником однієї з груп антидепресантів. Застосовується у складі комбінованих схем лікування, разом зі іншими препаратами першої лінії застосування.

Бендазол, дибазол (новолат. Bendazol), 2-(Фенилметил)-1H-бензимидазол — Вазодилатуючий і спазмолітичний засіб. Має гіпотензивну, судинорозширювальну дію, стимулює функцію спинного мозку, має помірну імуностимулюючу активність.



Комбінована терапія має низку переваг перед монотерапією, наприклад проблему дозозалежної сторони, ефекти зводяться до мінімуму. Поєднання низьких доз двох різних агентів знижує ризик, пов'язаний з дозою, додавання агента може протидіяти деяким шкідливим ефектам іншого, використання низьких доз двох різних агентів мінімізує клінічні та метаболічні ефекти, які виникають при максимальній дозі окремого компонента комбінована таблетка [3].

Тальк – представник типу пластинчастих силікатів, які зв'язані один з одним залишковими Ван-дер-Ваальсовими силами. За рахунок найслабкіших хімічних зв'язків та високій дисперсності частинок вони здатні до деформації і ковзання. Головна складова частина мильного кремнію або стеатиту, також

містить магній і кисень. Використовую для зменшення прилипання до пресуючих поверхонь, також дає однорідність. [44]

**Магнію стеарат**, Magnesii stearas (PhEur),

$C_{36}H_{70}MgO_4$ ,  $[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$ . Мол. м. 591,34. Згідно з Фармакопеею США 23 Магнія стеарат це сполука магнію та твердих органічних кислот що складається, з магнію стеарату і магнію пальмітату. Європейська Фармакопея 2005 характеризує Магнія стеарат як суміш магнієвих солей різних жирних кислот, головним чином стеаринової та пальмітинової, а також незначних кількостей інших жирних кислот.

Магнію стеарат широко використовується у складі фармацевтичних препаратів, косметичних та харчових виробів. Входить до складу таблеток і капсул як ковзна речовина в концентрації 0,25–5,0%. Оскільки М.с. є гідрофобною речовиною, він уповільнює швидкість розчинення твердих лікарських форм, що зумовлює його використання у мінімальних концентраціях. Швидкість розчинення та механічна міцність компонентів таблеток і розчинність вмісту капсульної оболонки залежать також від часу перемішування компонентів.

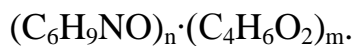
**Аеросил**, кремнію діоксид колоїдний, - аморфний безводний діоксид кремнію, належить до групи синтетичних активних високодисперсних мінеральних наповнювачів. У фармації використовується як допоміжна речовина, стабілізатор, гелеутворювач, адсорбент, поліпшує плинність таблетованих, мазевих, гелевих та інших сумішей. Інколи використовується як АФІ (має бактерицидні властивості).

Використовується кілька торгових марок Аеросилу, які розрізняються в основному за величиною питомої поверхні, ступенем гідрофільності або гідрофобності, а також сполученням з іншими речовинами-наповнювачами.

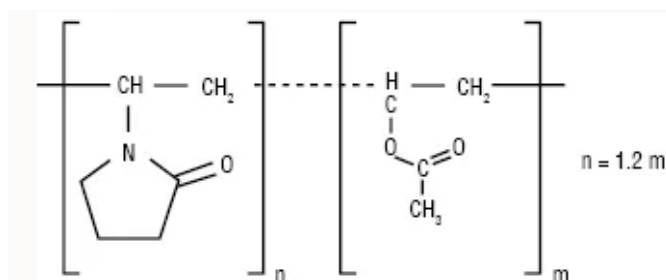
У виробництві таблеток А. використовується у концентрації 0,1–0,5% як ковзна та розпушуюча (0,1–2,0%) речовина, що скорочує час їх розпадання, полегшує процес грануляції, поліпшує плинність таблетованої маси. Адсорбційні властивості Аеросилу використовують у виробництві

порошків, екстрактів та інших фармацевтичних препаратів. [12]

**Коповідон** - вініловий ефір оцтової кислоти. Європейська Фармакопея 2005 і Фармакопея США 23 видання описують К. як кополімер 1-етенілпіролідин-2-он і етеніл ацетат у масовому співвідношенні 3:2.



Мол. м.  $(111.1)_n + (86.1)_m$ , де  $n=1,2$  m.



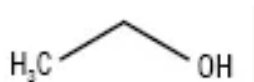
Аморфний порошок білого кольору з кремуватим відтінком. Понад 10% розчиняється у 1,4-бутандіолі, гліцерині, бутанолі, хлороформі, дихлорметані, етиловому спирті (95%), метанолі, ПЕГ 400, пропанолі, пропіленгліколі та воді. Менше ніж 1% розчиняється в циклогексані, діетиловому етері, рідкому парафіні, пентані.

У фармації використовують для виготовлення препаратів з модифікованим вивільненням активної речовин. При виробництві таблеток К. використовують як суха зв'язувальна речовина при прямому пресуванні та вологій грануляції. К. часто використовується як плівкоутворювач при нанесенні оболонок. Володіє доброю сумісністю, еластичністю, міцністю; може використовуватися для плівкового покриття. [44]

**Спирт етиловий**, етанол 96%, безводний (ДФУ) — безбарвна, прозора, летка, легкозаймиста гігроскопічна рідина, що містить  $\geq 95,1\%$  об./об. (92,6% м/м) і  $\leq 96,6\%$  об./об. (95,2% м/м)  $C_2H_6O$ , та воду; має характерний запах та пекучий смак. За фармакологічними властивостями належить до наркотичних речовин похідних жирного ряду.



