

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

**Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра технологій фармацевтичних препаратів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОК
ГЛІБЕНКЛАМІД ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТФПм18 (5,5з)-01а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технологія фармацевтичних препаратів

Анна ЯЦЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів

к.фарм. н., доцент **Ніна НІКОЛАЙЧУК**

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
промислової фармації та економіки д.ф.н., професор

Олег ШПИЧАК

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, технологічна розрахунки, виробнича рецептура, характеристика виробничої ділянки, валідації, опису технологічного процесу, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 44 сторінок, містить 9 таблиць, 12 рисунків, 37 джерел літератури.

Ключові слова: лікарська речовина, таблетки, пресування, пролонгування

ANNOTATION

The work consists of the following parts: introduction, literature review, technological calculations, production recipe, characteristics of the production site, validation, description of the technological process, general conclusions, list of used literature sources, the total volume of work is 44 pages, contains 9 tables, 12 figures, 37 sources of literature

Key words: medicinal substance, tablets, pressing, prolongation

ЗМІСТ

Вступ	5
1 Аналітичний оглід	8
1.1 Таблетки, як сучасна і актуальна форма доставки лікарських речовин	8
1.2 Технологічний процес виготовлення таблеток	9
1.3 Класифікація готових лікарських форм з модифікованим вивільненням	11
1.4 Матричні таблетки з пролонгованим вивільненням. Технологічні характеристики таблетування	17
1.5 Допоміжні речовини, вживані для пролонгації дії	19
1.6 Цукровий діабет: ідентифікація і сучасні підходи до лікування	20
2 Об'єкти та методи дослідження	26
2.1 Об'єкти дослідження	26
2.2 Методи дослідження	27
3. Обґрунтування вибору складу допоміжних речовин і технології отримання таблеток глібенкламіда 5 мг, пролонгованої дії	29
3.1 Комп'ютерне моделювання об'єкту дослідження	29
3.2 Розробка складу і технології отримання таблеток глібенкламіду 5 мг, пролонгованої дії. Стандартизація лікарської форми	40
Висновки	43
Список використаної літератури	44
Додатки	47

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДА - Американської діабетичної асоціації

АФІ – активні фармацевтичні інгредієнти

ВООЗ - Всесвітньої Організації Охорони здоров'я

ГЕЦ –гідроксиетилцелюлоза

ГПМЦ -гідроксипропілметилцелюлоза,

ГПЦ - гідроксипропілцелюлоза,

ДНП - Діабетична нейропатія

ДР – допоміжні речовини

ДФУ - Державна Фармакопея України

ЕЦ - етилцелюлоза,

ЛЗ – лікарський засіб

ЛР – лікарська речовина

ЛФ – лікарська форма

МГЕЦ -Метилгідроксиетилцелюлоза,

МОЗ – міністерство охорони здоров'я

МЦ - метилцелюлоза,

ООН - Організації Об'єднаних Націй

ПЦП - пероральних цукрознижувальних препаратів ().

РТМ – ротаційні таблеткові машини

ЦД –цукровий діабет

ЦД1 – цукровий діабет 1 типу

ЦД2 – цукровий діабет 2 типу

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Актуальність теми. Цукровий діабет - є найгострішою медико-соціальною проблемою і стоїть у ряді перших пріоритетів національних систем охорона здоров'я практично усіх країн світу. Число тих, що страждають на це захворювання постійно збільшується, причому вік хворих цукровим діабетом знизився. Якщо раніше на це захворювання страждали, в основному, люди літнього віку, то нині цукровий діабет часто зустрічається і у молодих людей.

За ініціативою Всесвітньої Організації Охорони здоров'я (ВООЗ) і міжнародної діабетичної федерації відзначається всесвітній день боротьби з діабетом, а з 2007 року - всесвітній день боротьби проти діабету проводиться під егідою Організації Об'єднаних Націй (ООН).

За даними Міністерства охорони здоров'я, реєструється зростання хворих цукровим діабетом. В якості причин часто називаються: старіюче населення, зниження фізичної активності, неправильне харчування. Враховуючи успішну боротьбу з інфекційними захворюваннями і загальне збільшення тривалості життя, такі прогнози представляються цілком реальними.

На жаль, лікування цукрового діабету, обмежене пізньою діагностикою, далеко від досконалості. Таким чином, створення сучасних, ефективних і безпечних протидіабетичних препаратів як і раніше залишається актуальним. Проте, сьогодні, враховуючи велику кількість пероральних протидіабетичних засобів на фармацевтичному ринку, не завжди легко вибрати оптимальний лікарський препарат. Хорошим орієнтиром в цьому випадку є список незамінних лікарських засобів ВООЗ, де представлений глібенкламід - єдиний представник з групи препаратів сульфонілсечовини. Глібенкламід у всьому світі розглядається як невід'ємний лікарський препарат для лікування цукрового діабету. Його затребуваність і ефективність цілком сучасні і підтверджені протягом всього часу існування цього препарату.

Глібенкламід нині цілком перспективний, особливо якщо удосконалюватиметься відносно його лікарських форм, це можливо і доцільно у двох напря-

мах: підвищенні його біодоступності і пролонгації дії, що реально при обґрунтованому виборі допоміжних речовин і застосуванні сучасних технологій. Отже пошук технологічних рішень для подальшого розширення діапазону лікарських форм глібенкламіду як і раніше актуальний.

Задачі дослідження.

1. Здійснити вибір найбільш раціональної композиції допоміжних речовин (біофармацевтичні дослідження *in vitro*).
2. Розробити таблетовану пролонговану лікарську форму глібенкламіда відповідно до вимог GMP.
3. Розробити альтернативну методику визначення розчинення кількісного змісту і однорідності дозування.
4. Провести стандартизацію і валідацію отриманої композиції. Визначити терміни придатності готової лікарської форми.

Об'єкт дослідження – Для дослідження, в якості активної субстанції, використовувався глібенкламід, виробництва Ultratech Limited, Індія.

Міжнародна непатентована назва - глібенкламід

Предмет дослідження Технологія одержання таблеток пролонгованої дії.

Методи дослідження. Пресування проводили на гідравлічному таблетпресі. Технологічні характеристики маси таблетки : сипучість, насипна щільність, кут природного укусу, пресуємість, вологість, фракційний склад визначали по загальноприйнятих методиках, описаних в державній фармакопеї України (ДФУ).

Показники якості таблеток : середня маса, міцність на стискування, міцність на стирання, розпадання, тест «розчинення» (тестер «розчинення» фірми Erweka, Німеччина) оцінювали по методиках, описаних в ДФУ.

Практичне значення отриманих результатів (за наявності) – Глібенкламід - затребуваний лікарський препарат, розробка для нього пролонгованої лікарської форми у вигляді таблеток здатна розширити вибір лікарських форм, що важливо для хворих на цукровий діабет і забезпечити регульоване вивільнення глібенкламіда і комфортність застосування, що є одним з важливих завдань створення

лікарських форм з регульованим вивільненням, що особливо значуще для лікування таких серйозних захворювань як цукровий діабет.

Результати досліджень є експериментальним обґрунтуванням для розробки готової лікарської форми глібенкламіда пролонгованої дії.

На підставі проведених досліджень розроблена оптимальна лікарська форма з пролонгованим вивільненням, визначені норми якості.

Елементи наукових досліджень (за наявності) – таблетована лікарська форма глібенкламіда з пролонгованим вивільненням буде запропонована уперше і є оригінальною, оскільки подібні лікарські форми для глібенкламіда нині на фармацевтичному ринку відсутні.

Уперше розроблена технологічна схема виробництва.

Запропонована альтернативна методика тесту розчинення, кількісного визначення і однорідності дозування.

Апробація результатів дослідження і публікації (за наявності) участь у конференції з написанням тез « IV Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», 6-7 грудня 2023 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 44 сторінках основного тексту і містить 9 таблиць і 12 рисунків.

1 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

1.1 Таблетки, як сучасна і актуальна форма доставки лікарських речовин.

Таблетовані лікарські форми нині як і раніше найбільш затребувані. Така форма доставки лікарського засобу є однією з найзручніших і поширеніших. Так за підсумками 2021 року, на з топ-10 брендів препаратів - 5 випускаються у вигляді твердих форм, а ще 3 в декількох різних формах, у тому числі тверді. З топ-10 нових препаратів введених на ринок в 2021 році - 7 випускаються у вигляді твердих лікарських форм [1]

Таблетки - тверда дозована лікарська форма, що складається із спресованих разом допоміжних речовин і активної фармацевтичної субстанції. Нині таблетки залишаються найпоширенішою і популярнішою лікарською формою і складають близько 80% від усіх видів лікарських форм. [32]

Перевагами таблетованих лікарських форм є: повна механізація процесу, висока продуктивність, точність дозування, зручність відпустки, зберігання і транспортування, тривале збереження, можливість поєднувати лікарські речовини один з одним, або допоміжними речовинами, які за своїми фізико-хімічними властивостями несумісні в інших лікарських формах, можливість маскуванню смаку і запаху, пролонгація дії лікарських речовин. [21], [32].

Таблетки можуть бути класифіковані за наступними ознаками.

Спосіб отримання - пресовані і тритураційні таблетки.

За способом введення в організм - пероральні, вагінальні, ректальні, імплантації таблетки.

За біофармацевтичними і фармакокінетичними властивостями - прості або з модифікованим вивільненням.

По готовності до використання - готові форми, напівпродукти для подальшого застосування.

З зазначенням кінцевої лікарської форми, що отримується з таблетки - таблетки для приготування розчинів, крапель, суспензій.

По наявності оболонки - таблетки без оболонки, таблетки, покриті оболонкою. [32]

1.2 Технологічний процес виготовлення таблеток.

При виготовленні таблеток як правило застосовуються 2 основні методи обробки початкових речовин :

- пряме пресування - власне, пресування порошків без попередньої обробки;
- гранулювання - цілеспрямоване укрупнення часток початкових речовин для надання їм необхідних технологічних властивостей.

Гранулювання може бути сухим і вологим. Сухе гранулювання (компактування, брикетування), процес, в результаті якого, гранульовані речовини піддаються пресуванню, шляхом пропускання порошків через спеціальне устаткування, отримувані в результаті напівпродукти (брикети, пластинки) подрібнюються до гранул необхідного розміру. Перевагою такого методу є відсутність розчинника, що виключає стадію сушки. [32], [35]

З удосконаленням технологічного устаткування, що дозволяє якісніше контролювати процес і появи ряду нових допоміжних речовин [11], відзначається значне збільшення застосування цього методу для отримання готових лікарських форм, оскільки він може бути застосований до численних завдань - пресування неорганічних матеріалів і рослинних екстрактів, для отримання «звичайних» таблеток і таблеток з модифікованим вивільненням, а також, що актуально нині, може бути застосований для поліпшення розчинення активних фармацевтичних субстанцій. [12].]

Вологе гранулювання полягає в зволоженні початкових порошків за допомогою зволожувача (зволожувач як правило, складається з дозволеного до застосування у фармацевтичній промисловості розчинника, який часто включає спеціальні єднальні речовини), що призводить до укрупнення початкових часток, які потім піддають сушці і подрібненню до необхідного розміру гранул. Сам процес вологої грануляції у свою чергу можна розділити по апаратурному оформленню

процесу як волога грануляція у високошвидкісному міксері або в псевдозрідженному (киплячому шарі). [11] [32].

Найбільш оптимальним вважається пряме пресування, оскільки такий процес дозволяє скоротити число стадій в порівнянні з іншими методами, що призводить до заощадження часу, ресурсів, площ, займаних устаткуванням. Також такі таблетки характеризуються, як правило, вищою терапевтичною активністю, оскільки при розпаданні утворюються частки, по своїх розмірах близькі до початкових речовин. Проте застосування прямого пресування обмежене зважаючи на те що велика частина початкових порошків, вживаних в таблетуванні, не пристосована для прямого пресування, це може бути виправлено з появою сучасних допоміжних речовин, які покращують технологічні характеристики таблетованої суміші.

Також останніми роками все частіше знаходить застосування метод екструзії розплаву, який дозволяє добитися як поліпшення технологічних параметрів оброблюваних матеріалів, так і нерідко дозволяє добитися поліпшення біодоступності активних фармацевтичних субстанцій (АФС), у тому числі і відносно АФС II класу по біофармацевтичній класифікації, до яких також відноситься і глібенкламід.

Широке застосування цей метод знайшов в технології модифікованого вивільнення, оскільки у багатьох випадках дозволяє досягти результатів, які не вдається отримати за допомогою інших методів.

Одним з альтернативних методів є технологія мікрокапсулювання полімером, здатним набрякати, і уповільнювати вивільнення активної субстанції з мікрокапсули, - один із способів створення пролонгованих форм. В якості матеріалу оболонки можуть використовуватися будь-які дозволені до застосування у фармацевтиці.

Набирають популярність методи, як одні з сучасних і перспективних, із застосуванням нанотехнологій, це дозволяє добитися зменшення побічних ефектів і токсичності, але на даний момент, не до кінця зрозумілий вплив самих наночас-

ток на органи і клітини, що є обмеженням подібних методів і вимагає ретельнішого вивчення для забезпечення безпеки такого лікарського засобу.

Будь-який з вище перелічених методів може бути застосований в розробці лікарських форм пролонгованої дії, залежно від завдань і властивостей активної фармацевтичної субстанції і вживаних допоміжних речовин. Проте, незважаючи на усю різноманітність, пріоритетним часто залишається пряме пресування, яке дозволяє скоротити кількість стадій процесу і заощадити значну кількість ресурсів. Тому якщо немає спеціальних вказівок до використання певного методу з точки зору технологічних або фармакологічних характеристик готової продукції то пріоритетним як правило являється спосіб прямого пресування.

