

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

**Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «Дослідження складу і властивостей матриць пероральних
лікарських форм з модифікованим вивільненням»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТФПм19 (5,5з)-02
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технологія фармацевтичних препаратів

Валерія ГОДУН

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів

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

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
біотехнології к.фарм.н., доцент **Ольга КАЛЮЖНАЯ**

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Робота присвячена дослідженню властивостей матриць, що використовуються в якості структурної основи пероральних лікарських форм з модифікованим вивільненням, зокрема, таблеток. При проведенні дослідження використані: методи порівняльного документованого аналізу, патентно-інформаційний пошук; технологічні методи: суха і волога грануляція, таблетування, нанесення оболонки на таблетки.

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, опису об'єктів і методів дослідження та експериментальної частини, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 41 сторінок, містить 3 таблиць, 8 рисунків, 32 джерел літератури.

Ключові слова: лікарська речовина, таблетки, пресування, пролонгування

ANNOTATION

Work is sanctified to development of composition of pills to research of properties of matrices, medical forms used as structural basis of peroral with the modified freeing, in particular, pills. During realization researches drawn on : methods of the comparative documented analysis, patent-informative search; technological methods: dry and moist granulation, tableting, causing of shell on pills.

Work consists of next parts: an entry, review of literature, description of objects and methods of research and experimental part, general conclusions, list of the used literary sources, general volume of work of 41 pages contains 3 tables, 8 рисунків, 32 sources of literature.

Keywords: medicinal substance, pills, pressing, prolongations

ЗМІСТ

	Вступ	5
1	Розділ 1	8
1.1	Характеристика лікарських препаратів перорального застосування з модифікованим вивільненням	8
1.2	Таблетки на основі матриць	9
1.3	Способи отримання таблеток з матричною структурою і певними біофармацевтичними характеристиками	15
1.4	Технологічні аспекти отримання таблеток з матричною структурою	18
1.5	Характеристика сучасних інгібіторів фібринолізу	21
2	Об'єкти та методи дослідження	25
2.1	Об'єкти дослідження	25
2.2	Методи досліджень	27
3	Розділ 3	31
3.1	Вивчення розчинності субстанції амбена при різних рН	31
3.2	Розробка таблеток амбена з пролонгованим вивільненням на основі гідрофобної матриці	32
3.3	Вибір допоміжних речовин при отриманні таблеток амбена з пролонгованим вивільненням	33
	Висновки	41
	Список використаних джерел	42
	Додатки	45

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза

КМЦ – карбоксиметилцелюлоза

ІПК – інтерполімерні комплекси

ЛЗ – лікарські засоби

ЛП – лікарські препарати

ЛФ – лікарська форма

ПАР – поверхнево-активні речовини

ШКТ – шлунково – кишковий тракт

ВСТУП

Актуальність теми. Підвищення ефективності і безпеки лікарських препаратів (ЛП), що містять як нові, так і що вже довели свою значущість в клінічній практиці активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), є одним з основних напрямів сучасних досліджень у фармацевтичній технології. Один з шляхів рішення цієї задачі має на увазі розробку ЛП з модифікованим вивільненням. На сьогодні найбільш поширеними є ЛП для перорального введення у вигляді твердих ЛФ, зокрема, таблеток. Можливий спосіб забезпечення модифікованого, а саме пролонгованого вивільнення АФІ з таблеток полягає в наданні ним матричної структури, що є тривимірним каркасом, в якому рівномірно розподілена діюча речовина.

Провідне місце серед причин смертності як в нашій країні, так і у всьому світі, займають захворювання системи кровообігу, для лікування яких використовують ЛП різних фармакологічних груп, зокрема, інгібітори фібринолізу (амбен). Аналіз зареєстрованих ЛП амбену виявив досить вузький асортимент їх лікарських форм (ЛФ). ЛП амбену виробляються у вигляді ЛФ із стандартним вивільненням, що характеризуються високою частотою застосування, що збільшує вірогідність виникнення побічних ефектів, пропуску дози і так далі. У зв'язку з цим доцільно забезпечити їх модифіковане (пролонговане) вивільнення з ЛП, що підвищить комплаєнтність лікування пацієнтів і розширить асортимент ЛП, що містять амбен, дозволить зберегти їх привабливість і конкурентоздатність на вітчизняному фармацевтичному ринку.