Мол. м. 46,07



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

Етанол, що одержаний іншої сировини, а також синтетичний для медичних цілей не використовується.

У фармації найчастіше використовується як *екстрагент* при одержанні екстракційних фітопрепаратів (настойок, екстрактів тощо), як *допоміжна речовина* в технологічному процесі різних ЛП.

Етанол є фармакологічно неіндиферентною речовиною, яка виявляє як місцеву, так і загальну — снодійну, знеболювальну, наркозну, антидотну (при отруєнні пропіленгліколом та метиловим спиртом) дію. Місцево застосовують як антисептик, проявляє місцевоподразнювальну, в'язучу дію. Зовнішньо застосовується для компресів, оброблення рук хірургів та операційного поля. [44]

#### **ВОДА ОЧИЩЕНА (ДФУ),.**

H<sub>2</sub>O Мол. м.18,02

В.о. — прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху.

Термін «вода» використовують в основному для позначення придатної для споживання рідини з природних джерел, основну частку якої становить водню оксид. Хімічний склад води, а також вид та концентрація домішок змінюються залежно від джерела видобування. Воду питну отримують з води природних джерел шляхом очищення за допомогою методів, що полягають у коагуляції, осадженні й фільтрації нерозчинних домішок та видалення патогенних мікроорганізмів шляхом аерації, хлорування або кип'ятіння.

Для потреб фармацевтичної промисловості використовують В.о. та воду для ін'єкцій, які отримують безпосередньо на підприємстві з води питної методами дистиляції, іонного обміну та зворотного осмосу. В.о. є нетоксичною та не подразливою речовиною.

## 2.2. Методи дослідження

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

Фізико-хімічному дослідженню піддавалися не тільки порошки АФІ, але й гранулят і самі таблетки.

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

**2.9.12. СИТОВИЙ АНАЛІЗ (ДФУ 1 с. 162)** Здрібненість порошку може бути виражена розмірами отворів сит.

Здрібненість порошку визначають просіюванням крізь сита з певними номерами і виражають поданими нижче термінами.

Для визначення здрібненості порошку збирають сита, порошок повністю просіюють і зважують кожну фракцію.

Важливим є визначення об'ємних показників порошків: насипний об'єм, насипна щільність до усадки, здатність до усадки, об'єм і щільність після усадки. [16]

### 2.9.15. НАСИПНИЙ ОБ'ЄМ (ДФУ 1 с. 162)

Випробування дозволяє визначити за заданих умов насипний об'єм та насипну густину матеріалу, що складається з твердих часток

**Методика.** У сухий циліндр поміщають без ущільнення 100.0 г ( $m$  — маса наважки, у грамах) випробовуваного матеріалу. Якщо це неможливо, беруть наважку випробовуваного матеріалу, що має насипний об'єм у діапазоні 50 мл — 250 мл; цю наважку зазначають у звіті. Закріплюють циліндр на підставці й фіксують насипний об'єм до усадки  $V_0$ . Проводять 10, 500, 1250 зіскоків циліндра і фіксують об'єми  $V_w$ ,  $V * 500 \cdot 1250$  з точністю

до найближчої позначки. Якщо різниця між  $V500$  і  $V 1250$  перевищує 2 мл, проводять ще 1250 зіскоків циліндра.

При таблетуванні одними з визначальних технологічних властивостей є плинність, пресованість і ковзання, яке дозволяє легко виштовхувати таблетку з матриці. [15]

#### **2.9.16. ПЛИННІСТЬ(ДФУ 1 с. 162)**

Випробування дозволяє визначити здатність матеріалів, що складаються з твердих часток (наприклад, порошків, гранул), текти у вертикальному напрямку за заданих умов.

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

#### **2.9.7. СТИРАНІСТЬ ТАБЛЕТОК БЕЗ ОБОЛОНКИ(ДФУ 1 с. 162)**

Випробування дозволяє визначити стиранисть таблеток без оболонки за певних умов, тобто ушкодження поверхні таблеток під дією механічного удару або стирання.

Обладнанням для визначення стійкості таблеток на стиранисть є фріабілятор з внутрішнім діаметром близько 286 мм і завглибшки близько 39 мм, виготовлений із прозорого синтетичного полімеру; внутрішні поверхні барабана мають бути відполіровані й не мають електризуватись. Одна сторона барабана знімна. Барабан прикріплюється до горизонтальної осі пристрою, що забезпечує швидкість обертання приблизно 25 об/хв.

**Методика.** При масі однієї таблетки менше 0.65 г для випробування беруть 20 таблеток; при масі однієї таблетки більше 0.65 г — 10 таблеток. Таблетки поміщають на сито номер 1000 і ретельно видаляють пил за допомогою стисненого повітря або м'якого пензлика.

### РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК.

#### 3.1. Вивчення структурних і технологічних властивостей субстанцій лікарських речовин

Відомо, що форма і розмір кристалів порошкоподібних субстанцій впливають на технологічні властивості таблетуємих мас, такі, як сипучість, насипна маса, пресуємість і інші.

З метою вибору оптимальної технології отримання таблеток, на першому етапі вивчали технологічні характеристики субстанцій ізоніазиду і дибазолу.