1.3 Класифікація готових лікарських форм з модифікованим вивільненням.

Розробка нових лікарських засобів (ЛЗ) є пріоритетним напрямком сучасної фармацевтичної технології у всьому світі. Перспективними, з погляду терапевтичної дії, є ЛЗ з модифікованим вивільненням, що характеризуються змінами механізму та виду вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з лікарської форми (ЛФ), шляху введення препарату. Основними методами модифікації вивільнення та доставки АФІ з ЛФ є фізичні, хімічні та технологічні.

Фізичний метод передбачає використання речовин, які змінюють розчинність, всмоктування, розподіл або елімінацію АФІ, застосування певних фізичних явищ і чинників, зокрема, осмосу, дифузії, ультразвуку тощо. Утворення комплексів, солей, заміна або додавання певних аналітико-функціональних груп у молекулах АФІ, кон'югація з речовиною носієм належать до хімічних методів модифікації вивільнення АФІ. Технологічний спосіб впливу на кінетику вивільнення полягає у виробництві нанорозмірних готових ЛФ [1]. ЛЗ із контрольованим вивільненням АФІ не поступаються за терапевтичною ефективністю традиційним засобам та мають ряд переваг, зокрема, є більш ефективними при лікуванні хронічних захворювань, характеризуються підвищеною біодоступністю та забезпечують можливість встановлення відповідної концентрації активної речовини в плазмі крові та керування режимом доставки АФІ, внаслідок

чого зменшується кількість прийомів ЛФ й знижується частота виникнення побічних реакцій [1–5]. ЛЗ з модифікованим вивільненням АФІ класифікуються за технологією, механізмом та кінетикою вивільнення, видом носія та терапевтичним ефектом. Відповідно до технологічного критерію поділу, ЛЗ з модифікованим вивільненням поділяються на 3 типи:

- монолітні (матриксні) системи;
- резервуарні (мембранні) системи;
- осмотичні (насосні) системи

Створення високоефективних лікарських препаратів і зниження до мінімуму їх можливої небажаної дії на організм є головною задачею біофармації як експериментально-теоретичної основи фармацевтичної технології. Враховуючи фізико-хімічні властивості лікарських і допоміжних речовин, вид лікарської форми і технологічні прийоми, можна контролювати швидкість і ступінь всмоктування діючої речовини, її розподіл в тканинах і виведення, тобто досягати пролонгації рівня терапевтичних концентрацій в крові, оптимальної біодоступності, а отже, і ефективності препарату. Пролонгація як біофармацевтичний прийом визнана в світовій фармації і є надійним способом підвищення ефективності і безпеки фармакотерапії для препаратів, які вже існують і широко використовуються в медицині. Одночасно вибір оптимальної лікарської форми і використання раціонального способу введення ліків в організм хворого найчастіше також визначає клінічну ефективність лікування. Препарати з пролонгованим вивільненням призначаються для досягнення наступних цілей: 1. Швидкого досягнення в організмі терапевтичної концентрації лікарської речовини і підтримки її протягом тривалого часу (не менше 8 – 12 год.), що неможливо при введенні ліків у звичайній формі; 2. Скорочення числа прийомів ліків до 1-2 разів протягом доби; 3. Скорочення загальної кількості лікарської речовини, необхідної для досягнення терапевтичного ефекту шляхом більш повного і раціонального її використання; 4. Зниження побічних ефектів і небажаних проявів на слизові;

5. Економії часу обслуговуючого персоналу шляхом заміни багаторазових прийомів одним щоденним, що має практичне значення для лікування хворих в

умовах стаціонару і т.д. Виділяють три основні способи пролонгації дії лікарських засобів: хімічний, фізіологічний та технологічний. Хімічний передбачає введення в організм модифікованої діючої речовини в порівнянні з вихідною. Фізіологічний спосіб пролонгації досягається за допомогою використання рецептур, складених з діючої речовини і препаратів, які уповільнюють всмоктування, інактивацію і виведення активної речовини з організму або сенсibiliзують біологічні структури-мішені. Технологічні способи пролонгації базуються на оптимальному підборі складових речовин для розробки лікарського препарату, використанні спеціальних технологічних прийомів та операцій на сучасному промисловому устаткуванні. Для створення сучасних препаратів з модифікованим вивільненням субстанції використовуються різноманітні технологічні прийоми, які дозволяють подовжити вивільнення діючої речовини впродовж проходження ЛП через відділи ШКТ. В даний час на закордонному ринку лікарських препаратів є широкий набір різноманітних видів твердих лікарських форм тривалої дії, починаючи з більш простих таблеток, капсул і драже до більш складних - терапевтичних систем з саморегуляцією, які здійснюють точно запрограмоване вивільнення лікарської речовини. Сучасна історія твердих лікарських форм з модифікованим вивільненням почалася у 1971 р., коли у лікувальну практику була впроваджена терапевтична система «ОРОС» або лікарський препарат, що містить лікарську речовину (або суміш речовин), яка виділяється безупинно з заздалегідь установленною постійною швидкістю у визначеному місці протягом тривалого часу. Не зважаючи на різноманітність форм з модифікованим вивільненням все – одно найбільш розповсюдженими є таблетки і капсули завдяки простоті і економічності технологічного процесу. Існує величезна кількість технологічних прийомів їх одержання, але в основі лежать нанесення оболонок, утворення матриць-носіїв та комбінації обох прийомів. Процес нанесення оболонок здійснюють різними способами. Підбір оптимального складу суміші для покриття дозволяє модифікувати вивільнення субстанції. Для нанесення оболонки можливе використання фосфоліпідних, хітозанових, целюлозних покриттів. Широкого використання набули плівкові покриття на основі поліакрилатів. Метакрилові смоли випускаються ні-

мецькою фірмою Rohm Pharma під торговою маркою Eudragit. В залежності від будови радикалів вони мають різноманітні властивості. Останнім часом ринок кишково розчинних плівкових покриттів поповнився продуктами фірми Colorcon: акрилатами на основі водної дисперсії під торговою назвою Acryl-EZE, полівінілацетилфталатами – Sureteric і Opadry, водною дисперсією етилцелюлози Surelease.

Нанесення покриття дозволяє одержати не тільки таблетки в оболонці, але й застосовувати різноманітні технологічні прийоми одержання твердих дозованих форм з модифікованим вивільненням. Наприклад, гранули і мікрокапсули з подальшим пресуванням у таблетки або заключенням у капсули, одержання змішаних таблеток, які складаються з мікрогранул з покриттям та порошкової частини композиції. За допомогою одержання багатошарових таблеток також можна домогтися пролонгації дії лікарської речовини. Очевидно, що спочатку надасть дію доза речовини, поміщена в оболонці, а потім (припустимо, через 3 год) почне проявляти дію доза тієї ж лікарської речовини, що розміщена в середині таблетки. Якщо в шарах таблетки будуть перебувати різні лікарські речовини, то дія їх проявиться диференційовано, послідовно, в порядку розчинення шарів. За механізмом вивільнення пролонговані препарати можна розділити на групи: препарати з періодичним вивільненням ДР з ЛФ; препарати з постійним вивільненням ДР з ЛФ. В першому випадку відбувається вивільнення діючої речовини в дві стадії. Через це такі пролонговані препарати називають препаратами повторної дії. В них одна доза відокремлена від іншої. Методи розділення можуть бути різними: нанесення плівки, двохшарове пресування, дражування. Препарати з постійним часом вивільнення більш ефективні, оскільки забезпечують постійну, близьку до терапевтичної, концентрацію ДР в організмі. Для цього використовується другий з найбільш розповсюджених та простих способів пролонгації - одержання матриць. В матричних системах допоміжні речовини утворюють сітчасту структуру (матрицю), в якій рівномірно розподілена лікарська речовина. Матриця може повільно розчинятися в ШКТ або виводитися з організму незмінною у вигляді пористої маси, пори якої заповнені рідиною. Вона є бар'єром, що обме-

жує контакт лікарської речовини з рідинами організму і контролює її вивільнення. Одержують матричні лікарські форми як методом прямого пресування, так і за допомогою грануляції. В залежності від природи допоміжних речовин розрізняють гідрофільні, гідрофобні, інертні і неорганічні матриці. Гідрофобні (ліпідні) матриці одержують з натуральних восків, наприклад, з карнаубського воску, синтетичних моно-, ди- і тригліцеридів- ефірів міристинової, пальмітинової і стеаринової кислот, гідрованих рослинних олій, вищих жирних спиртів. Інертні матриці складаються з нерозчинних полімерів, таких як полівінілхлорид, поліетилен, амінатрійполіетилен, сополімерів вінілацетату і вінілхлориду, етилцелюлози, мікрористалічної целюлози та ін. Часто використовуються комбіновані матрицеутворювачі. Наприклад, сополімери акацієвої камеді з акриламідом, альгінатів з еудрагітами, комплекси полі- або поліметакрилової кислоти з полі етиленгліколем та інші.

Для приготування гідрофільних матриць застосовують набухаючі полімери (гідроколоїди): похідні целюлози – гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксиетилметилцелюлозу, альгінову кислоту і її солі, наприклад, натрію альгінат; хитозан; агар-агар; полівінілпіролідон; полімери акрилової кислоти, ксантанову камедь та інші. Гідрофільні носії виготовляються з речовин, що розбухають у воді і утворюють гідрогелі, які внаслідок високої в'язкості затримують дифузію розчиненої лікарської речовини. Вивільнення ДР з гідрофільної матричної системи на основі гідроколоїда включає стадію змочування полімерного носія, його гідратацію, утворення геля, набухання та розчинення. В той же час, інші складові лікарської форми також будуть змочуватися, розчинятися та дифундувати з матриці у навколишнє середовище. Спосіб вивільнення ДР залежить від її природи та властивостей. Якщо ДР розчиняється у воді, вивільнення відбувається шляхом дифузії через утворений полімером гель. У разі використання нерозчинної у воді субстанції – шляхом ерозії. Одним з видів гідрогелів є полімер під торговою маркою Carborol, що є високомолекулярною сполукою на основі мономерів акрилової кислоти з високою молекулярною масою зі зшитими лінійними ланцюгами. В якості носіїв для пролонгування форм все активніше

використовуються альгірати, що отримують з бурої морської водорості ламінарії. Це природні полісахариди, молекули яких побудовані із залишків β -D-мануронової (I) і α -L-гулурунової (II) кислот. Серед різноманіття продуктів альгіратів для формування матриць використовують продукт KELTONE® HVCR. Швидкість вивільнення ДР залежить від кількості та типу полімеру. Для захисту від негайного вивільнення необхідна достатня кількість полімеру для утворення гелевого бар'єру. Оскільки матричні таблетки на основі гідрогелів адсорбують воду та набухають, зовнішні шари полімеру зменшуються з часом. Самий зовнішній шар послаблюється оскільки окремі ланцюги можуть бути розірвані та відокремлені від матриці у середовище.

Вивільнення з лікарських форм, для яких характеристики вивільнення діючої речовини (а саме часові рамки і/або місце) вибрані таким чином, щоб досягти терапевтичних цілей або зручності застосування. Ці цілі не можуть бути досягнуті при використанні лікарських форм з негайним вивільненням, таких як розчин або лікарська форма з негайним вивільненням. До твердих лікарських форм для орального застосування з модифікованим вивільненням належать лікарські препарати як з відстроченим, так і з пролонгованим вивільненням.

«Модифіковане вивільнення» досить широке поняття і може бути розділено на декілька категорій.

Відкладене вивільнення, яке може не бути пролонгованим, в якості прикладу може бути приведене кишковорозчинне покриття, яке лише перешкоджає вивільненню активної речовини в шлунок зрушуючи початок вивільнення на деякий час.

Модифіковане вивільнення, включає контрольоване або безпосередньо пролонговане (тривале в часі) вивільнення. В даному випадку за допомогою допоміжних речовин здійснюється уповільнення вивільнення активної фармацевтичної субстанції з лікарської форми при попаданні в шлунок і проходженні шлунково-кишкового тракту.

Однією з переваг пролонгованої лікарської форми є більше впорядкований прийом лікарського засобу і зниження частоти прийому, що особливо важливо

для контролю глікемії, оскільки правильний і регулярний прийом цукрознижувальних лікарських препаратів є одним з найважливіших чинників для успішної терапії цукрового діабету II типу.

1.4 Матричні таблетки з пролонгованим вивільненням. Технологічні характеристики таблетування.

Перші лікарські засоби з модифікованим вивільненням уперше з'явилися в 50-х роках XX століття, які називалися спансули. Вони були розроблені для спрощення прийому і пролонгації ефекту. З появою технології Вюрстера, з'явилася можливість наносити полімерну плівку на гранули для модифікування вивільнення активних фармацевтичних субстанцій. Ця технологія з успіхом застосовується і нині. Хоча більшість методів модифікування вивільнення були запропоновані ще в 60-х роках, до 70-х років вони не використовувалися повною мірою. Початок комп'ютерної ери, розробка комп'ютерних методів скринінгу, програмного забезпечення і комбінаторної хімії прискорили процес впровадження цих методів в практику розробки лікарських засобів.