Метою цієї роботи є дослідження властивостей матриць, використовуваних в якості структурної основи пероральних лікарських форм з модифікованим вивільненням, зокрема, таблеток.

Задачі дослідження. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- на підставі аналізу наукових публікацій і хіміко-фармацевтичних досліджень провести вибір матрицеутворюючих і інших допоміжних речовин, перспе-

ктивних для використання при розробці таблеток з модифікованим (пролонгованим) вивільненням.

- вивчити фізико-хімічні і технологічні властивості субстанції амбена.
- обґрунтувати і розробити склад таблеток амбена з матричною структурою.
- вивчити фізико-хімічні і технологічні властивості отриманих таблеток амбена; встановити особливості вивільнення АФІ і вплив технологічних чинників на цей процес.
- оцінити показники якості, розробити методики їх визначення і встановити норми допустимих відхилень для розроблених ЛП.

Об'єкт дослідження Об'єктами досліджень стали: субстанція амбена, а також виготовлені при проведенні дослідження грануляти, таблетмаси і таблетки.

Предмет дослідження склад, технологія та методи контролю якості твердих лікарських форм. Вивчення фармако-технологічних та фізико-хімічних властивостей; розробка технологічної схеми отримання таблеток.

Методи дослідження. Експериментальна частина цієї роботи проводилася з використанням сучасних фізико-хімічних методів дослідження і сертифікованого устаткування. Статистична обробка отриманих результатів досліджень виявила їх відтворюваність і правильність. Результати, отримані різними незалежними методами, узгоджуються між собою і доповнюють один одного.

Практичне значення отриманих результатів (за наявності) - Доведена і обґрунтована можливість забезпечення пролонгованого вивільнення АФІ з різною розчинністю з таблеток за рахунок надання їм структури матриці, а також поліпшення їх біофармацевтичних властивостей за допомогою використання актуальних технологічних підходів, що включають вологу грануляцію і нанесення оболонки на таблетки. Розроблені склад і технологія отримання таблеток з пролонгованим вивільненням амбена.

Елементи наукових досліджень (за наявності) - В результаті проведених досліджень обґрунтовані і розроблені склад і технологія отримання таблеток на основі матричної структури, що забезпечує модифіковане (пролонговане) виві-

льнення амбена. Встановлено, що технологія отримання таблеток повинна включати етап вологої грануляції, що дозволяє поліпшити технологічні властивості таблетуємої суміші. Нанесення кишковорозчинного покриття на таблетки амбена дозволяє забезпечити необхідні біофармацевтичні властивості ЛП.

Апробація результатів дослідження і публікації (за наявності) участь у конференції з написанням тез «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології»: Збірник наукових матеріалів IV Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 25 листопада 2024 р.).

Доповідь на конференції « V Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», 10-11 грудня 2024 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 41 сторінках основного тексту і містить 3 таблиць і 8 рисунків.

РОЗДІЛ 1

1.1 Характеристика лікарських препаратів перорального застосування з модифікованим вивільненням

Значна частина лікарських препаратів на сучасному фармацевтичному ринку представлені у вигляді таблеток. Одним із завдань сучасної фармацевтичної технології є розробка пероральних таблетованих лікарських препаратів (ЛП) з модифікованим вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), з доведеною клінічною ефективністю. Цей підхід дозволяє підвищити комплаєнтність лікування пацієнтів, і, отже, оптимізувати проведення фармакотерапії за рахунок зниження коливань концентрації лікарських речовин в крові, частоти прийому ЛП і вірогідність розвитку побічних ефектів. До того ж, отримання ЛП з такими властивостями є економічно доцільним, сприяє розширенню асортименту лікарських препаратів, а також збереженню привабливості подальшого використання АФІ із споживчою і комерційною точок зору за рахунок підвищення ефективності і безпеки лікарських препаратів на їх основі.

Модифіковане вивільнення відрізняється за швидкістю, місцем, тривалістю від традиційного [29], а по мірі управління процесом підрозділяється на пролонговане, уповільнене (відстрочене), пульсуюче (послідовне). Окремо виділяють контрольоване вивільнення, що характеризується постійною, запрограмованою швидкістю, як правило, відповідній кінетиці нульового, першого або іншого порядку. На контрольоване вивільнення мало або практично не впливають такі зовнішні чинники, як рН середовища, ферментативна активність, їжа. При невідповідності цим параметрам процес вивільнення відносять до пролонгованого [6, 30].