Таблиця 3.1 Технологічні характеристики субстанцій ізоніазиду і дибазолу

Показник/речовина	Ізоніазид	Дибазол
Опис	Білий або безбарвний кристалічний порошок	Білий кристалічний порошок
Плинність, г/с	15,20 ± 0,50	Самопливом не сиплеться
Кут природного укосу	32,0 ± 2,0	42,5 ± 2,5
Насипна щільність, г/см <sup>3</sup>	0,896 ± 0,032	0,505 ± 0,026
Пресуємість	0,48 ± 0,02	0,29 ± 0,01
Вологовміст, %	0,45 ± 0,05	2,77 ± 0,06

З результатів, представлених в таблиці 3.1 і на рисунку 3.1 видно, що частки субстанції ізоніазиду мають форму кристалів у вигляді паличок і їх фрагментів, а частки субстанції дибазолу є в основному глобули і багатогранники, що частки порошку ізоніазиду значно більше за частки дибазолу. Значення технологічних характеристик цих субстанцій істотно відрізняються. Так, порошок ізоніазиду, на відміну від дибазолу, має високу сипучість велику насипну щільність і меншу ущільнюваність.



А

В

Рисунок 3.1. Фотографії часток порошку субстанції ізоніазиду (А) і дибазолу (Б), отримані при скануючій мікроскопії з збільшенням в 60 і 200 разів відповідно.

### **3.2. Розробка складу і технології отримання таблеток комбінованого препарату для лікування туберкульозу**

У зв'язку з тим, що фізико-хімічні і технологічні характеристики лікарських субстанцій різко відрізняються, при розробці комплексного лікарського препарату проводили грануляцію окремо.

Нині паралельно ведуться розробка нових і модифікація традиційних методів грануляції. Одній з таких модифікацій може бути використання мінімальної кількості зволожувача, що дозволить понизити несприятливу дію вологи на лікарські і допоміжні речовини. Дана модифікація використана в методі вологоактивізованої грануляції (ВАГ).

При використанні даного методу звязуюча допоміжна речовина вводиться в сухому вигляді. Потім суміш порошків дозовано зволожували гранулюючою рідиною тонким розпиленням при постійному перемішуванні. В результаті утворювалися гранули, що є агломератами часток порошку.

При гранулюванні ізоніазиду методом ВАГ (метод 1) суміш субстанції і допоміжної речовини Plasdon S-630 (в кількості 1 % маси діючої речовини)



завантажували в обдуктор і через форсунку тонким розпиленням подавали воду до утворення гранул.

Для порівняння отримували гранулят ізоніазиду по традиційній технології вологій грануляції шляхом продавлювання зволоженої суміші (метод 2). В якості гранулюючого агента використовували 10 % водний розчин Plasdon S-630.

Технологічні характеристики отриманих зразків гранулятів виявилися задовільними, вони приведені в таблиці 3.2.

Звертає на себе увагу те, що сипучість зразка отриманого першим методом, незважаючи на переважання в ньому дрібної фракції, вище, ніж у зразка, отриманого традиційним методом. Це можна пояснити тим, що гранули в процесі отримання в результаті тертя і обдавання набували більше сферичну форму.

Таблиця 3.2 Технологічні характеристики гранулятів ізоніазиду

Показник	Значення показників	
	Метод 1	Метод 2
Плинність, г/с	7,42 ± 0,07	5,20 ± 0,12
Кут природного укосу, °	27,0 ± 2,0	29,0 ± 2,0
Насипна щільність, г/см <sup>3</sup>	0,577 ± 0,023	0,543 ± 0,019
Пресуємість	0,36 ± 0,01	0,38 ± 0,02
Вологовміст, %	0,64 ± 0,02	0,82 ± 0,04

Результати досліджень показали, що кількість води необхідною для отримання грануляту волого активованим методом, в 1,5 менше, ніж при вологій грануляції продавлюванням. Важливо, що при подачі води тонким розпиленням відбувається більше рівномірний розподіл води в гранульованій масі і зменшення вірогідності локального перезволоження. Помічено, що при недостатньому зволоженні суміші процес гранулювання відбувається не повністю, залишається велика кількість негранульованого матеріалу. У

випадку надмірного зволоження спостерігається укрупнення гранул і утворення грудочок. Експериментально встановлено, що процесу утворення гранул сприяє введення зволожувача, в якому лікарські субстанції розчинні. Це призводить до зчеплення часток між собою за рахунок утворення рідко- і потім твердофазних містків.

Також метод ВАГ дозволяє збільшувати кількість звязуючої речовини без відповідного збільшення кількості зволожувача. У роботі збільшення доли допоміжної речовини визнали недоцільним, оскільки подальші дослідження показали, що використуваної кількості (1 % маси діючої речовини) вистачає для отримання грануляту і таблеток із задовільними характеристиками.

Таким чином, розроблена технологія має ряд переваг. Вона не вимагає складного технологічного устаткування, дозволяє зменшити кількість зволожувача, що відповідно скоротить час і температуру сушки, і їх несприятливу дію, з одночасним збереженням високих технологічних характеристик грануляту.

Зважаючи на переваги і новизну процесу вологоактивованої грануляції, вивчали можливість застосування цього методу для отримання гранулята дибазолу. У якості гранулюючого агента використовували 70 % розчин етилового спирту. Результати вивчення технологічних характеристик гранулятів ізоніазиду і дибазолу, отриманих розробленими методами, приведені в таблиці 3.3

Оскільки значення показників фракційного складу отриманих зразків близькі, це дає можливість отримати однорідну суміш.