Нині, пролонговані лікарські форми займають велику нішу на ринку таблетованих лікарських препаратів. На даний момент така форма лікарського засобу не лише актуальна, але і як і раніше активно розвивається. Про це говорить хоч би той факт, що для багатьох препаратів пролонгована форма стала продовженням і удосконаленням розробленого спочатку препарату з негайним вивільненням. Зокрема, для більшості пероральних цукрознижувальних препаратів на фармацевтичному ринку є пролонговані лікарські форми: для метформіна, гліклазида, гліцизида, глімепірида.

А також їх комбінованих препаратів: метформіна і глібенкламіда, метформіна і глімепірида. При цьому в цих лікарських препаратах глібенкламід і глімепірид мають негайне вивільнення, а метформін – є пролонгованим.

Переваги пролонгованої лікарської форми частенько очевидні: більше впорядкований прийом ліків, зменшення кількості прийомів в день і відповідно менший ризик пропустити час прийому (у тих випадках, коли це важливо), зме-

ншений ризик, пов'язаний з побічними ефектами, більше рівномірну і тривалу дію ліків.

Пролонговані лікарські форми в основному представлені матричними таблетками, багаточастинковими системами, імплантами і офтальмологічними продуктами. Таблетки, як найпоширеніша лікарська форма, переважає і в модифікованому вивільненні, оскільки має такі ж переваги, як і таблетки з негайним вивільненням в порівнянні з іншими лікарськими формами.

Для отримання таблеток пролонгованої дії компоненти лікарського засобу повинні задовольняти тим же умовам, що застосовуються до таблеток з негайним вивільненням. Початкові компоненти повинні мати необхідну сипучість, пресуємість і не проявляти схильності до розшарування, тобто близькою щільністю, розміром і формою кристала. Технологічні прийоми, доступні для отримання таблеток пролонгованої дії дозволяють забезпечити необхідні параметри таблетованої суміші.

Сипучість (плинність) - основна умова заповнення матричного простору, визначає рівномірність вступу таблетованої маси в достатній кількості в зону пресування під силою власного тяжіння. На плинність неуцільнених порошків впливають численні чинники що характеризують сипкий матеріал: розмір, форма і насипна щільність часток, коефіцієнти міжчасткового і зовнішнього тертя, вологість.

Нині існують спеціальні прилади, які використовуються для виміру сипучості порошків.

Розмір і форма часток - фракційний склад. Характеризують, у тому числі і можливість (схильність) таблетованої маси розшаруванню і нерівномірності дозування і відповідно, неоднорідності результатів. У разі незадовільних характеристик таблетованої маси по цьому показнику і неможливості використання прямого пресування, можлива обробка початкових речовин за допомогою грануляції (вологою або сухою) а також використання процесу екструзії. Знання фракційного складу дозволяє підібрати умови таблетування. [5],

Пресуємість - здатність часток до взаємного тяжіння і зчеплення (когезії) під тиском, з утворенням міцних структурованих систем. Від міри прояву цієї здатності залежить міцність таблетки після зняття тиску. Пресуємість може бути оцінена по міцності таблеток на стискування і виражена в абсолютних величинах, більшість сучасних приладів за умовчанням використовують як одиницю виміри - Ньютон (Н).

Сучасні допоміжні речовини відрізняються великою різноманітністю: багато компаній, що випускають допоміжні речовини, мають широку лінійку продуктів під різні завдання і вимоги. Так на фармацевтичному ринку є велика кількість різних модифікацій допоміжних речовин (наповнювачів), таких як: цукор молочний (лактоза), крохмаль (картопляний, кукурудзяний), мікрокристалічна целюлоза, кальцію гідрофосфат, кальцію карбонат, сорбітол, манітол і інші допоміжні речовини, що розрізняються, як правило, різним змістом води, гідрата і безводими формами, а також формою кристалів і розміром часток, які, визначають такі важливі показники, як сипучість і пресуємість і однорідність таблетованої суміші

1.5 Допоміжні речовини, вживані для пролонгації дії

При виробництві матричних таблеток пролонгованої дії, найчастіше використовується спосіб прямого пресування, зважаючи на технологічні особливості, використовувані для пролонгації допоміжних речовин, висока молекулярна маса яких утрудняє використання методу вологої грануляції.

Асортимент допоміжних речовин (ДР) для матричних таблеток також дуже широкий, в якості ДР можуть використовуватися будь-які речовини, дозволені у фармацевтиці, якщо їх властивості забезпечують необхідний результат як для досягнення пролонгуючого ефекту, так і забезпечують прийнятні технологічні характеристики.

Як пролонгуючі агенти можуть бути використані: сополімер вінілпіролідону і вінілацетата (колі дон SR), поліетиленоксиди з високою (більше 100000) молекулярною вагою, похідні крохмалю (натрію крохмаль гліколят, тип "С"), різні фармацевтичні смоли і пластики, гідроколоїд (альгінова кислота і її солі -

альгинати, каррагінан, хітозан, гіалуронова кислота), полівініловий спирт, акрилові полімери (Еудрагіт, Карбомер), похідні целюлози (МЦ - метилцелюлоза, ГПМЦ - гідроксипропілметилцелюлоза, ЕЦ - етилцелюлоза, МГЕЦ - Метилгідроксиетилцелюлоза, ГПЦ - гідроксипропілцелюлоза, ГЕЦ - гідроксиетилцелюлоза).

Використовувані полімери можна умовно розділити на 2 групи - що набрякають і не набрякають. Полімери, що не набрякають, як правило, є нерозчинними (етилцелюлоза, колідон SR), їх принцип дії полягає в створенні матриці, яка регулює вивільнення активної субстанції з необхідною швидкістю за рахунок ерозії поверхні. [7]

Велику групу полімерів для пролонгації складають полімери, що набрякають, наприклад, ефіри целюлози : ГПЦ, МЦ, МГЕЦ, ГПМЦ, ГЕЦ. Швидкість вивільнення з таких матриць регулюється мірою і швидкістю набрякання пролонгуючого полімеру, які у свою чергу залежать від молекулярної маси і гідрофільних властивостей використовуваного полімеру. Оскільки для різних полімерів швидкість і міра набрякання різна, регулювати швидкість вивільнення з матриці можна не лише за допомогою інших допоміжних речовин і кількості пролонгатора, але також і правильним підбором типу пролонгуючого полімеру.

1.6 Цукровий діабет: ідентифікація і сучасні підходи до лікування

Цукровий діабет (ЦД) - складне системне захворювання, з комплексом гормонально-метаболічних (обмінних) змін, які зрештою можуть привести до пізнім діабетичним ускладненням: розвитку інфаркту міокарду, інсульту, важким поразкам судин сітківки ока, кінцівок, бруньок і інших систем.

ЦД – хронічне захворювання, яке передбачає позиттєве медичне спостереження і навчання хворих методам самоконтролю з метою запобігання гострих ускладнень і зменшення ризику виникнення хронічних ускладнень. Медична допомога хворим на ЦД є комплексною і, крім глікемічного контролю, потребує здійснення багатьох заходів. Сьогодні в арсеналі лікарів – значне число засобів, які дають можливість поліпшити якість життя хворих. Стандарти Американської діабетичної асоціації (АДА) випущені з метою ознайомлення лікарів, хворих, до-

слідників та інших зацікавлених осіб зі складовими медичної допомоги хворим на ЦД, метою лікування, завданнями для поліпшення якості цієї допомоги. Рекомендації включають скринінг, питання діагностики і лікування ЦД. Критерії, розроблені АДА, дали змогу оцінити їхню доказову базу. Так, рівень доказовості А передбачає проведення багатоцентрових рандомізованих досліджень, отримання даних метааналізів; рівень доказовості В – дані проспективних когортних досліджень; рівень доказовості С – дані спостережувальних досліджень з високим ризиком помилок; рівень доказовості Е – клінічний досвід або дані консенсусу.

Класифікація ЦД. Нагадаємо, що 1997 р. АДА запропонувала нові критерії діагностики та класифікації, модифіковані 2003 р., де було включено поняття порушеного рівня глюкози натще.

Класифікація ЦД містить 4 клінічні класи:

1. Тип 1 – виникає внаслідок руйнування β -клітин підшлункової залози і зазвичай призводить до абсолютної інсулінової недостатності.
2. Тип 2 – виникає внаслідок прогресуючого дефекту секреції інсуліну на основі інсулінорезистентності.
3. Інші специфічні типи ЦД, зумовлені різними причинами (генетичними дефектами функції β -клітин, дією інсуліну, екзокринної патології підшлункової залози тощо).
4. Гестаційний ЦД (діагностований під час вагітності).

В окремих хворих неможливо чітко відрізнити 1-й тип від 2-го, оскільки клінічні прояви цієї патології досить різноманітні при обох типах ЦД. Описані випадки кетоацидозу у хворих на ЦД 2-го типу. При ЦД 1-го типу іноді спостерігається пізній початок і повільне (але неухильне) прогресування хвороби, незважаючи на аутоімунний генез. У таких випадках необхідний певний час для правильного визначення типу ЦД.

Для діагностики діабету в дітей і дорослих (чоловіків і невагітних жінок) рекомендується визначення рівня глюкози плазми натще (ПГН) (рівень доказовості Е). Сьогодні не рекомендується визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) для діагностики ЦД (рівень доказовості Е).

Цукровий діабет (ЦД) — це група метаболічних захворювань, що характеризуються хронічною гіперглікемією, зумовленою дефектом секреції інсуліну або його дії, або ж їх поєднанням, що супроводжуються ушкодженням всіх видів обміну речовин, ураженням серцево-судинної, нервової систем, а також різних органів, особливо нирок та очей [1]. Специфічним обов'язковим проявом захворювання є порушення вуглеводного обміну з прогресуючим зростанням рівня глюкози в крові та виділенням її з сечею. Цукровий діабет — руйнівна хвороба, що досягла епідемічних масштабів [2]. За даними ВООЗ, кожна 11-та людина на планеті має ЦД. У розвинених країнах на діабет хворіють 5–8 % населення. Так, у США страждають від діабету понад 29 мільйонів людей; підраховано, що до 2050 року кожен третій мешканець цієї країни матиме ЦД. Принаймні 50 % хворих на ЦД піддаються операції протягом життя [3]. Прийнято виділяти два основних типи цукрового діабету: — ЦД 1-го типу — це автоімунне захворювання, для якого властиве руйнування β -клітин підшлункової залози з подальшим розвитком абсолютної недостатності інсуліну. На ЦД 1-го типу частіше хворіють діти і люди молодого віку [4]. Вони становлять близько 12–15 % всіх хворих на ЦД.

ЦД 2-го типу є найпоширенішою формою ЦД (80–85 % хворих), яка спостерігається переважно в осіб старших вікових груп і розвивається поступово через прогресуючу втрату секреції інсуліну β -клітин, часто на тлі резистентності до інсуліну [5]. Для цього типу діабету характерною є резистентність до інсуліну з відносною інсуліновою недостатністю. За тяжкістю перебігу ЦД поділяється на легкий, середньої тяжкості та тяжкий. До діабету легкого ступеня належить ЦД, компенсація якого (нормоглікемія та аглюкозурія) досягається тільки дієтою. При ЦД середньої тяжкості компенсація вуглеводного обміну досягається інсулінотерапією або застосуванням пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦП). Тяжким вважають перебіг ЦД, який супроводжується пізніми судинними ускладненнями [6]. Стан вуглеводного обміну при ЦД характеризується компенсацією, субкомпенсацією та декомпенсацією. Компенсація — це такий перебіг ЦД, при якому під впливом лікування досягнуто нормоглікемію та аглюкозурію.

Субкомпенсація супроводжується помірною гіперглікемією (вміст глюкози в плазмі крові не більше 13,9 ммоль/л), глюкозурією, що не перевищує 50 г на добу, кетонурія при цьому відсутня. При декомпенсації рівень глікемії перевищує 13,9 ммоль/л, а з сечею виділяється понад 50 г глюкози на добу за наявності кетонурії різного ступеня вираженості [1]. Клінічна картина Гіперглікемія та глюкозурія є кардинальними симптомами ЦД. Рівень глюкози в крові у здорових людей коливається в межах 3,5–5,5 ммоль/л натще, а після їжі глікемія не повинна перевищувати 7,8 ммоль/л [5]. Високий рівень глікемії призводить до глікозування білків організму, порушення обміну глікозаміногліканів, їх дефіциту в базальних мембранах капілярів. Руйнується структура судинної стінки, потовщується базальна мембрана капіляра, виникають розлади мікроциркуляції, розвивається тканинна гіпоксія, порушується функція органів. Діабетична мікроангіопатія, порушення реології крові та коагуляції призводять до розвитку хронічної гіпоксії тканин [7]. Будь-яка стресова реакція пов'язана з підвищенням рівня активності контрінсулярних гормонів та зниженням секреції інсуліну. У пацієнтів із ЦД це викликає ліполіз, глюконеогенез та глікогеноліз — тобто підвищується утворення глюкози та знижується її утилізація. Таким чином, у пацієнтів з діабетом внаслідок комбінації дефіциту інсуліну з високим рівнем контрінсулярних гормонів може виникнути тяжка гіперглікемія, ліполіз з підвищеним кетогенезом і розвитком діабетичного кетоацидозу, що, в свою чергу, призводять до гіперосмолярності, дегідратації, електролітних розладів і гіповолемії [8]. Діагностика явного (маніфестного) ЦД зазвичай не викликає утруднень. Пацієнти висловлюють характерні скарги на сухість у роті, підвищений апетит (поліфагію), надмірне вживання рідини, спричинене спрагою (полідипсію), поліурію, особливо в нічний час (ніктурію), схуднення різного ступеня вираженості, сонливість, загальну слабкість, різке зниження працездатності, зниження лібідо та потенції, схильність до інфекції (фурункульоз, пародонтит) та грибкових захворювань (у деяких жінок відзначається свербіж у ділянці зовнішніх статевих органів, у чоловіків — баланіт). У більшості хворих на ЦД наявна класична тріада: поліурія, полідипсія та поліфагія [9]. Гіперглікемія зумовлена зниженням утилізації глюкози внаслі-