Лікарські препарати з пролонгованим вивільненням забезпечують тривале, поступове і рівномірне вивільнення діючої речовини, що запобігає появі його пікових концентрацій в крові, які типові для лікарських препаратів з негайним вивільненням. [2].

Пульсуюче (переривчасте) вивільнення характеризується певною локалізацією процесу, детермінованим часом і кількістю діючої речовини, що вивільняється, що у разі таблетованих пероральних лікарських форм (ЛФ) досягається за допомогою нанесення оболонки, що руйнується або розчинної, містить частину або цілу дозу лікарської речовини. Це сприяє диференціації вивільнення дози в шлунку і кишковому, яка покращує терапевтичну ефективність ЛП за рахунок одночасного зменшення побічних ефектів, надмірно довгої або небажаної дії лікарських речовин на організм [23].

Використання систем уповільненого вивільнення дозволяє відстрочити час початку вивільнення, а в ЛФ для перорального застосування також запобігає діючій речовині від деградації в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) при низьких значеннях рН шлункового соку або захищає від роздратування АФІ слизову оболонку. Уповільнення вивільнення здійснюється за рахунок нанесення кислототривких (гастрорезистентних) покриттів, які розчинні в середовищі кишечника [14].

Як правило, для забезпечення модифікованого, а саме пролонгованого вивільнення діючої речовини з пероральних ЛП, зокрема, таблеток, використовують таблетки з резервуарною або матричною структурою.

1.2. Таблетки на основі матриць

Таблетками на основі матричної структури є тверді лікарські форми, в яких лікарська речовина гомогенно рівномірно розподілена в структурі гідрофільного або гідрофобного сітчастого каркаса, що виступає бар'єром, що пролонгує вивільнення діючого початку[12,27].

Перевагами таблеток з матричною структурою є доступність виробництва, використання меншої кількості АФІ, здатність забезпечувати досягнення терапевтичної концентрації діючої речовини і підтримувати її впродовж тривалого часу підвищувати переносимість препарату пацієнтами, покращувати біодоступність і так далі. Недоліки подібних систем полягають в труднощі у визначенні швидко-

сті вивільнення, яка залежить від характеру утримуваного, моторики ШКТ, зони і міри дифузії діючої речовини з матриці.

Характерною особливістю таблеток на основі матриць є універсальність їх структури, яка дозволяє вводити в них АФІ різної природи, що регулюється підбором відповідної речовини-матрицеутворювача. За фізико-хімічними властивостями використовуваних матрицеутворюючих речовин матриці класифікують на гідрофільні і гідрофобні. У особливий клас можна виділити амфідільні матриці, структурну основу яких складають амфідільні матрицеутворювачі, здатні до формування самодиспергуємих систем в розчинах (таблиця 1.1). Виділяють інертні (полімерні) і неорганічні матриці [2].

По мірі деградуємості матриці розділяють на:

- біодеградуєчі (що руйнуються або піддаються ерозії, під впливом ферментів ШКТ або неферментативним шляхом на олігомери або мономері, які можуть екскретувати або метаболізовані);
- небіодеградуєчі (при попаданні в організм не піддаються перетворенням і виділяються в незміненому вигляді).

Матриці також класифікують за типом:

- ✓ допоміжних речовин що використовуються (природні, напівсинтетичні і синтетичні);
- ✓ пористості (макропористі, мікропористі і непористі системи);
- ✓ застосування (пероральні, ін'єкційні, трансдремальні, ректальні);

До пероральних матриць висуваються наступні вимоги:

- матрицеутворюючі речовини повинні повністю виводитися з організму і бути біодеградуєчими;
- матриця повинна забезпечувати належну кінетику вивільнення впродовж необхідного тимчасового діапазону і запобігати коливанням концентрації лікарської речовини

Фізико-хімічна характеристика основних типів пероральних матриць

Тип матриці	Дисперсна фаза	Дисперсійне середовище	Механізм вивільнення АФІ	Особливості матриці
Гідрофільна	Рідина (гель)	Рідина	Переважно дифузія	Утворена гідрофільним полімером, що набрякає у водному середовищі з наступним утворенням гелю
Гідрофобна	Тверде тіло	Рідина	Переважно ерозія	Каркас матриці сформований гідрофобними допоміжними речовинами і представляє собою сітчасту структуру
Амфифільна	Міцели або гель	Рідина	Змішаний (як дифузія, так і ерозія)	ПАР формують структуру матриці, яка у водному середовищі диспергує