Таблиця 3.3 Технологічні характеристики грануляту ізоніазиду і грануляту дибазолу

Показник		Значення показників	
		Гранулят ізоніазиду	Гранулят дибазолу
Фракційний склад, %	Розмір сита		
	1400>d>355	19,00 ±4,12	15,47 ±2,48
	355>d>180	16,66 ±2,53	18,41 ±3,82
	180>d>125	51,38 ±3,45	41,54±3,19
	125>d>90	12,96 ±2,78	24,58 ± 3,06
Плинність, г/с		7,42 ± 0,07	4,69 ±0,13
Кут природного укоосу, °		27,0 ± 2,0	32,0 ± 2,0
Насипна щільність, г/см <sup>3</sup>		0,577 ± 0,023	0,276 ±0,016
Пресуємість, Н		0,36 ±0,01	0,26 ±0,01
Вологовміст, %		0,64 ± 0,02	4,57 ±0,13

Наступним етапом розробки складу таблеток є вибір ковзаючих речовин. З технологічної точки зору важливо, що додавані навіть в невеликих кількостях ковзкі речовини здатні істотно впливати на якість змішування пресуємість і адгезію до прес-інструменту.

З біофармацевтичної точки зору слід враховувати, що вони можуть змінити час розпадання і розчинення лікарською форми, а також внести свої корективи смаку. Водонерозчинні ковзаючі речовини знижують ефективну площу контакту лікарського препарату з середовищем розчинення, що може вплинути на біодоступність. Через сказане доцільно мінімізувати кількість ковзаючих речовин в рецептурах таблеток. Це дозволить оптимізувати умови технологічних операцій пресування і змішування. У зв'язку з цим вивчали вплив виду і концентрації цих речовин на показники якості таблеток, що розробляються. Для досліджень були вибрані магнію стеарат і аеросил.

Грануляти ізоніазиду і дибазолу змішували до отримання однорідного

продукту, потім проводили опудрювання ковзкими речовинами. Для досліджень магнію стеарат додавали в кількості 0,5; 0,75 і 1,0 % таблетмаси, а аеросилу - 0,5; 0,75; 1,0; 3,0 і 5,0 %.

Оскільки однією з функцій групи, ковзких речовин являється поліпшення сипучості таблетованої суміші, визначали швидкість висипання навішування зразків з воронки. Як і слід було чекати, додавання 1,0 % ковзаючих речовин збільшило сипучість зразків від  $7,22 \pm 0,13$  до  $8,63 \pm 0,09$  г/с у разі використання аеросилу і до  $8,33 \pm 0,07$  г/с при додаванні магнію стеарату.

Згідно з результатами дослідження механічної міцності таблеток, представлених на рисунку 3.2, при збільшенні кількості ковзаючих речовин знижується їх міцність.

Результати залежності часу розпадання зразків таблеток від виду і кількості ковзаючих речовин, приведені на рисунку 3.3, показують, що введення до складу таблеток магнію стеарату сприяє збільшенню часу розпадання, а введення аеросилу призводить до його зменшення. Гідрофобний магнію стеарат перешкоджає проникненню води всередину таблетки, а більше гідрофільний аеросил, навпаки, цьому сприяє.

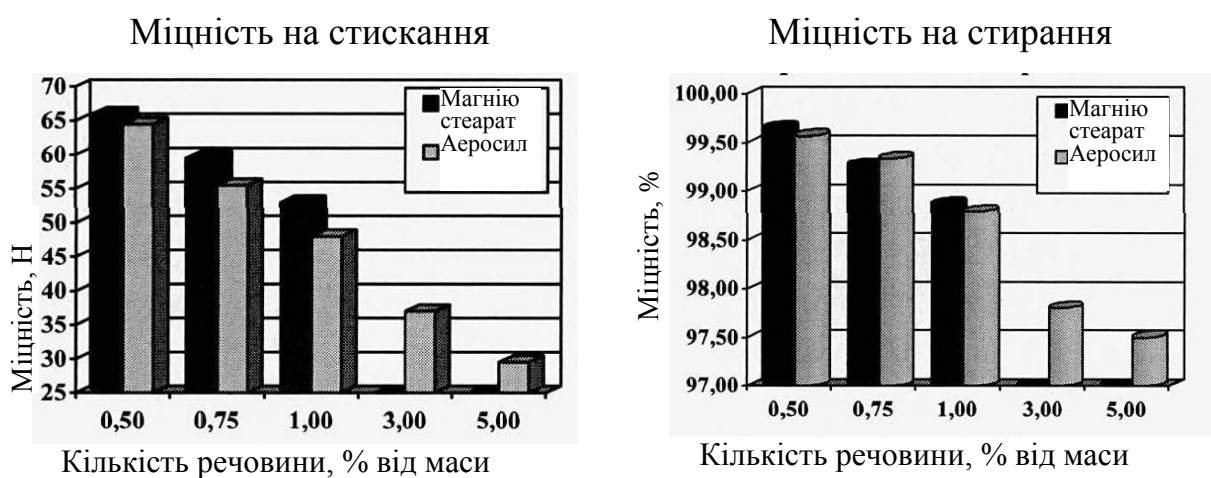


Рисунок 3.2 Залежність механічної міцності зразків таблеток від кількості магнію стеарату і аеросила.