док недостатньої секреції інсуліну або зниженням ефективності біологічної дії інсуліну в тканинах-мішенях. Гіперглікемія, в свою чергу, призводить до глюкозурії. Відомо, що повна реабсорбція глюкози в канальцях нирок відбувається при рівні глюкози в крові, що не перевищує 8,88 ммоль/л [8]. Перевищення цієї концентрації спричинює виділення глюкози з сечею. Поліурія, що іноді досягає 8–9 л за добу (частіше не перевищує 3–4 л), є наслідком осмотичного діурезу. Полідипсія — це компенсаторна реакція організму, спрямована на відновлення водного балансу. Поліфагія — також своєрідна компенсаторна реакція, що дозволяє, якоюсь мірою, збільшити надходження енергетичних субстратів у організм та нівелювати їх втрату через глюкозурію. Дегідратація призводить до сухості слизових оболонок та шкіри, зниження її тургору. Сухість у роті та сильна спрага пов'язані, з одного боку, зі зневодненням організму, а з іншого — з підвищенням концентрації в крові глюкози, сечовини, натрію. При ЦД спостерігається також пригнічення функції слинних залоз [9]. Поряд із гіперглікемією при ЦД спостерігаються й інші обмінні порушення: гіперліпідемія, гіперкетонемія, гіперлактацидемія. Гіперліпідемія обумовлена підвищеним ліполізом під впливом контрінсулінових гормонів (катехоламіни, глюкагон, соматотропний гормон та інші) та проявляється збільшенням вмісту холестерину, фосфоліпідів, неестерифікованих жирних кислот, тригліцеридів та ліпопротеїдів. Кетонемія (кетоз) виникає на фоні нестачі інсуліну при накопиченні кетонових тіл — продуктів метаболізму ліпідів: β -оксимасляної кислоти, ацетооцтової кислоти та ацетону. Наявність кетонових тіл у сечі свідчить про декомпенсацію ЦД та диктує необхідність зміни програми лікування, зокрема інсулінотерапії. Слід відзначити, що кетонурія може зустрічатися і при інших патологічних станах — голодуванні, дієті з високим вмістом жирів, алкогольному кетоацидозі та інфекційних захворюваннях, що мають перебіг з лихоманкою. Гіперлактацидемія пов'язана з надмірним надходженням лактату зі скелетних м'язів, нирок, легень, що призводить до зміни співвідношення «піруват/ лактат». Печінка не здатна утилізувати (перетворювати в глікоген) таку підвищену кількість лактату, що й сприяє збільшенню його рівня в крові. Це порушення метаболізму у хворих на ЦД трапляється рідко, напри-

клад, при використанні препаратів з групи бігуанідів [9]. Протеїнурія виникає тоді, коли за добу через нирки виділяється понад 300 мг альбуміну. Слід зазначити, що у практично здорових осіб нирки екскретують незначну кількість білка — менше 30 мг/добу. Збільшення екскреції альбуміну від 30 до 300 мг/добу призводить до мікроальбумінурії, що свідчить про початкову форму діабетичної хвороби нирок. Подальше збільшення екскреції білка (протеїнурія) викликає прогресування діабетичної нефропатії з розвитком хронічної недостатності нирок [10].

Діабетична нейропатія Діабетична нейропатія (ДНП) — це ураження нервової системи у хворих на ЦД. Неврологічні порушення, зумовлені ЦД, дуже різноманітні. При цьому захворюванні в патологічний процес залучаються всі відділи центральної, периферичної та автономної нервової системи. У хворого виявляють ознаки ураження черепних та спинномозкових нервів та їх корінців, нервових сплетень, вегетативних утворень, речовини головного та спинного мозку [11]. Поширеність цих процесів різна і залежить від багатьох факторів: в одних випадках уражуються лише певні відділи нервової системи, в інших розвивається її тотальне ураження. Ці фактори обумовлюють різноманіття симптомів та вогнищевих знаків, які виявляються при ЦД. ДНП — гетерогенний за проявами (і, ймовірно, за своєю природою) стан. Причини тієї чи іншої форми її в окремих груп пацієнтів незрозумілі. Остаточно не з'ясовано, окремі це форми нейропатії (що більш імовірно) чи фази її розвитку. У сучасній клінічній практиці прийнято виокремлювати периферичну нейропатію, нейропатію черепних нервів та нейропатію вегетативної нервової системи. В одного й того самого хворого ці варіанти можуть співіснувати [12]. Через практично 100% поширеність у хворих на ЦД та можливий вплив на перебіг анестезії найбільше значення для анестезіолога у плані проведення анестезії та укладання плану передопераційної підготовки має автономна (вегетативна) діабетична нейропатія.

Висновки до розділу 1

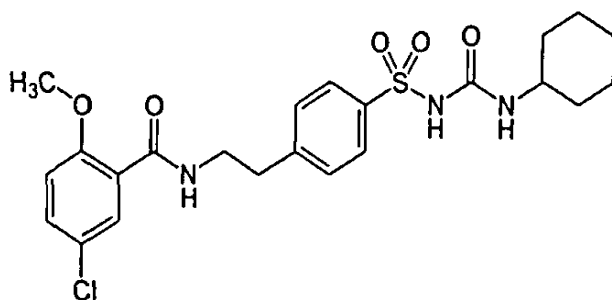
Проаналізувавши ринок цукрознижуючих препаратів можна визнати, що розроблювана тема являється актуальною.

РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

Для дослідження, в якості активної субстанції, використовувався глібенкламід, виробництва Ultratech Limited, Індія.

Міжнародна непатентована назва - глібенкламід



C₂₃H₂₈ClN₃O₅S

Рисунок 2. 1 - Структурна формула глібенкламіду

Молярна маса 494,004 г/міль

Глібенкламід є дрібнокристалічним порошком білого кольору (чи білого з кремуватим віддтінком), практично нерозчинним у воді, мало розчиним в спирті етиловому (96%).

Розчинність глібенкламіду, який являється слабкою кислотою, залежить від багатьох чинників, одними з найважливіших є рН і наявність у складі лікарського засобу, речовин, що покращують розчинність

При цьому довідкова розчинність глібенкламіда, приведена в різних джерелах, не відповідає реальній розчинності глібенкламіда при проведенні тесту розчинення.

По біофармацевтичній класифікації (BCS) глібенкламід відноситься до II класу, має малу розчинність і високу проникність.

2.2. Методи дослідження

Механохімічна обробка субстанції глібенкламіда з високомолекулярним полімером.

Субстанція глібенкламіда є дрібнокристалічним порошком з широким діапазоном розподілу розмірів часток, основна фракція 5-150 мкм

Активну субстанцію глібенкламіда змішували разом з тим, що пролонгує полімером - гідроксиетилцелюлозою (ГЕЦ). Розподіл розмірів часток контролювали за допомогою лазерного дифракційного аналізу.

Визначення якості таблеток починається з оцінки їхнього зовнішнього вигляду (органолептичних властивостей), на які впливають наступні чинники:

- умови пресування;
- адгезійні і когезійні властивості таблетуємої маси, її вологість;
- гранулометричний склад;
- поверхня і точність прес-інструмента;
- спосіб покриття та ін.

До фізичних показників якості відносяться геометричні (форма таблетки, геометричний вид поверхні, відношення товщини таблетки до її діаметра і т.д.) і власні фізичні показники (маса таблетки, відхилення від заданого розміру маси, показники тривкості, шпаристості, об'ємної щільності, а також показники зовнішнього вигляду - пофарбованість, плямистість, цілісність, наявність знаків або написів, відсутність металевих вмикань і т.д.).

До хімічних показників відносяться: розпад, розчинність і незмінність хімічного складу, активність лікарської речовини, термін гідності таблеток, їхня стабільність при зберіганні і т.д.

До бактеріологічних показників якості відносяться контамінація таблеток мікроорганізмами, спорами і бактеріями непатогенного характеру з утриманням не більш установленої кількості.

Контроль якості готових таблеток проводять відповідно до вимог фармакопейної статті «Таблетки», а також приватним фармакопейним статтям по наступних показниках:

- органолептичні властивості - ДФУ с. 527;
- розпадання - ДФУ, вип. 1, п.2.9.1;

- розчинення - ДФУ, вип. 1, п. 2.9.3;
- середня маса таблеток і відхилення в масі окремих таблеток - ДФУ с. 527;
- однорідність вмісту діючої речовини ДФУ, вип. 1, п. 2.9.6;
- однорідність маси - ДФУ, вип. 1, п. 2.9.5;
- визначення тальку, аеросилу - ДФУ с. 527;
- стираність ДФУ, вип. 1, п. 2.9.7;
- стійкість до роздавлювання ДФУ, вип. 1, п. 2.9.8.

Деякі додаткові вимоги до якості таблеток викладені в приватних аналітичних документах.

Кількісне визначення і однорідність дозування – визначення проводилося згідно з вимогами ДФУ 1.4.

Зовнішній вигляд, середню масу таблеток визначали за методикою ДФУ 1.2 (С. 335). Відхилення середньої маси таблетки від маси, зазначеної в розділі «Склад», не має перевищувати $\pm 5\%$, якщо немає інших зазначень в окремій статті. Визначення середньої маси таблетки проводять, як зазначено у статті. Таблетування грануляту здійснювали на таблетпресі «НТМ-2». Отримані таблетки оцінювали за стійкістю згідно з вимогами ДФУ 1.0 (С. 161) [7].

Визначення терміну придатності

Напрацьовані зразки таблеток глібепкламіда 5 мг зберігалися в природних умовах, впродовж 1 року, у банках їх темного скла, що відповідає упаковці оригінального препарату. Спостереження відносно визначення терміну придатності тривають.

РОЗДІЛ 3.

Обґрунтування вибору складу допоміжних речовин і технології отримання таблеток глібенкламіда 5 мг, пролонгованої дії

3.1 Комп'ютерне моделювання об'єкту дослідження

Для побудови дизайну експерименту і аналізу одержаних даних використовувалося програмне забезпечення Modde™, Umetrics (Швеція).

Для оптимізації дослідження дизайн був розділений на 4 етапи:

1. Оцінка впливу типу наповнювача і полімеру на вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ)
2. Перевірка впливу подрібнення АФІ на вивільнення з таблеток.
3. Підбір оптимального типу наповнювача, оцінка властивостей маси таблетки і параметрів таблетування, оцінка важливих показників таблеток (зовнішній вигляд, міцність, стираність, межа міцності, пористість).
4. Аналіз результатів і вибір оптимального складу таблеток.

Оцінка впливу типу наповнювача і полімеру на вивільнення АФІ

На цьому етапі, за допомогою програмного забезпечення Modde™ був складений план експерименту для визначення найбільш значущих параметрів, що впливають на вивільнення АФІ - типу наповнювача і полімеру. На цьому етапі для контролю був залишений найбільш важливий показник - розчинність, для того, щоб оцінити повноту вивільнення глібенкламіду з лікарської форми, що мало бути достатнім, щоб оцінити в першому наближенні, чи являється прийнятним той або інший склад. В таблиці 3.1 приведені склади всіх напрацьованих серій глібенкламід.

На першому етапі були заплановані послідовні експерименти (GL1 – GL12) з комбінацією варійованих параметром і триразовим повторенням (GL12 – GL14) центральної точки експерименту, для визначення сходження результатів.

Таблиця 3.1 Тестові(експериментальні) серії глібенкламід

	Експериментальні серії глібенкламід (склад, мг)											
	GL 1	GL 2	GL 3	GL 4	GL 5	GL 6	GL 7	GL 8	GL 9	GL1 0	GL1 1	GL1 2 - GL1 9
Глібенкламід	5											
Мікрокристаліч- на целюлоза	-			155			77,5			37,5		
Лактози моногі- драт	155			-			77,5			117,7		
ГПМЦ	-	75	37,5	-	75	37,5	-	75	37,5	-	75	37,5
ГЕЦ Natrosol250G Pharm	75	-	37,5	75	-	37,5	75	-	37,5	75	-	37,5
Коповидон Plasdone S - 630	10											
Кремнію діоксид	2,5											
Магнію стеарат	2,5											
Маса таблетки	250											

Усі експериментальні зразки контролювалися в 2 точках, початкове розчинення (1 година) і кінцевий результат (кількість вивільненого глібенкламід впродовж 24 годин). Результатом цього етапу був відбір найбільш перспективних комбінацій для подальших досліджень і доопрацювання, у разі потреби. За результатами цього етапу тільки одна комбінація - співвідношення полімерів (ГЕЦ - ГПМЦ 1:1) і наповнювачів - (розчинного - нерозчинного 3:1) дала необхідні значення в обох точках контролю. Серії 13 і 14 (GL13, GL14) є відтворенням центральної точки експерименту для підтвердження відтворюваності.

Серії 15-17 (GL 15- GL 17) напрацьовані для вибраного, найбільш ефективного складу для перевірки впливу помелу субстанції глібенкламід на профіль вивільнення. Серія 15 (GL 15) з неподрібненої субстанції. Серія 16 (GL16) з подрібненої субстанції. Серія 17 (GL 17) з субстанції глібенкламід подрібненої спільно з гідроксиетилцелюлозою (3 варіанти з різними марками мікрокристалічної целюлози МКЦ 101 (GL 7-1), МКЦ 102 (GL 7-2), МКЦ200 (GL 7-3).