1.2.1. Таблетки на основі гідрофільних і гідрофобних матриць

Допоміжні речовини, що утворюють гідрофільну матрицю відносяться до групи гелеутворюючого полімерів-гідроколоїду. Найширше для отримання таблеток використовують похідну целюлозу, природні полісахариди - камедь (ксантанова, гуарова, аравійська, пектини, альгінова кислота і її натрієва сіль та ін.), синтетичні полімери - карбополи і поліетиленоксид. Здатність полімерів-матрицеутворювачів до набрякання або розчинення у водному середовищі визначається хімічною структурою, гнучкістю макромолекул, молекулярною масою (мірою полімеризації), наявністю зшивань між полімерними ланцюгами і їх частотою.

Після попадання у водне середовище таблетки на основі гідрофільних матриць набрякають, що призводить до формування гелю, що обмежує вивільнення АФІ. Під час набрякання дифузія води в гідрофільну матрицю розділяє її на об-

ласті: набряклої матриці (гель), з часом піддається ерозії; матриці, що набрякає; сухе ядро. З часом матриця піддається ерозії внаслідок переходу матрицеутворювача в розчин. Наявність шару гелю також забезпечує мукоадгезивні властивості матриці.

Вивільнення з подібних матриць здійснюється поетапно. Спочатку відбувається розчинення часток АФІ з поверхні таблетки. У міру проникнення розчинника в матрицю, протікає розчинення АФІ і її дифузія через матрицю гелю і сформовані в ній мікропори [12]. Легко розчинні АФІ вивільняються за допомогою дифузії, тоді як помірно і мало розчинні - шляхом ерозії (вимивання твердих часток). Водорозчинні АФІ можуть виступати в якості пороутворювачів і прискорюють вивільнення. Гідрофільні матриці часто використовують для забезпечення пролонгованого вивільнення мало або помірно розчинних у воді АФІ.

Гідрофобні матриці є каркасом, утвореним нерозчинними у водних середовищах матрицеутворювачами. За походженням матрицеутворювачів гідрофобні матриці можна підрозділити на ліпідні і полімерні. Ліпідні матриці отримують з жирного воску (карнаубський віск), жирних кислот і спиртів (стеаринова кислота, бегенова кислота, цетиловий спирт і тригліцериди), і схожих за природою речовин поліоксигліцеридів - стеароїлполіоксигліцериди (Gelucire). Полімерні (інертні) матриці виготовляють з гідрофобних полімерних речовин - поліетилену, полівінілхлориду, етилцелюлози, полімерів акрилової кислоти і її сополімерів.

Матриці з ліпідів чутливі до рН середовища і складу травного соку, піддаються біодеградації при попаданні в ШКТ. У водному середовищі розчинення і вимивання водорозчинних компонентів, у тому числі і АФІ, призводить до появи мікротріщин, мікроканалів і пор в матриці внаслідок її ерозії. Мікроканали формуються усередині матриці і на її поверхні, таким чином, збільшуючи її пористість [12, 16]. Посилення пористості як гідрофільних, так і гідрофобних матриць досягається за рахунок введення дезинтегрантів (розпушувачів) і водорозчинних речовин-пороутворювачів.

Застосування ліпідних і полімерних матриць найбільш обгрунтоване для пролонгованого вивільнення легко розчинних і розчинних у воді АФІ.

1.2.2. Матрицеутворюючі і допоміжні речовини, використовувані при отриманні таблеток

Здатність матриці забезпечувати пролонговане вивільнення залежить від фізико-хімічних властивостей використовуваних матрицеутворюючів, а також інших допоміжних речовин, необхідних для отримання таблеток.

Одним з широко вживаних в якості гідрофільного матрицеутворювача полімерів являється гідроксипропілметилцеллюлоза (ГПМЦ) - неіонний простий ефір целюлози. Гідратація ГПМЦ відбувається швидко, що призводить до утворення шару гелю. Оскільки в'язкість ГПМЦ практично не змінюється в широкому діапазоні рН, а в сильно кислих або лужних середовищах повільно зменшується, то цілісність матричної структури зберігається впродовж тривалого часу.

Вивільнення АФІ з матриць на основі ГПМЦ може протікати за типом дифузії або ерозії, а також комбінацією цих механізмів, що більшою мірою визначається розчинністю АФІ. В якості гідрофільних матрицеутворюючів також може виступати і інша похідна целюлоза - гідроксипропілцеллюлоза, гідроксиетилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза марок високої в'язкості.