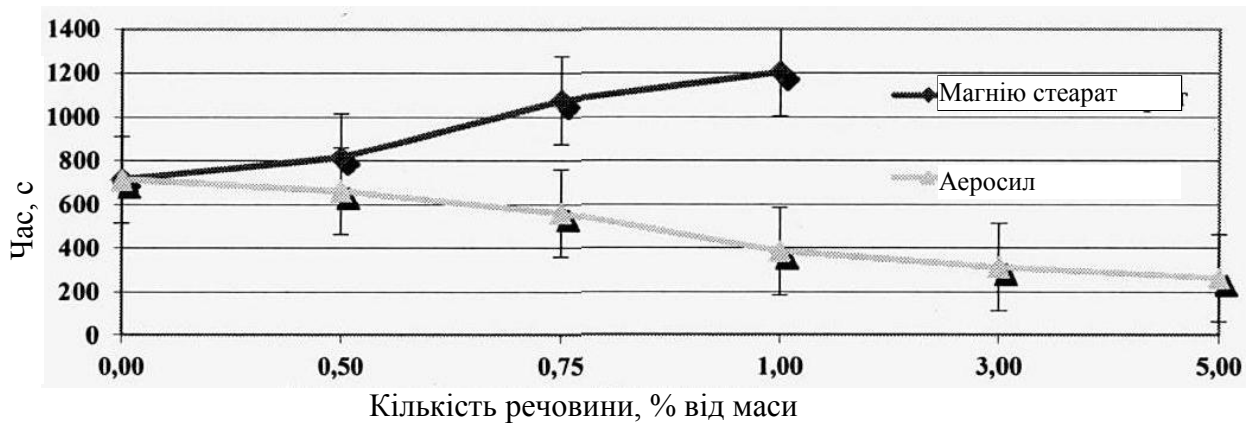


Рисунок. 3.3 Залежність часу розпадання зразків таблеток від кількості магнію стеарату або аеросилу.

Проведені дослідження показали, що додавання аеросилу з одного боку, сприяє зменшенню часу розпадання таблеток, з іншої - знижує їх міцність і не забезпечує виштовхування з матриці. В той же час введення магнію стеарату зменшує міцність і збільшує час розпадання зразків таблеток, при цьому сприяє полегшеному виштовхуванню їх з матриці.

Враховуючи отримані результати, визнали доцільним використовувати поєднання магнію стеарату і аеросила. Причому спільне використання цих ковзаючих речовин дозволило понизити кількість магнію стеарату до 0,5 %. Додавання аеросилу в кількості 1,0 % забезпечило необхідні характеристики таблеток. Технологічні характеристики отриманого грануляту виявилися задовільними, результати представлені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 Технологічні характеристики грануляту, що містить в якості ковзаючих речовин 1,0 % аеросилу і 0,5 % магнію стеарату

Показник	Значення показників
Сипучість, г/з	8,87 ± 0,11
Кут природного укосу, °	29,0 ± 1,0
Насипна щільність, г/см <sup>3</sup>	0,571 ± 0,017
Пресуємість, Н	0,38 ± 0,02
Вологовміст, %	2,3 ± 0,2

Склад комбінованого препарату приведений в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 Склад таблеток

Найменування інгредієнтів	Склад, міліграм
Ізоніазид	300,0
Дибазол	50,0
Plasdon S - 630	4,0
Аеросил	4,0
Магнію стеарат	2,0
Маса таблетки	360

В процесі дослідження була розроблена технологічна схема виробництва комбінованого препарату для лікування туберкульозу з використанням вологої грануляції, представлена на рисунку 3.4.