Серії 18 і 19 (GL 18, GL 19) є відтворенням вибраної серії GL 17, (17-2 з МКЦ 102) для отримання результатів триразового відтворення остаточно вибраного складу лікарської форми глібенкламід 5 мг пролонгованої дії.

Результати серії експериментів з вказівкою варійованих параметрів і отриманих результатів представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 - Варійовані параметри і результати розчинення в контрольних точках в 14 експериментальних (тестових) серіях

№ експ.	ум. позн.	порядок	Полімер	Наповнювач	Розчинення 1 год, %	Розчинення 24 год, %
1	GL1	5	ГЕЦ	Розчинний	38,8	92,4
2	GL2	4	ГПМЦ	Розчинний	35	77
3	GL3	9	ГЕЦ:ГПМЦ (1:1)	Розчинний	36	91,7
4	GL4	13	ГЕЦ	нерозчинний	3,8	37,5
5	GL5	8	ГПМЦ	нерозчинний	6,7	41,4
6	GL6	14	ГЕЦ:ГПМЦ (1:1)	нерозчинний	6,5	36
7	GL7	3	ГЕЦ	Р:Н (1:1)	40	77
8	GL8	10	ГПМЦ	Р:Н (1:1)	22	688
9	GL9	1	ГЕЦ:ГПМЦ (1:1)	Р:Н (1:1)	29	70
10	GL10	7	ГЕЦ	Р:Н (3:1)	23,5	88
11	GL11	2	ГПМЦ	Р:Н (3:1)	13	77
12	GL12	6	ГЕЦ:ГПМЦ (1:1)	Р:Н (3:1)	7,7	85
13	GL13	12	ГЕЦ:ГПМЦ (1:1)	Р:Н (3:1)	10,6	90
14	GL14	11	ГЕЦ:ГПМЦ (1:1)	Р:Н (3:1)	7,5	84

Примітки до таблиці 3.2:

Р:Н - співвідношення розчинного (Р) і нерозчинного (Н) наповнювачів, в дужках вказано їх співвідношення один відносно одного, також і для співвідношення пролонгуючих полімерів.

В якості розчинного наповнювача використовувався лактози моногідрат, в якості нерозчинного - мікрокристалічна целюлоза. Порядок проведення експериментів привласнюється системою в довільному, випадковому порядку для більшої об'єктивності отриманих результатів і побудови в цілому адекватнішої моделі, мінімізуючи вплив експериментатора на набір експериментів.

Інтерпретація отриманих результатів

Для досягнення лінійного профілю вивільнення, вимогою до першої години було не більше 10% субстанції, що вивільнилася, при цьому впродовж 24 годин субстанція повинна була вивільнятися в кількості не менше 80%, що підтверджувало б можливість повного вивільнення субстанції глібенкламіда з цієї матриці.

На рисунку 3.2 приведена звітна діаграма основних показників моделі придатність, що характеризує її.

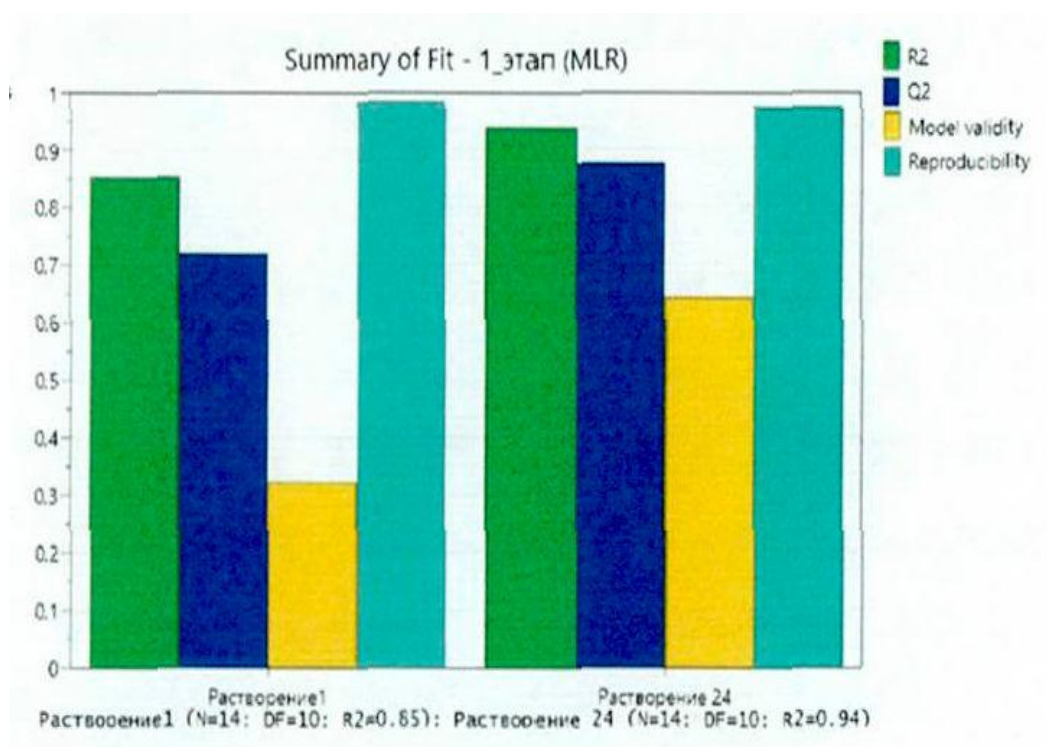


Рисунок 3.2 - Характеристики якості вибраної моделі

Як видно з одержаних результатів, заданому діапазону розчинення в точці 1 година відповідають зразки 5, 6, 11, 12 (також відтворений експеримент повторно експеримент 12 -зразки 13 і 14). При цьому в точці 24 години значенню не менше 80% відповідають 1, 3, 10 і 12 експериментів, а також 13 і 14 (повторів експерименту 12). Таким чином, обох точках заданим значенням відповідає тільки експеримент під номером 12 і його повторні відтворення (13 і 14).

Який і був, таким чином, вибраний для подальшого відробітку. R2 - % варіацій відгуку, з'ясованих за допомогою цієї моделі, R2 є мірою відповідності мо-

делі, іншими словами, наскільки добре вибрана модель відповідає експериментальним даним. Високе значення R^2 є необхідною умовою якісної моделі, але не достатнім. Низьке значення R^2 є показником поганої відтворюваності (низький контроль за експериментальними помилками) або низьку придатність моделі (модель некоректна).

Q^2 - % варіацій відгуку, передбачених моделлю. Q^2 дає представлення наскільки добре модель передбачає нові дані. Придатна (робоча) модель повинна мати високе значення Q^2 . Низьке значення Q^2 є показником поганої відтворюваності (низький контроль за експериментальними помилками) або низьку придатність моделі (модель некоректна).

Model Validity - При значенні цього параметра більше 0,25, модель вважається придатною, відсутня невідповідність моделі (погрішності моделі відповідають «чистій» погрішності). Цей параметр, рівний 1, відповідає ідеальній моделі. При значенні цього параметра менше 0,25, модель вважається непридатною, в ній є присутніми значні невідповідності і погрішність моделі значно перевищує «чисту» погрішність (відтворюваність).

Reproducibility (Відтворюваність) - відхилення у відгуку системи при постійних параметрах («чиста» погрішність), часто, в центральній точці експерименту порівнянна із загальним відхиленням відгуку системи. Якщо відтворюваність системи менше 0,5, це означає велику погрішність вимірів, поганий контроль параметрів процесу (рівень «шуму» дуже значний), в результаті не вдається підтвердити достовірність моделі. Цей результат є наслідком низького значення параметрів R^2 і Q^2 і вимагає доопрацювання моделі.

Аналізуючи отримані на цьому етапі результати, можна стверджувати, що вибрана модель продемонструвала вкрай високий показник відтворюваності (більше 90%). Високими значеннями параметрів R^2 , Q^2 і Model Validity, що також свідчить про якісну модель.

Вплив подрібнення на профіль вивільнення глібенкламід.

У цьому дослідженні, субстанція глібенкламід подрібнювалася спільно з гідроксиетилцелюлозою в співвідношенні один до одного, в якому вони входять

до складу таблетки, паралельно з цим були зроблені виміри розподілу розмірів часток для гідроксиетилцелюлози, не подрібненій субстанції глібенкламіді і подрібненою без додавання яких-небудь допоміжних речовин.

На рисунках 3.3-3.6 приведені криві розподіли часток активної субстанції

Як видно з результатів, початкова субстанція глібенкламіді характеризується досить великим розкидом значень розмірів часток, що з урахуванням малої розчинності і невеликого дозування може чинити критичний вплив на швидкість вивільнення і однорідність результатів залежно від того яка фракція переважатиме в тестованих зразках.

Подрібнена субстанція глібенкламіді характеризується в середньому дрібнішим розміром часток і вужчим діапазоном розподілу що повинне позитивним чином позначатися на результатах, оскільки значно збільшується площа контакту з розчинником, що сприяє швидшому вивільненню АФІ і однорідніший розподіл розміру часток сприятиме більшій однорідності і відтворюваності результатів.

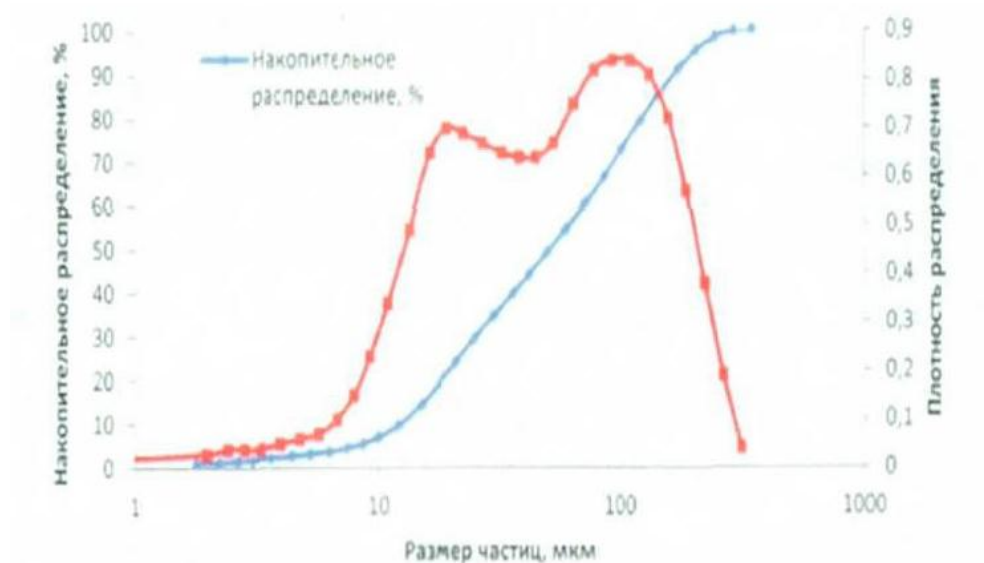


Рисунок 3.3 - Розподіл розміру часток не подрібненої субстанції глібенкламіді

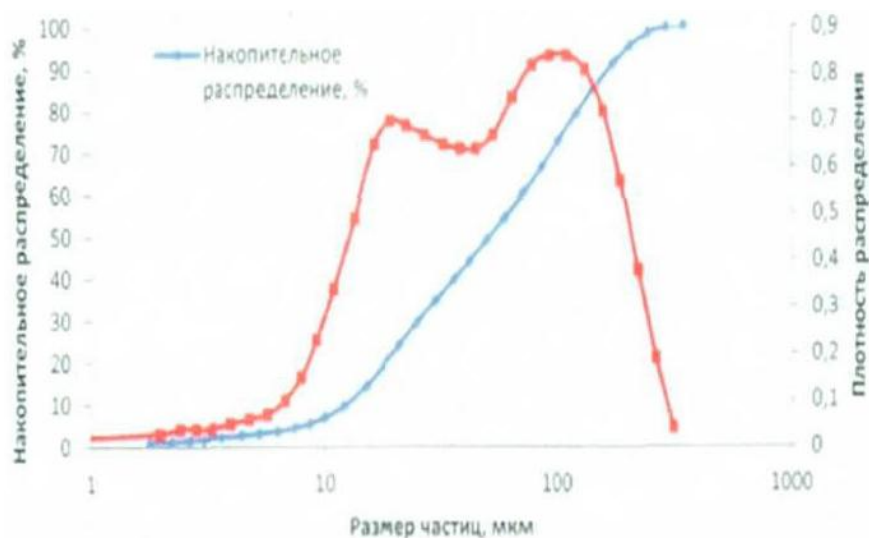


Рисунок 3.4. Розподіл розміру часток подрібненої субстанції глібенкламіду

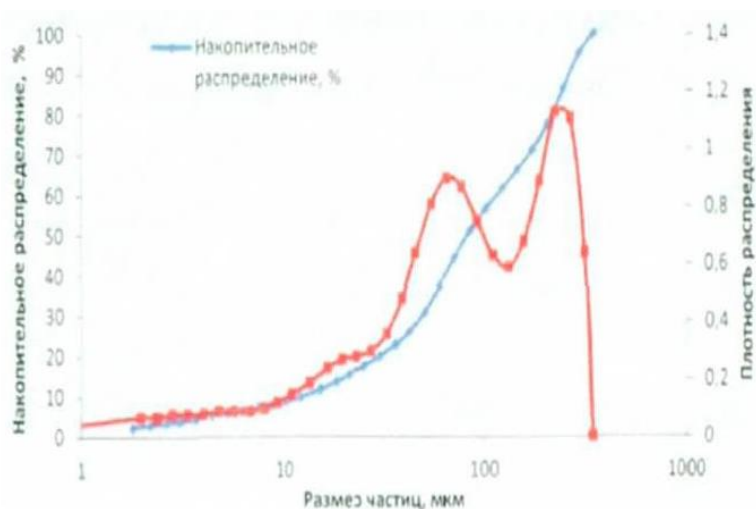


Рисунок 3.5 - Розподіл розмірів часток суміші спільно подрібнених субстанції глібенкламіду і гідроксиетилцелюлози (Natrosol 250 G.Pharm) в співвідношенні 1:7,5