В якості гідрофільних матрицеутворюючів застосовують карбополи – рідкозшиті полімери акрилової кислоти з ефірами цукрів або поліспиртів (Carbopol® 974P NF, Carbopol® 971P NF, Carbopol® 71G NF від Lubrizol, США). Наявність аніонних груп обумовлює рН-залежний характер вивільнення АФІ з таких матриць. При низьких рН карбополи не набрякають, але зі збільшенням рН відбувається їх набрякання і утворення гелю, що уповільнює вивільнення. Карбополи можуть покращувати розчинність слабких основ в нейтральних або лужних середовищах. Застосовуються для отримання мукоадгезивних і жувальних таблеток за допомогою прямого пресування, екструзії, сферонізації, в якості зв'язуючої речовини у вологій грануляції і покриття для нанесення оболонки.

Гліцерину дибегенат, Gattefossé (Франція), що випускається, під торговою назвою Compritol® 888 АТО, є суміш моно-, ди- і тригліцеридів - складних ефірів гліцерину і гідрофобної бегенової кислоти, має високу температуру плавлення близько 70°C і застосовується для гідрофобних матриць. Гліцерилу дибегенат

має низьке значення гідрофільно-ліпофільного балансу, рівне 2, тому ця речовина не диспергує у воді і має жироподібні властивості. Гліцерилу дибегенат використовується в якості змащуючої речовини при виготовленні таблеток і звязуючої при отриманні пеллет і твердих ліпідних часток з пролонгованим вивільненням шляхом екструзії розплаву, а також в якості гідрофобного матрицеутворювача. Виготовлення таблеток з гліцерилу дебегената можливо шляхом прямого пресування, вологій і сухій грануляції [24, 25]. Додаткова обробка таблеток температурою забезпечує збільшення їх міцності і більше виражене уповільнення вивільнення АФІ внаслідок сплаву часток ліпіну.

Гідрофобні полімерні матриці отримують з полівінілацетату, а саме Kollidon SR (BASF, Німеччина), який є фізичною сумішшю 19% полівінілпіролідону (повідону. Kollidon 30), 80% полівінілацетата, 0,2% аеросила і 0,8% натрію лаурилсульфату, отриману розпиленням висушуванням. Наявність гідрофобних вінілацетатних груп робить Kollidon SR нерозчинним у воді. Kollidon SR є неіоногенною сполукою і інертний по відношенню до АФІ. Іонний склад, рН середовища, зусилля пресування і міцність матриці практично не впливають на здатність матриці до пролонгованого вивільнення. Вивільнення АФІ з таблеток на основі Kollidon SR визначається їх розчинністю і залежністю цього параметра від рН.

Поширеними матрицеутворювачами також являються Eudragit RL100 і RS100 (Evonik Industries, Німеччина), мет, що є-/акрилові терполімери катіонного типу з низькою (RL) або високою (RS) проникністю в середовищах ШКТ, що містять полі(етилакрилат-со- метилметакрилат-со-триметиламмонію етилметакрилата хлорид) в співвідношенні 1:2:0, 2 і 1:2:0, 1 відповідно. Eudragit RL100 і RS100 нерозчинні у воді і їх набрякання не залежить від рН. Використання комбінації цих полімерів сприяє утворенню в матриці зон з підвищеною і зниженою проникністю до розчинника, що дозволяє змінити швидкість вивільнення діючої речовини. Вивільнення АФІ з таблетки відбувається за допомогою дифузії через пори в гідрофільних фрагментах полімеру. Ретардовані Eudragit використовують

для отримання таблеток шляхом прямого пресування, вологої грануляції, твердих дисперсій або екструзією.

До складу таблеток також вводять наповнювачів, звязуючі, розпушувачі, ковзаючі і змащуючі допоміжні речовини. Тип і зміст наповнювача значно впливають на швидкість вивільнення АФІ з них. Водорозчинні наповнювачі (лактоза) сприяють прискоренню вивільнення, тоді як не розчинні у воді (мікрокристалічна целюлоза або кальцію дифосфат) його уповільнюють. Зв'язуючі речовини вводять в таблетуєму суміш для забезпечення необхідної сили зчеплення при невеликому зусиллі пресування при таблетуванні. Ковзаючі (тальк, крохмаль, аеросилів) речовини покращують сипучість таблетмаси, а ті, що змащують (магнію стеарат, натрію стеарил фумарат, гліцерилу дибегенат) полегшують виштовхування таблетки з матриці, запобігають адгезії і налипанню пресованої суміші на прес-інструмент[24].