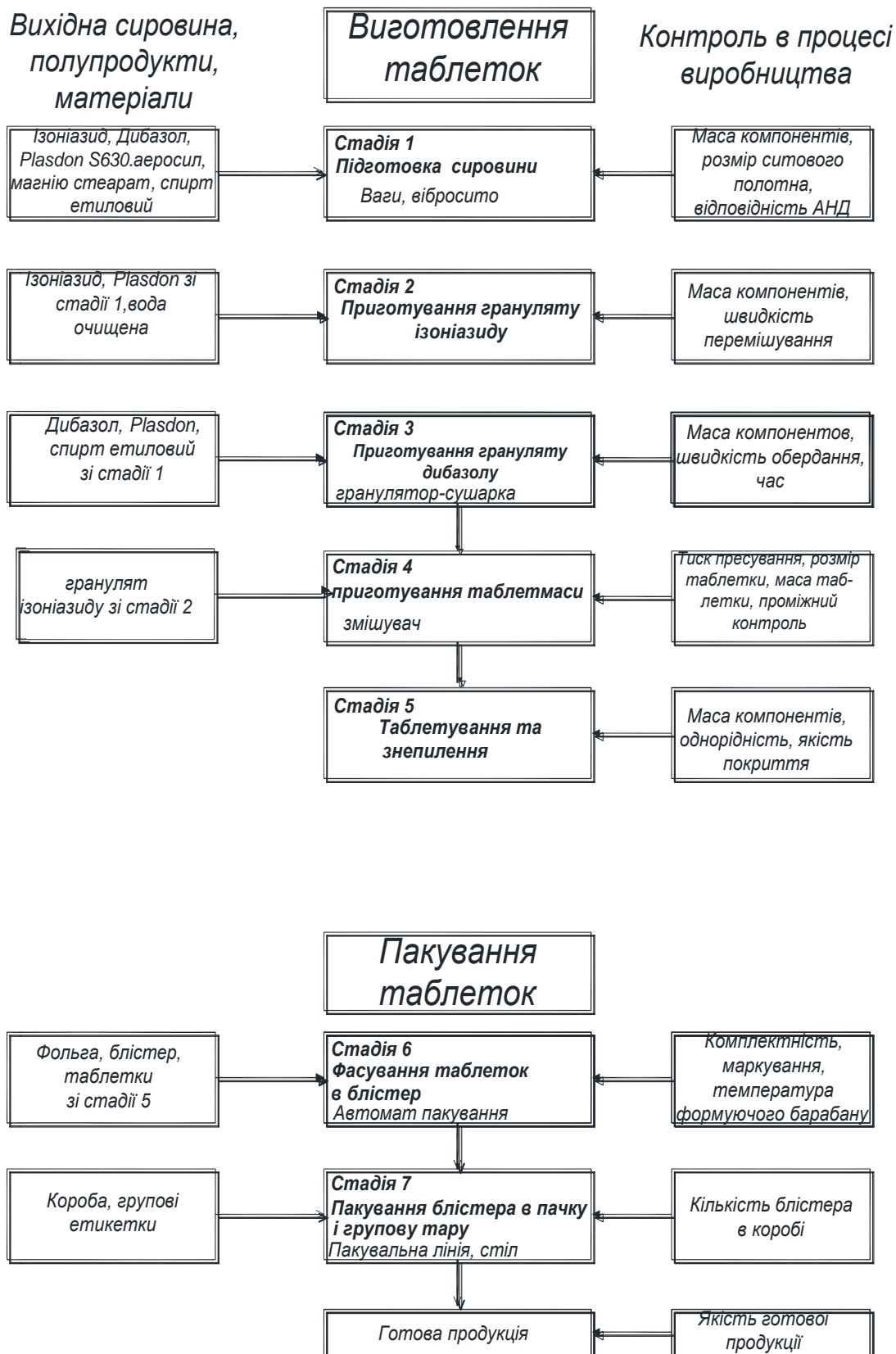


Рисунок 3.4. Технологічна схема виробництва комбінованих таблеток

**ВИСНОВКИ:**

1. Дослідження фізико-хімічних і технологічних властивостей лікарських субстанцій ізоніазиду і дибазолу показали, що частки субстанції ізоніазиду мають форму кристалів у вигляді паличок і їх фрагментів, а частки субстанції дибазолу є в основному глобули і багатогранники. Середній розмір часток ізоніазиду складає 220,0 мкм, що значно більше часток дибазолу - 36,6 мкм. Порошок ізоніазиду, у відмінність від дибазолу, має високу сипучість, велику насипну щільність і меншу пресуємість.
2. Розроблені, теоретично і експериментально обґрунтовані склад і технологія отримання таблеток протитуберкульозного препарату на основі комбінації лікарських засобів ізоніазиду і дибазолу.
3. Складена технологічна схема виробництва комбінованого препарату



**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. February 2018 Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low- and Middle-income Countries, WHO, 2012.  
URL:  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77741/9789241504492\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77741/9789241504492_eng.pdf?sequence=1) (Date of access: 30.04.2024).
2. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM), WHO, 2015. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204465/WHO\\_HTM\\_TB\\_2015.28\\_eng](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204465/WHO_HTM_TB_2015.28_eng). (Date of access: 30.04.2024).
3. AUDIT: the Alcohol Use Disorders Identification Test: guidelines for use in primary health care, WHO, 2001. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/audit-the-alcohol-use-disordersidentification-test-guidelines-for-use-in-primary-health-care> (Date of access: 30.04.2024).
4. Harrington Edwin C. The Desirability Function. *Industrial Quality Control*. 2015. Vol. 56. P. 494–498.
5. Міністерство освіти і науки України. Офіц. сайт. URL: <http://www.mon.gov.ua> (дата звернення: 30.04.2024).
6. Національна бібліотека України імені В. І. Вернадського. Офіц. сайт. URL: <http://www.nbuv.gov.ua/> (дата звернення: 30.04.2024).
7. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: Валеологія: сучасність і майбутнє. URL: <https://periodicals.karazin.ua/valeology> (дата звернення: 30.04.2024).
8. Про затвердження стандартів охорони здоров'я при туберкульозі : Наказ МОЗ України. URL: [https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Nakaz\\_MOZ\\_vid\\_25.02.2020\\_530\\_Standarty\\_medopomogy\\_pry\\_TB](https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Nakaz_MOZ_vid_25.02.2020_530_Standarty_medopomogy_pry_TB). (дата звернення: 30.04.2024).
9. Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України. URL: <https://www.phc.org.ua/> (дата звернення: 30.04.2024).

10. Всесвітня організація охорони здоров'я. Офіц. сайт. URL: <https://www.who.int/> (дата звернення: 30.04.2024).
11. Planta+. Наука, практика та освіта : матеріали Міжнар. наук.–практ. конф., м. Київ, 19 лют. 2021 р. Київ : Паливода А. В., 2021. 621 с.
12. Аеросил. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2648/aerosil> (дата звернення: 30.04.2024).
13. Біофармація : підруч. для студентів фармацевт. заклад. вищ. освіти / О. І. Тихонов та ін. 2–ге вид., перероб. та допов. Харків : НФаУ, 2019. 224 с.
14. Актуальні питання фтизіатрії / Д. Г. Крижановський та ін. Дніпропетровськ : Середняк Т. К., 2014. 155 с.
15. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків, 2015. Т. 1. 1128 с.
16. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
17. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів / Т. А. Грошовий та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 2. С. 101–110. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.2.11204> (дата звернення: 30.04.2024).
18. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
19. Кальцію стеарат. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3422/kalciyu-stearat> (дата звернення: 30.04.2024).