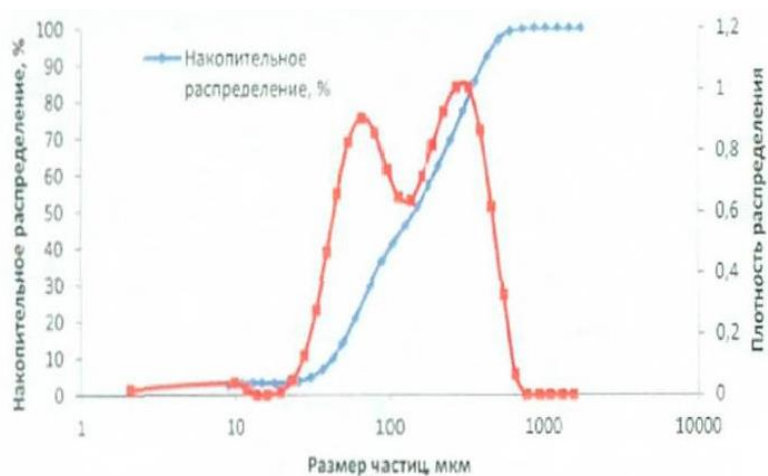


Рисунок 3.6 - Розподіл розміру часток неподрібненої гідроксиетилцелюлози

На рисунку 3.5 спостерігається бімодальний розподіл часток, що відповідає профілю розподілу часток початкового зразка гідроксиетилцелюлози (рис. 3.6), але при цьому необхідно зазначити, що зберігаючи характерний для гідроксиетилцелюлози графік розподілу часток, зменшилася фракція великих часток, зокрема для «чистої» гідроксиетилцелюлози фракція більше 300 мкм складала близько 20 % в подрібненій спільно з субстанцією ця фракція відсутня, в цілому в зразку гідроксиетилцелюлози подрібненої спільно з субстанцією практично відсутня дрібна фракція до 15 мкм, характерна для подрібненої субстанції глібенкламиду.

Підбір оптимального типу наповнювача, оцінка властивостей маси таблетки і параметрів таблетування, оцінка технологічних параметрів таблеток (зовнішній вигляд, міцність, стиранисть, межа міцності)

На попередньому етапі було визначено співвідношення наповнювачів 3:1 (розчинного до нерозчинного) як оптимального для цієї пролонгованої форми. В якості нерозчинного наповнювача була вибрана мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), і в цій частині дослідження було досліджено вплив різних типів (МКЦ 101, МКЦ 102 і МКЦ 200) на технологічні характеристики маси для таблетування.

Характеристики різних марок МКЦ приведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 - Основні характеристики різних типів мікрокристалічної целюлози

Показник	МКЦ 101	МКЦ 102	МКЦ 200
Середній розмір часток, мкм	50	100	180
Залишкова вологість, %	3 - 5	3 - 5	3 - 5
Насипна щільність, г/см ³	0,26-0,31	0,28 - 0,33	0,29 - 0,36

Основною відмінністю в порівнюваних марках МКЦ є розмір часток, і як наслідок, властивості сипучості і пресуємості. Метою цього порівняння було вивчення впливу різних марок МКЦ на зміни властивостей таблеток глібенкламиду.

Основні показники маси для таблетування при використанні різних типів МКЦ приведені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 - Характеристики сипучості і пресуємості маси для таблетування з різними марками МКЦ

	Насипна щільність, г/см ³		Індекс пресуємості	Сипучість, г/сек
	Без ущільнення	З ущільненням		
МКЦ 101	0,504	0,642	21,5	3,0
МКЦ 102	0,509	0,646	21,21	3,2
МКЦ 200	0,542	0,667	18,74	3,3

Основні показники таблеток глібенкламід у при використанні різних типів МКЦ при різному зусилля пресування приведені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 - Характеристики таблеток глібенкламід у, спресованих з різними марками МКЦ в якості наповнювача при 3 зусиллях пресування.

Зусилля пресування	10 кН			15 кН			20 кН		
	МКЦ 101	МКЦ 102	МКЦ 200	МКЦ 101	МКЦ 102	МКЦ 200	МКЦ 101	МКЦ 102	МКЦ 200
Вага, мг	248,15	250,68	249,29	250,79	250,56	250,73	249,4	249,48	249,63
Висота, мм	4,75	4,76	4,75	4,66	4,65	4,66	4,59	4,58	4,59
Діаметр, мм	8,01	8,00	8,01	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Міцність, Н	103,60	103,75	92,85	161,15	150,80	144,85	198,30	188,15	181,10
Висота циліндричної частини, мм	3,07	3,08	3,07	2,98	2,97	2,98	2,91	2,90	2,91
Об'єм табл., мм ³	194,94	195,57	195,32	190,69	190,09	190,72	187,0	186,67	187,17
Межа міцності (Мпа)	2,13	2,12	1,90	3,38	3,17	3,04	4,24	4,03	3,87
Щільність, г/см ³	1,27	1,28	1,28	1,32	1,32	1,31	1,33	1,34	1,33
Стираність, %	99,93	99,99	99,97	99,99	99,99	99,99	99,98	99,99	99,99
Візуальна оцінка*	±	±	±	+	+	+	+	+	+

*При зусиллі пресування 10 кН на таблетках спостерігалася помітна шорсткість.

На рисунках 3.7 – 3.11 приведені основні залежності параметрів для різних типів МКЦ



Рисунок 3.7 - Залежність міцності таблеток від зусилля пресування



Рисунок 3.8 - Залежність модуля міцності (межа міцності) від зусилля пресування

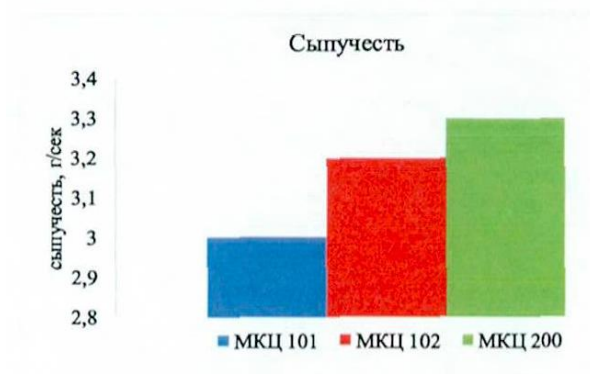


Рисунок 3.9 - Сыпучість маси для таблетування з різними типами МКЦ



Рисунок 3.10 - Індекс пресуємості маси для таблетування з різними типами МКЦ

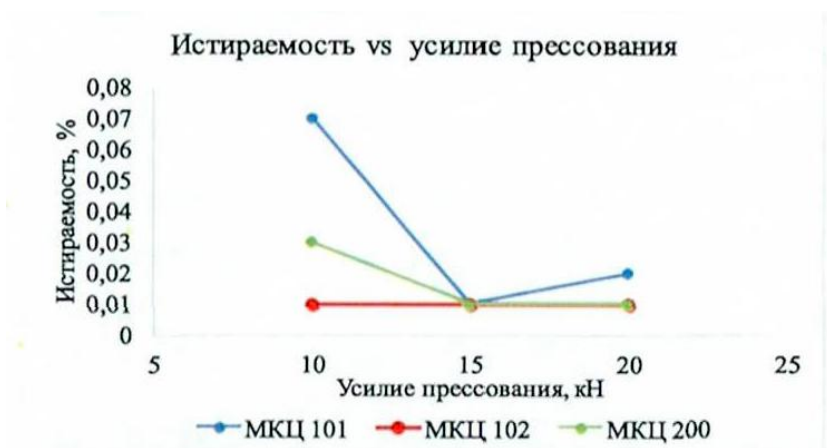


Рисунок 3.11 Залежність стираності таблеток з різними типами МКЦ

Аналізуючи отримані результати можна відмітити що за рахунок більшого розміру часток МКЦ 200 має перевагу перед іншими марками МКЦ, проте воно значною мірою нівелюється в масі для таблетування, при цьому поступаючись іншим маркам по показнику пресуємість і межа міцності. Так при усіх використаних зусиллях пресування міцність таблеток знижується у ряді МКЦ 200 → МКЦ 102 → МКЦ 101 (рис 3.7-3.8), При цьому показники сипучості і пресуємості залишаються в межах допустимого діапазону (рис 3.9-3.10). З урахуванням того, що при пресуванні із зусиллям 10 кН була візуально відмічена шорсткість таблеток, можна використовувати зусилля пресування 15кН і МКЦ 102 як наповнювача, оскільки показники таблеток відповідають допустимим, а також коливання зусилля пресування і у разі потреби типу МКЦ не зроблять скільки-небудь значущого впливу на властивості таблеток глібенкламиду 5 мг, пролонгованої дії.

3.2 Розробка складу і технології отримання таблеток глібенкламід 5 мг, пролонгованої дії. Стандартизація лікарської форми

На підставі проведених досліджень запропонований наступний склад таблеток глібенкламід 5 мг, таблетки пролонгованої дії (таблиця 3.6)

Таблиця 3.6 - Склад таблеток глібенкламід 5 мг

Найменування	мг	%
Глібенкламід (перерахунку на 100%)	5	2
Лактози моногідрат, 80 меш	117,5	47
Мікрокристалічна целюлоза, тип 102	37,5	15
Гідроксипропілметилцелюлоза, ГПМЦ Bentcel K100LV	37,5	15
Гідроксиетилцелюлоза, ГЕЦ Natrosol 250G	37,5	15
Коповідон	10	4
Кремнію діоксид колоїдний, аеросил А 380	2,5	1
Магнію стеарат	2,5	1
Всього	250	100

У таблиці 3.7 приведені порівняльні результати для 3 контрольних серій

Таблиця 3.7 - Технологічні показники таблеток глібенкламід 5 мг в 3 контрольних серіях

Найменування показника	Серія таблеток глібенкламід, 5 мг		
	GL17	GL18	GL19
Зовнішній вигляд	відповідає	відповідає	відповідає
Середня маса, мг	251,52	249,86	247,2
Висота, мм (відхилення, мм)	4,68(4,62-4,71)	4,64 (4,59-4,70)	4,64(4,60-4,67)
Залишкова вологість, %	3,11	3,17	2,92
Межа міцності, МПа	3,05	3,01	2,83
Щільність г/см ³	1,30	1,30	1,29
Міцність на стирання, %	99,97	99,98	99,94
Міцність на роздавлювання, Н	146(135-153)	144(131-164)	136(124-145)

На рисунку 3.12 приведена технологічна схема виробництва таблеток глібенкламід 5 мг, пролонгованої дії.

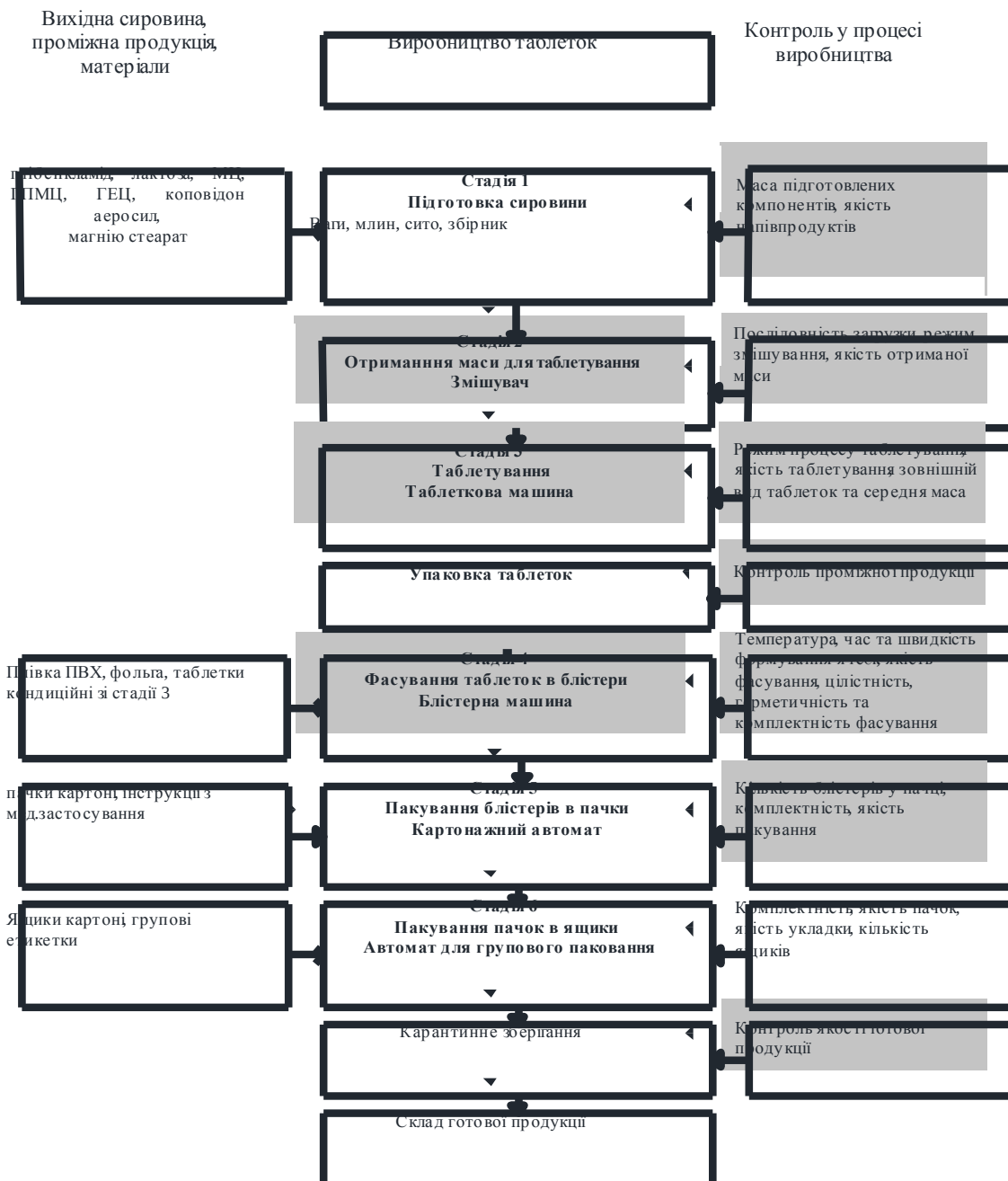


Рисунок 3.12- Технологічна схема отримання таблеток глібенкламіду

Визначення терміну придатності.