1.3 Способи отримання таблеток з матричною структурою і певними біофармацевтичними характеристиками

При розробці лікарських препаратів для забезпечення модифікованого вивільнення прибігають до фізичних і фізико-хімічних, хімічних, технологічних методів [6]. Для досягнення пролонгованого вивільнення найширше використовуються фізичні і фізико-хімічні методи, засновані на процесах набрякання матрицеутворювача і дифузії в нього розчинника. Набрякання також забезпечує можливість надання таблеткам гастроретентивних (плаваючих), мукоадгезивних властивостей, сприяючих уповільненню їх переходу з шлунку в кишківник. Такі таблетки часто отримують на основі гідрофільних матриць.

Використання феномену набрякання гідрофільної матриці лежить в основі таблеток TIMERx®, які використовують якості засобу доставки ряду АФІ, у тому числі малорозчинних і таких, що характеризуються вузьким терапевтичним діапазоном. Матриця таблетки є гетеродисперсною сумішшю полісахаридів ксантанової камеді і камеді бобів ріжкового дерева, які у присутності водного середовища утворюють міцний гель, який забезпечує пролонговане вивільнення лікар-

ської речовини з характеристиками, близькими до контрольованого. Наприклад, на основі технології TIMERx® розроблений лікарський препарат Орана ER, що містить оксиморфону гідрохлорид і що має пролонговане вивільнення.

Бульбашки повітря, що знаходяться усередині гелю матриці, що сформувався, забезпечують знаходження матриці на поверхні шлункового соку і надають їй гастроретентивні властивості (плавучість), оскільки щільність матриці стає менше щільності шлункового соку. У 1999 р. Krogel I. і Bodmeier R. розробили гастроретентивну плаваючу систему, яка була непроникною, порожнистий поліпропіленовий циліндр з незамкнутими кінцями, в який по обидві сторони були поміщені дві таблетки з матричною структурою на основі ГПМЦ і що містять хлорфеніраміна малеат і ібупрофен. Між таблетками сформований заповнений повітрям простір, що забезпечує плавучість системи до моменту повного розчинення однієї з таблеток. Китайські учені Xiaole Qi, Haiyan Chen, Yao Rui та ін. створили плаваючі таблетки офлоксацину з контрольованим вивільненням впродовж 12 год, що складаються з таблетки-ядра і пресованого покриття, що містить газотвірний агент бікарбонату натрію і матрицеутворювача натрію альгінату. Попадання таблетки, що утворюються в результаті, в середу шлунку бульбашки вуглекислого газу утримують її на поверхні. Для отримання плаваючих таблеток також використовують і полімерні матрицеутворювачі. Таблетки, Kollidon SR, що містять, і пропранолола гідрохлорид мають плавучість впродовж 24 год, а також пролонгованим вивільненням АФІ. Плавучість регулювали шляхом підбору зусилля пресування, що забезпечує пористість таблетки 0,25-0,35 [17].

Отримання комплексних сполук лікарської і допоміжної речовини є основним хімічним методом надання таблетці структури матриці. Інтерполімерні комплекси (ІПК) - структури, що формуються в результаті взаємодії хімічно молекул комплементу полімерів, що містять донори і акцептори протонів, а також протиіонно заряджених полііонів. Інтерполіелектролітні комплекси характеризуються вираженою рН і іонною чутливістю, що обумовлює їх стійкість в шлунково-кишковому тракті [28]. АФІ вивільняється з інтерполімерних комплексів за допомогою дифузії (через матрицю, що набрякає), швидкість якої визначається

площею дифузії, частотою зшивань між молекулами полімеру, а також наявністю взаємодії між АФІ і ІПК.

Технологічні методи отримання таблеток з матричним каркасом включають використання компонентів з різною швидкістю вивільнення, дизайн структури і геометрії таблетки, створення резервуарних систем і так далі. Отримання багатошарових таблеток дає можливість поєднувати декілька діючих речовин, несумісних за фізико-хімічними властивостями, пролонгувати їх дію, регулювати послідовність всмоктування в певні проміжки часу. Напресування шарів дозволяє також розділити несумісні лікарські речовини, помістивши одно в ядро, а інше - в оболонку.