- 20.Класифікатор лікарських форм : наказ МОЗ України від 06.06.2002 р. № 235. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0235282-02> (дата звернення: 30.04.2024).
- 21.Клінічна настанова, заснована на доказах «Туберкульоз», КН 2022-530-1. URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/10/kn\\_tuberkuloz](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/10/kn_tuberkuloz) (дата звернення: 30.04.2024).
- 22.Лікарські засоби. Валідація процесів : настанова 42-3.5:2016. URL: <https://gmpua.com/World/Ukraine/nastanova42352004valid> (дата звернення: 30.04.2024).
- 23.Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності : настанова 427.2:2018. Київ : МОЗ України, 2018. 77 с.
- 24.Лікарські засоби. Належна виробнича практика : настанова СТ–Н МОЗУ 42-4.0:2020. Київ : МОЗ України, 2020. 338 с.
- 25.Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ–Н МОЗУ 42-4.0:2016. Київ : МОЗ України, 2016. 335 с.
- 26.Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів : настанова 42-3.4:2020. Київ : МОЗ України, 2020. 31 с.
- 27.Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація : настанова 42-01-2003. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-01-2003/> (дата звернення: 30.04.2024).
- 28.Про удосконалення організації надання паліативної допомоги в Україні : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 04 черв. 2020 р. № 1308. URL: <https://ips.ligazakon.net/document/view/re34892?an=1> (дата звернення: 30.04.2024).
- 29.Про затвердження чотирнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13 черв. 2022 р. № 1011. URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-13062022--1011-pro-zatverdzhennja-chotirnadcjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara->

likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti (дата звернення: 30.04.2024).

30. Про затвердження Порядку організації виявлення туберкульозу та латентної туберкульозної інфекції : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16 лют. 2022 р. № 302. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0366-22> (дата звернення: 30.04.2024).
31. Про функціонування інформаційної системи «Моніторинг соціально значущих хвороб» : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 25 лип. 2022 р. № 1317. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1031-22> (дата звернення: 30.04.2024).
32. Наукова бібліотека НФаУ. Офіц. сайт. URL: <https://lib.nuph.edu.ua>. (дата звернення: 30.04.2024).
33. Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 1: Профілактика – профілактичне лікування туберкульозу. 2020. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/kerivni-dokumenty-z-tb> (дата звернення: 30.04.2024).
34. Остапенко А. А., Мовчанюк О. М. Допоміжні хімічні речовини : навч. посіб. для студентів спец. 161 «Хімічні технології та інженерія». Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2022. 113 с.
35. Про лікарські засоби : закон України від 28.07.2022 р. № 2469–IX. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/246920> (дата звернення: 09.01.2024).
36. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Новий Світ–200, 2018. 526 с.
37. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Оригінал, 2016. 632 с.
38. Промислове виробництво твердих лікарських форм : метод. рек. до лаборатор. занять. Харків : НФаУ, 2012. 78 с.

39. Розробка лікарських засобів : навч. посіб. для практ. занять аспірантів вищ. навч. закл. / І. Ю. Борисюк та ін. Одеса : ОНМедУ, 2021. 74 с.
40. Самохвалов Ю. Я., Бурба О. І. Оцінка ефективності наукових та науково-технічних проектів на основі узагальненої функції Харрінгтона. *Системи управління, навігації та зв'язку*. 2018. № 4. С. 77–85.
41. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали IV Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., м. Харків, 14–15 листоп. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. 248 с.
42. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2–х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2–ге вид., перероб. та допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.
43. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2–х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2–ге вид., перероб. та допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2013. Ч. 2. 638 с.
44. Фармацевтична енциклопедія / голова ред. ради та авт. передм. В. П. Черних. 3–те вид., допов. Київ : Моріон, 2016. 1952 с.
45. Фармацевтична опіка пацієнтів при симптоматичному лікуванні кашлю : метод. рек. / К. О. Зупанець та ін. Харків : Золоті сторінки, 2021. 52 с.
46. Фтизіатрія : нац. підруч. / В. І. Петренко та ін. Київ : Медицина, 2015. 472 с. Допоміжна 1. Фтизіатрія : підручник / за ред. акад. А. Я. Циганенка, проф. С. І. Зайцевої. Харків : Факт, 2004. 390 с.
47. Хімія природних сполук : матеріали VI Всеукр. наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27–28 жовт. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. 205 с.

Додатки



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



## СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА

Цим засвідчується, що

**Алієва М.М., Ніколайчук Н.О.**  
**Науковий керівник: ас. Яковенко О.В.**

брав(ла) участь у роботі  
XXX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів  
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

В.о. ректора  
Національного фармацевтичного  
університету



Алла КОТВИЦЬКА

17-19 квітня 2024 р, м. Харків





МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

# ДИПЛОМ

## III СТУПЕНЯ

нагороджується

**Кизи Алієва Мехбара Мехман**

у секційному засіданні студентського наукового товариства кафедри  
технологій фармацевтичних препаратів

XXX Міжнародна науково-практична  
конференція молодих вчених та студентів  
**"Актуальні питання створення нових  
лікарських засобів"**

В.о. ректора  
Національного фармацевтичного  
університету



Алла КОТВИЦЬКА

17-19 квітня 2024 р.  
м. Харків





Продовження додатку А

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ  
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ  
XXX МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ  
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

17-19 квітня 2024 року  
м. Харків

Харків  
НФаУ  
2024

**РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК  
КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ**

Алієва М.М., Ніколайчук Н.О.

Науковий керівник: ас. Яковенко О.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

tfr@nuph.edu.ua

**Вступ.** Нині туберкульоз - одно з найпоширеннх інфекційних захворювань у всьому світі, в тому числі і в Україні. Причинами погіршення епідеміологічної обстановки за останні 20 років являються поширення мікобактерій, стійких до протитуберкульозним препаратом,

XXX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів  
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

---

Віт-інфекції, наркоманії нестабільність в суспільстві, великі міграційні процеси і екологічні чинники.

Основний метод лікування хворих туберкульозом – хіміотерапія. З точки зору ефективності дії на збудника туберкульозу і можливості контролю дотримання режиму лікування, одноразовий прийом добової дози протитуберкульозних препаратів вважають оптимальним. Проте досить часто виникають проблеми, пов'язані з передозуванням лікарських засобів, досягненням пікової концентрації препарату в крові і появою побічних ефектів в перші години після прийому.