До складу лікарської форми входять гігроскопічні речовини, тому при тривалому контакті з повітрям відбувається деградація таблеток : ерозія поверхні, погіршення зовнішнього вигляду і механічної міцності (на злам і стирання), отримані таблетки зберігалися впродовж 1 року у банках з темного скла. Це

дозволило зберегти зовнішній вигляд таблеток і стійкість механічній дії (міцність на злам, стійкість до стираності).

Аналогічні зразки, що зберігалися впродовж року у банках з поліетилену, за час зберігання втратили належний зовнішній вигляд, зменшилася міцність на злам таблеток і стійкість до стираності. В результаті ерозії поверхні маса таблеток залежно від серії зменшилася на 7-10%. Перевірка профілю розчинення і інших показників не проводилося, оскільки таблетки в даній упаковці були забраковані але візуальним показником.

Термін придатності визначали відповідно до ДФУ.

Таблетки глібенкламід 5 мг, пролонгованої дії 3 серій (GL17, GL 18 GL 19) зберігалися в природних умовах, у банках з темного скла. Через рік зберігання в цих умовах, таблетки були проаналізовані за показниками розчинення і кількісне визначення, а також виміряні фізичні параметри таблеток (зовнішній вигляд, середня маса, залишкова вологість, міцність на злам і стираність, об'єм, щільність, а також межа міцності таблеток, для порівняння з показниками початкових таблеток.). При порівнянні з показниками початкових таблеток можна зробити висновок, що властивості таблеток не зазнали значних змін впродовж терміну зберігання.

За результатами тестів визначено, що таблетки відповідають вимогам на даному етапі дослідження. Дослідження стосовно встановлення терміну придатності тривають далі.

.

Висновки до розділу 3:

За результатами проведених досліджень були розроблені методики та технологія на готову лікарську форму «Глібенкламід 5 мг таблетки пролонгованої дії», проведена апробація технології в умовах виробництва.

ВИСНОВОК

Проведено вивчення допоміжних речовин і їх вплив на властивості лікарської форми.

З використанням сучасного програмного забезпечення складений дизайн експерименту і проведений вибір найбільш раціональної композиції допоміжних речовин. На основі цього дослідження розроблена таблетована пролонгована лікарська форма глібенкламіду в відповідності з вимогами СМР.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ahre B., Schweizer A., Dejager S., Villhauer E. B., Dunning B.E., Foley J.E. Mechanisms of action of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in humans // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2011, Sept., Vol. 13 No. 9, p. 775-783
2. Diabetes Drugs and Medication in Development <https://www.diabetes.co.uk/research/diabetes-drugs-in-development.html>
3. Drugs.com // Ferric Oxide Red // <https://www.drugs.com/inactive/ferric-oxide-red-382.html>
4. Eudragit functional polymers for oral solid dosage forms // Evonik Leading Beyond Chemistry // <https://healthcare.evonik.com/en/drugdelivery/oral-drug-delivery/oral-excipients/eudragit-portfolio>
5. Formulation and in vitro evaluation of Eudragit S-100 coated naproxen matrix tablets for colon-targeted drug delivery system // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3645356/>
6. KYRON T-314® Polacrilin Potassium // Corel Pharma Chem // <https://www.corelpharmachem.com/products/kyron-t-314/>
7. Natinal Institutes of Health // National Library of Medicine // National Centre for Biotechnology Information // EU Food Improvement Agents // SODIUM CARBOXY MTHYL CELLULOSE, CARBOXY MTHYL CELLULOSE, CELLULOSE GUM // <https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32012R0231>
8. Polyethylene glycol 6000 // Ataman chemicals
9. Абдул С., Поддар С. С. Гнучка технологія модифікованого вивільнення ліків: багатошарові таблетки. *Журнал контрольного випуску*. 2004; 42 (2): 393–405.
10. Абдул С., Поддар С. С. Гнучка технологія модифікованого вивільнення ліків: багатошарові таблетки. *Журнал контрольного випуску*. 2004; 42(2): 393–405.
11. Александров А.А., Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н., Шацкая О.А., Дроздова Е.Н. Тиазолидиндионы: долгая дорога в клинику // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 6. – С. 57-63

12. Бібліотека Букліб. Фізико-хімічні і технологічні властивості пресованих порошків. <https://buklib.net/books/36229/>
13. Верховна Рада України. Закон України «Про Лікарські засоби». Відомості Верховної Ради України (ВВР), 1996, № 22, ст. 86) <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>
14. Виробництво ліків, виробництво лікарських препаратів та фармацевтичне виробництво// Допоміжні речовини у виробництві ліків – 2// <https://www.apteka.ua/article/320536>
15. Вплив допоміжних речовин на стабільність таблеток левотироксину натрію // <https://health-ua.com/article/62814-vpliv-dopomzhnih-rechovin--nastablnt-tabletok-levotiroksinu-natryu>
16. Джузеппе Д., Сібілла А., Тереза С. Комбінація фіксованих доз піоглітазону та метформіну при цукровому діабеті 2 типу: науково обґрунтований огляд його місця в терапії, кафедра внутрішньої медицини та терапії, Університет Павії, Італія. 2007:189-198.
17. Ефективність ранньої комбінованої терапії метформіном і піоглітазоном хворих на цукровий діабет 2го типу / В. І. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал 2 (42) 2012
18. Карбоксиметилцеллюлоза // Ataman chemicals
19. Компендіум: <https://compendium.com.ua/info/353034/736224/>
20. Літвінова Олена Вячеславна // Теоретичні та науково-практичні підходи до управління інтелектуальними ресурсами розробників і виробників лікарських засобів в умовах інноваційного розвитку // Харків – 2018 // Національний фармацевтичний університет Міністерство охорони здоров'я України // 51-54 стр.
21. Методи одержання таблеток прямим пресування та з попередньою грануляцією. Презентація МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК ПРЯМЫМ
22. Огарева О.С., Зилов А.В. Пиоглитазон в клинической практике – оценка эффективности и безопасности // Лечащий врач. – Выпуск 2012, № 11.
23. Студопедія ваша шклопедія. Тверді форми ліків (порошки, таблетки, драже, капсули, гранли, збори). https://studopedia.com.ua/1_51581_tverdi-formi-likiv-

poroshki-tabletki-drazhe-kapsuli-granuli-zbori-pravila-vipisuvannya-v-retseptah.html

24. Тема: вплив природи допоміжних речовин на процес вивільнення лікарських засобів з лікарських форм. // Медицина
25. Технологія ліків промислового виробництва// Підруч. Для студ. вищ. фармацевц. навч. закл. і фармацев. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III—IV рівнів акредитації /В. І.Чуєшов, Л. М.Хохлова, О. О. Ляпунова та ін.; За ред. В. І.Чуєшова —Х.// Видавництво – НфаУ, Золоті сторінки, 2003. — 720с
26. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва. За ред.Д.І.Дмитрієвського –Вінниця: Нова книга, 2008.
27. Тиазолидиндионы: «герои нашего времени». Александров А.А., Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н. и др. // Лечащий врач. – Выпуск 2012, №
28. Тронько Н.Д., Наumenко В.Г. Принципы рациональной терапии сахарного диабета 2-типа. Методические рекомендации // Киев – 2005. – 32 с.
29. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін. / Видання 2-е – Вінниця: Нова Книга, 2011. – 784 с.
30. Фармацевтична енциклопедія //
<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3424/kalciyu-fosfat-dvoosnovnij>
31. Чаудхарі П.Д., Чаудхарі, Йола Г.С., Бархате Н.С. Техніка гранулювання розплаву: огляд. Pharmainfo.net. 2006 рік; 85 (3):123–131.

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

YOUTH PHARMACY SCIENCE

МАТЕРІАЛИ
IV ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

6-7 грудня 2023 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2023

Редакційна колегія: проф. Котвіцька А. А., проф. Владимірова І. М.

Укладачі: Сурікова І. О., Боднар Л. А.

Youth Pharmacy Science: матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (6-7 грудня 2023 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2023. – 652 с.

Збірка містить матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Youth Pharmacy Science», які представлені за пріоритетними напрямками науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету. Розглянуто теоретичні та практичні аспекти синтезу біологічно активних сполук і створення на їх основі лікарських субстанцій; стандартизації ліків, фармацевтичного та хіміко-технологічного аналізу; вивчення рослинної сировини та створення фітопрепаратів; сучасної технології ліків та екстемпоральної рецептури; біотехнології у фармації; досягнень сучасної фармацевтичної мікробіології та імунології; доклінічних досліджень нових лікарських засобів; фармацевтичної опіки рецептурних та безрецептурних лікарських препаратів; доказової медицини; сучасної фармакотерапії, соціально-економічних досліджень у фармації, маркетингового менеджменту та фармакоекономіки на етапах створення, реалізації та використання лікарських засобів; управління якістю у галузі створення, виробництва й обігу лікарських засобів; інформаційних та освітніх технологій у фармації та медицині; суспільствознавства; філології.

УДК 615.1

© НФаУ, 2023

СЕКЦІЯ 4. ТЕХНОЛОГІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ТА ПАРФУМЕРНО-КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ

TECHNOLOGY OF PHARMACEUTICAL, PERFUMERY AND COSMETIC PRODUCTS

Андрієнко Д.В.; Н. к.: Пуляєв Д.С.	106
Басков В.О., Ковальов В.В., Ніколайчук Н.О.; Н. к.: Манський О.А.	106

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю
«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

Бінятова О. Ю., Безрукавий Є. А.; Н. к.: Ляпунова О. О.	107
Боркулько А.О., Ніколайчук Н.О.; Н. к.: Ляпунова О.О.	109
Валуйскова П.Є., Ніколайчук Н.О.; Н. к.: Пługина Т.В.	111
Дем'яненко Д.К.; Н. к.: Пуляєв Д.С.	112
Динник Д.В., Ніколайчук Н.О.; Н. к.: Пługина Т.В.	113
Дубинський М.М., Манський О.А.; Н. к.: Сердюк Є.В.	115
Євдошенко Л.В., Кухтенко О.С.; Н. к.: Сердюк Є.В.	116
Жмурко А.А.; Н. к.: Пуляєв Д.С.	117
Ісмаїлова Б.Е., Середа Ю.Ю., Безрукавий Є.А.; Н. к.: Кухтенко О.С.	118
Кисельова К.Є.; Н. к.: Вишневська Л.І.	119
Колесник В.В.; Н. к.: Живора Н.В.	120
Косовська К.В., Манський О.А.; Н. к.: Сердюк Є.В.	121
Купенко О.А.; Н. к.: Рубан О.А.	122
Ленц К.В.; Н. к.: Пономаренко Т.О.	122
Лищенко В.В.; Н. к.: Зуйкіна Є.В.	123
Міленко М.М., Пługина Т.В., Манський О.А.; Н. к.: Ніколайчук Н.О.	124
Онофрійчук О.С., Безрукавий Є.А.; Н. к.: Кухтенко О.С.	126
Орловська О.М.; Н. к.: Рубан О.А.	127
Пермінова А.Д.; Н. к.: Бобрицька Л.О.	128
Разумєєва О.Є.; Н. к.: Сліпченко Г.Д.	130
Рижук А.М.; Н. к.: Іванюк О.І.	131
Салькова М.М., Ніколайчук Н.О.; Н. к.: Пługина Т.В.	132
Слюсаренко В.В.; Н. к.: Кухтенко О.С.	134
Тарасенко О.М.; Н. к.: Кухтенко О.С.	135
Телега А.Ю.; Н. к.: Іванюк О.І.	136
Чепурко Є.Ю.; Н. к.: Пуляєв Д.С.	138
Шафранович О.Ю., Сердюк Є.В.; Н. к.: Кухтенко О.С.	138
Шегда С.М.; Н. к.: Живора Н.В.	140
Штримайтіс О.В.; Н. к.: Кухтенко О.С.	141
Япенко А.К., Ляпунова О.О., Пługина Т.В.; Н. к.: Ніколайчук Н.О.	142

**СЕКЦІЯ 5. БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF
EXTEMPORAL MEDICINES**

Драч В.Є.; Н. к.: Олійник С.В.	145
Іванова А.Д.; Н. к.: Олійник С.В.	146
Кушнерик О.І., Пуль-Лузан В.В.; Н. к.: Олійник С.В.	148
Сергієнко Т. В.; Н. к.: Сагайдак-Нікітюк Р. В.	150
Cherkasova A.O.; S. s.: Konovalenko I.S.	151
Dymchenko A.A.; S. s.: Konovalenko I.S.	152

Результати дослідження. Визначено, що провідні Фармакопеї світу мають окремі статті на субстанцію та лікарські засоби із вмістом ретиноїдів. Натомість в ДФУ поки жодної статті з ретиноїдами не представлено.

Визначення мікроскопії зазначених субстанцій (адапалену та третиноїну) показало відмінність у формі та розмірі кристалів. На відміну від кубічної форми білих кристалів адапалену третиноїн має голчасті кристали світло-жовтого кольору.

Визначення таких технологічних параметрів як насипна маса субстанції, кут укосу, коефіцієнт Гауснера, сипкість, кут природнього укосу показало необхідність значної корекції параметрів при виробництві твердих лікарських форм.

Практична нерозчинність у воді адапалену та третиноїну дає підстави до введення при фармацевтичній розробці ряду допоміжних речовин, що будуть підвищувати біодоступність готового лікарського засобу.

Висновки. На підставі проведеного аналізу субстанцій адапалену та третиноїну була сформовано ретельна характеристика речовин, що дозволить спрогнозувати використання допоміжних речовин та технологічних підходів при виробництві твердих та м'яких лікарських форм.

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ СКЛАДУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН І ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК ГЛІБЕНКЛАМІД ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ

Яценко А.К., Ляпунова О.О., Плугіна Т.В.

Науковий керівник: Ніколайчук Н.О.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

tfp@nuph.edu.ua

Вступ. Цукровий діабет – є найгострішою медико-соціальною проблемою і стоїть у ряді перших пріоритетів національних систем охорона здоров'я практично усіх країн світу. Число тих, що страждають на це захворювання постійно збільшується, причому вік хворих цукровим діабетом знизився. Якщо раніше на це захворювання страждали, в основному, люди літнього віку, то нині цукровий діабет часто зустрічається і у молодих людей.

За ініціативою Всесвітньої Організації Охорони здоров'я (ВООЗ) і міжнародної діабетичної федерації відзначається всесвітній день боротьби з діабетом, а з 2007 року – всесвітній день боротьби проти діабету проводиться під егідою Організації Об'єднаних Націй (ООН).

За даними Міністерства охорони здоров'я, реєструється зростання хворих цукровим діабетом. В якості причин часто називаються: старіюче населення, зниження фізичної активності, неправильне харчування. Враховуючи успішну боротьбу з інфекційними захворюваннями і загальне збільшення тривалості життя, такі прогнози представляються цілком реальними.

На жаль, лікування цукрового діабету, обмежене пізньою діагностикою, далеко від досконалості. Таким чином, створення сучасних, ефективних і безпечних протидіабетичних препаратів як і раніше залишається актуальним. Проте, сьогодні, враховуючи велику кількість пероральних протидіабетичних засобів на фармацевтичному ринку, не завжди легко вибрати оптимальний лікарський препарат. Хорошим орієнтиром в цьому випадку є список незамінних лікарських засобів ВООЗ, де представлений глібенкламід – єдиний представник з групи препаратів сульфонілсечовини. Глібенкламід у всьому світі розглядається як невід'ємний

лікарський препарат для лікування цукрового діабету. Його затребуваність і ефективність цілком сучасні і підтверджені протягом всього часу існування цього препарату.

Глібенкламід нині цілком перспективний, особливо якщо удосконалюватиметься відносно його лікарських форм, це можливо і доцільно у двох напрямках: підвищенні його біодоступності і пролонгації дії, що реально при обґрунтованому виборі допоміжних речовин і застосуванні сучасних технологій. Отже пошук технологічних рішень для подальшого розширення діапазону лікарських форм глібенкламиду як і раніше актуальний.

Мета дослідження. Експериментальне і теоретичне обґрунтування складів і технології твердих лікарських форм глібенкламиду пролонгованої дії.

Матеріали та методи. Для дослідження, в якості активної субстанції, використовувався глібенкламід, виробництва Ultratech Limited, Індія.

Міжнародна непатентована назва – глібенкламід

Пресування проводили на гідравлічному таблетпресі. Технологічні характеристики маси таблетки: сипучість, насипна щільність, кут природного укосу, пресуємість, вологість, фракційний склад визначали по загальноприйнятих методиках, описаних в державній фармакопеї України (ДФУ).

Показники якості таблеток: середня маса, міцність на стискування, міцність на стирання, розпадання, тест «розчинення» (тестер «розчинення» фірми Erweka, Німеччина) оцінювали по методиках, описаних в ДФУ.

Результати дослідження. Для побудови дизайну експерименту і аналізу одержаних даних використовувалося програмне забезпечення Modde™, Umetrics (Швеція).

Для оптимізації дослідження дизайн був розділений на 4 етапи:

1. Оцінка впливу типу наповнювача і полімеру на вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ)
2. Перевірка впливу подрібнення АФІ на вивільнення з пігулок.
3. Підбір оптимального типу наповнювача, оцінка властивостей маси пігулки і параметрів таблетування, оцінка важливих показників пігулок (зовнішній вигляд, міцність, стираність, межа міцності, пористість).
4. Аналіз результатів і вибір оптимального складу пігулок.

Оцінка впливу типу наповнювача і полімеру на вивільнення АФІ

На цьому етапі, за допомогою програмного забезпечення Modde™ був складений план експерименту для визначення найбільш значущих параметрів, що впливають на вивільнення АФІ – типу наповнювача і полімеру. На цьому етапі для контролю був залишений найбільш важливий показник – розчинність, для того, щоб оцінити повноту вивільнення глібенкламиду з лікарської форми, що мало бути достатнім, щоб оцінити в першому наближенні, чи являється прийнятним той або інший склад.

Усі експериментальні зразки контролювалися в 2 точках, початкове розчинення (1 година) і кінцевий результат (кількість вивільненого глібенкламиду впродовж 24 годин). Результатом цього етапу був відбір найбільш перспективних комбінацій для подальших досліджень і доопрацювання, у разі потреби.

Висновки. За результатами цього етапу тільки одна комбінація – співвідношення полімерів (ГЕЦ – ГПМЦ 1:1) і наповнювачів – (розчинного – нерозчинного 3:1) дала необхідні значення в обох точках контролю. Серії 3 і 4 є відтворенням центральної точки експерименту для підтвердження відтворюваності.



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет



СЕРТИФІКАТ

Цим засвідчується, що

**Яценко А.К.,
Ляпунова О.О.,
Плугіна Т.В.**

**Науковий керівник:
Ніколайчук Н.О.**

брав(ла) участь у роботі IV Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

6-7 грудня 2023 р.
м. Харків,
Україна



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ДИПЛОМ II СТУПЕНЯ

нагороджується

ЯЦЕНКО Анна

у секційному засіданні студентського
наукового товариства кафедри
технологій фармацевтичних
препаратів

IV Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

6-7 грудня, 2023 р.,
м. Харків, Україна



Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра технологій фармацевтичних препаратів
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Технології фармацевтичних препаратів

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних
препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«22» вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Анни ЯЦЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка складу та дослідження таблеток глібенкламід пролонгованої дії»

керівник кваліфікаційної роботи: Ніна НІКОЛАЙЧУК, к.фарм.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «16» жовтня 2023 року № 229.

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: січень 2024 р.

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: субстанція глібенгладу, допоміжні речовини, гранулят, таблетмаса і таблетки. склад, технологія та методи контролю якості таблеток. Визначення основних фізико-хімічних показників діючих та допоміжних речовин, дослідження фармако-технологічних та біофармацевтичних властивостей препарату.

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, дослідження літератури, методи і об'єкти дослідження, експериментальна частина та висновки.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 9, рисунків – 12, схем – 1.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Ніна НІКОЛАЙЧУК, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	вересень 2023 р.	вересень 2023 р.
2	Ніна НІКОЛАЙЧУК, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	жовтень 2023 р.	жовтень 2023 р.
3	Ніна НІКОЛАЙЧУК, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	грудень 2023 р.	грудень 2023 р.

7. Дата видачі завдання: «22» вересня 2023 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літератури.	вересень 2023 р.	виконано
2	Планування експерименту.	жовтень 2023 р.	виконано
3	Проведення експерименту.	листопад 2023 р.	виконано
4	Оформлення результатів.	грудень 2023 р.	виконано
5	Подання до ЕК.	січень 2024 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Анна ЯЦЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Ніна НІКОЛАЙЧУК

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 229
по Національному фармацевтичному університету
від 16 жовтня 2023 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 6 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація, освітня програма – Технології фармацевтичних препаратів, ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 5 р. 6 міс., заочна форма здобуття освіти.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Яценко Анна Костянтинівна	Розробка складу та дослідження таблеток глібенкламід пролонгованої дії	Development of the composition and research of long-acting glibenclamide tablets	к.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів Ніколайчук Н.О.	к.фарм.н., професор закладу вищої освіти, завідувач кафедри промислової фармації та економіки ІПКСФ Шпичак О.С.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:

Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

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

№ 125276 від « 2 » січня 2024 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Яценко Анни Костянтинівни, 6 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: « Розробка складу та дослідження таблеток глібенкламід пролонгованої дії / Development of the composition and research of long-acting glibenclamide tablets», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіїляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

2%

14%

ВІДГУК

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

Анни ЯЦЕНКО

на тему: «Розробка складу та дослідження таблеток глібенкламід пролонгованої дії»

Актуальність теми. Цукровий діабет - є найгострішою медико-соціальною проблемою і стоїть у ряді перших пріоритетів національних систем охорона здоров'я практично усіх країн світу. Число тих, що страждають на це захворювання постійно збільшується, причому вік хворих цукровим діабетом знизився. Якщо раніше на це захворювання страждали, в основному, люди літнього віку, то нині цукровий діабет часто зустрічається і у молодих людей.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Дослідили можливість розширення номенклатури препаратів провели дослідження, орієнтовані на виробництво твердих лікарських засобів, та визначення технологічних параметрів.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота оформлена у відповідності до вимог ПОЛ «Положення про порядок підготовки та захисту кваліфікаційних робіт у НФаУ» ПОЛ А2.2-32-025 від 26.08.2021 р. Результати експериментів статистично оброблені та представлені у роботі у вигляді таблиць та рисунків.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Анни ЯЦЕНКО відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник

Ніна НІКОЛАЙЧУК

«11» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Анни ЯЦЕНКО

на тему: «Розробка складу та дослідження таблеток глібенкламід пролонгованої дії»

Актуальність теми. Глібенкламід нині цілком перспективний, особливо якщо удосконалюватиметься відносно його лікарських форм, це можливо і доцільно у двох напрямках: підвищенні його біодоступності і пролонгації дії, що реально при обґрунтованому виборі допоміжних речовин і застосуванні сучасних технологій. Отже пошук технологічних рішень для подальшого розширення діапазону лікарських форм глібенкламиду як і раніше актуальний.

Теоретичний рівень роботи. Для розширення ринку препаратів провели дослідження, орієнтовані на виробництво ТЛФ.

Пропозиції автора з теми дослідження. Досліджено властивості допоміжних речовин у виробництві ТЛФ, умови виготовлення та обладнання.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. дослідження, орієнтовані на виробництво готової продукції для розширення ринку цукрознижувальних та визначення їх технологічних параметрів.

Недоліки роботи. Слід зауважити, що у тексті зустрічаються граматичні помилки та невдалі вирази.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Анна ЯЦЕНКО за результатами досліджень і виконаному об'ємі може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент

проф. Олег ШПИЧАК

«15» грудня 2023 р.

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

**Витяг з протоколу
засідання кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ
№ 5 від 20 грудня 2023 року**

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

Секретар: к. фарм. н., доц. Січкарь 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. Січкарь А. А., доц. Солдатов Д. П., доц. Трутаєв С. І., ас. Сердюк Є.В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2024 року випуску

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: «Розробка складу та дослідження таблеток глібенкламід пролонгованої дії»

здобувача вищої освіти випускного курсу ТФПм18(5,5з)-01а групи НФаУ 2024 року випуску Анни ЯЦЕНКО
(ім'я, прізвище)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., доц. Ніна НІКОЛАЙЧУК
Рецензент завідувач кафедри промислової фармації та економіки ІПКСФ, д.ф.н., професор Олег ШПИЧАК

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 6 курсу ТФПс18(5,5з)-01а групи Анни ЯЦЕНКО
(ім'я, прізвище)

на тему «Розробка складу та дослідження таблеток глібенкламід пролонгованої дії»

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 Анна ЯЦЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи
за галуззю знань 22 Охорона здоров'я
спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація
освітньою програмою Технології фармацевтичних препаратів
на тему: «Розробка складу та дослідження таблеток глібенкламід пролонгованої дії»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Анна ЯЦЕНКО в процесі роботи провела літературний пошук щодо ринку цукрознижувальних засобів та розробки складу препаратів для лікування цукрового діабету. Обрані методи одержання таблеток. Здобувач вищої освіти Анна ЯЦЕНКО допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ніна НІКОЛАЙЧУК

«11» грудня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувач кафедри
технологій
фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«20» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« 9 » лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Анна ДРОЗДОВА /