Відомо, що подібні проблеми можуть бути вирішені за допомогою лікарських форм з пролонгованим вивільненням, які рідше викликають побічні ефекти. Нажаль, у разі високої добової дози лікарського препарату (600 – 900 міліграм) така лікарська форма виявиться занадто велика і тому не зручна в застосуванні.

У зв'язку з цим для підвищення комплаєнтності доцільний одноразовий одночасний прийом двох лікарських форм: перша – забезпечить швидке вивільнення діючої речовини, друга – пролонгування. При цьому препарат, що створює високу концентрацію після прийому, дозволить отримати швидке настання терапевтичного ефекту, а пролонгована лікарська форма забезпечить тривале підтримка терапевтичної концентрації препарату в крові без перевищення її безпечного рівня.

Одним з найбільш затребуваних препаратів в сучасній комплексній хіміотерапії туберкульозу являється ізоніазид. Цей препарат має високу ефективність і застосовується практично в усіх схемах лікування, але викликає ряд побічних ефектів.

Для зниження небажаних дій ізоніазиду при розробці лікарської форми швидкого вивільнення визнали доцільним створення комбінованого препарату що містить у своєму складі додаткову лікарську речовину – дибазол. Завдяки своїм фармакологічним властивостям дибазол може забезпечити зниження небажаних побічних дій ізоніазиду, таких, як периферичний неврит, токсичний гепатит, блювотний ефект. Результати вивчення специфічної активності, токсичної дії і фармакокінетичні дослідження свідчать про актуальність і перспективність розробки лікарської форми комбінованого препарату, що містить ізоніазид і дибазол

**Мета дослідження.** Метою цієї роботи є розробка комбінованого протитуберкульозного препарату, що містить ізоніазид і дибазол.

**Матеріали та методи.** Об'єктами дослідження були лікарські речовини ізоніазид і дибазол та допоміжні речовини для твердих лікарських форм.

У роботі використовували сучасні допоміжні речовини, що задовольняють вимогам сучасної нормативної документації.

Вивчення розміру, форми і рельєфу поверхні часток і гранул лікарських речовин здійснювали методом електронної мікроскопії.

Вивільнення ізоніазиду і дибазолу з таблеток вивчали на приладі типу «кошик, що обертається» фірми «Ервека» (виробник Німеччина) з використанням середовищ, що моделюють умови шлунково-кишкового тракту.

**Результати дослідження.** Відомо, що форма і розмір кристалів порошкоподібних субстанцій впливають на технологічні властивості таблетуємих мас, такі, як сипучість, напісна маса, пресуємість і інші.

З метою вибору оптимальної технології отримання таблеток, на першому етапі вивчали технологічні характеристики субстанцій ізоніазиду і дибазолу.

Секція 4

«ТЕХНОЛОГІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ТА ПАРФУМЕРНО-КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ»

Частки субстанції ізоніазиду мають форму кристалів у вигляді паличок і їх фрагментів, а частки субстанції дибазолу є в основному глобули і багатогранники, що частки порошку ізоніазиду значно більше за частки дибазолу. Значення технологічних характеристик цих субстанцій істотно відрізняються. Так, порошок ізоніазиду, на відміну від дибазолу, має високу сипучість велику насипну щільність і меншу міру ущільнення.

У зв'язку з тим, що фізико-хімічні і технологічні характеристики лікарських субстанцій різко відрізняються, при розробці комплексного лікарського препарату проводили грануляцію окремо.

Нині паралельно ведуться розробка нових і модифікація традиційних методів грануляції. Однієї з таких модифікацій може бути використання мінімальної кількості зволожувача, що дозволить понизити несприятливу дію волога на лікарські і допоміжні речовини.

У розробленому методі зв'язуючу допоміжну речовину вводили в сухому вигляді. Потім суміш порошків дозовано зволожували гранулюючою рідиною тонким розпиленням при постійному перемішуванні. В результаті утворювалися гранули, що є агломератами часток порошку.

Для порівняння отримували гранулят ізоніазиду по традиційній технології вологої грануляції шляхом продавлювання зволоженої суміші (метод 2). В якості гранулюючого агента використовували 10 % водний розчин Plasdon S-630.

Звертає на себе увагу те, що сипучість зразка отриманого новим методом, незважаючи на переважання в ньому дрібної фракції, вище, ніж у зразка, отриманого традиційним методом. Це можна пояснити тим, що гранули в процесі отримання в результаті тертя набували більше сферичну форму.

Результати досліджень показали, що кількість води необхідною для отримання грануляту модифікованим способом, в 1,5 менше, ніж при вологій грануляції продавлюванням. Помічено, що при недостатньому зволоженні суміші процес гранулювання відбувається не повністю, залишається велика кількість негранульованого матеріалу. У випадку надмірного зволоження спостерігається укрупнення гранул і утворення грудочок.

Також метод дозволяє збільшувати кількість зв'язуючої речовини без відповідного збільшення кількості зволожувача.

**Висновки.** Таким чином, розроблена технологія має ряд переваг. Вона не вимагає складного технологічного устаткування, дозволяє понизити кількість зволожувача, що відповідно скоротить час і температуру сушки, і їх несприятлива дія, з одночасним збереженням високих технологічних характеристик грануляту.

**МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ  
СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТУ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ**

Богдан Д.В.

Наукові керівники: проф. Грищенко В.І., ас. Пономаренко Т.О.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

varfolomeeva090902@ukr.net

**Вступ.** Себорейний дерматит – це хронічне дерматологічне захворювання грибкового походження, яке може виникати у будь-якому віці. Люди з більш жирною шкірою або