Одним з успішних прикладів отримання багатошарових таблеток є технологія Geomatrix® компанії SkyePharma (Швейцарія). Таблетка Geomatrix® складається з гідрофільної матриці, що є ядром системи і що містить активну речовину, і однієї або двох непроникних або напівпроникних полімерних оболонок, що виконують функцію бар'єрів. При приміщенні у водне середовище ядро розширюється, а такі бар'єри або набрякають з утворенням гелю, або піддаються ерозії. Наявність оболонок зменшує поверхню вивільнення АФІ, що забезпечує уповільнення її вивільнення. Після набрякання і формування гелю, як правило, таблетка розчиняється, не залишаючи залишкових фрагментів в шлунково-кишковому тракті. Системи Geomatrix® дозволяють досягти одночасного вивільнення з таблетки однієї і більше за АФІ з різною швидкістю. Так, таблетка може забезпечити початкове вивільнення АФІ для отримання швидкого терапевтичного ефекту, після чого відбувається його контрольоване вивільнення з постійною швидкістю.

Таблетки типу Dome matrix® складаються з модулів, що забезпечують зручність дозування, кінетику вивільнення АФІ, що вимагається. Дизайн таблетки має на увазі вбудовування і замикання модулів для безпечного прийому ЛПІ пацієнтом. Модулі є гідрофільними матрицями. Попадання повітря щілина між двома центральними модулями надає такій системі гастроретентивні властивості (рис. 1.1)



Рис. 1.1 Структура таблетки Dome matrix®

Таблетки типу «таблетка в таблетці» або core - in - cap розроблені в 1980 - х рр. Таблетки з подібним дизайном складаються з матриці-ядра дисковидної форми, на яке по усіх поверхні напресовано покриття, що нагадує «шапку» або таблетку (рис. 1.2).

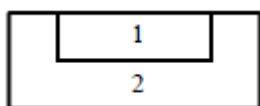


Рис. 1.2 Структура і зразок фрагменту таблетки core - in – cap: 1 - ядро (core) 2 – «шапка» (cap)

«Таблетка в таблетці» здатна забезпечувати кінетику вивільнення, що відповідає нульовому порядку. Таблетки, отримані Danckwerts, склалися з ядра, ГПМЦ, що містить, і ібупрофен, і покриття з суміші карнаубського воску і етилцелюлози. Вивільнення зразків характеризувалося кінетикою нульового порядку і тривалістю близько 18 год.

1.4. Технологічні аспекти отримання таблеток з матричною структурою

Пресування, суха або волога грануляція є основними технологічними етапами отримання таблеток. При пресуванні таблетуємий матеріал спочатку піддається первинному ущільненню: при низькому зусиллі пресування частки зближуються один відносно одного. При подальшому підвищенні зусилля матеріал

інтенсивно ущільнюється, порожнечі між частками заповнюються, а самі частки зазнають пружну і пластичну деформацію, що призводить до утворення компактного пористого тіла з достатньою механічною міцністю, яка при збільшенні зусилля пресування змінюється трохи, що забезпечує об'ємне стискування часток без збільшення контактних поверхонь [25].

Найпривабливішою технологією отримання таблетованих форм є пряме пресування. El - Vagotі та ін. отримували пероральні матриці за допомогою цієї технології, яка має на увазі змішування порошків модельного АФІ теофіліну і матрицеутворюючів (карнаубський віск, етилцелюлоза, Kollidon SR) в співвідношенні ЛР : матрицеутворювач 1:3, 1:2 і 1:1 і наступне таблетування. Перевага цієї технології полягає у відсутності необхідності проведення додаткових технологічних етапів. Але, незважаючи на це, використання прямого пресування дуже обмежене, оскільки для забезпечення роботи пресу таблетки таблетуєма суміш повинна мати оптимальну сипучість, пресуємістю, низькою адгезією до прес-інструменту. Тому на практиці частенько прибігають до грануляції.

Грануляція є процесом спрямованого укрупнення часток порошкоподібного матеріалу. За допомогою грануляції досягають поліпшення сипучості, рівномірної швидкості вступу суміші в матрицю пресу таблетки, більшої точності і однорідності дозування, запобігання розшаруванню суміші. Гранули отримують як сухим, так і вологим способом. Суха грануляція полягає в змішуванні, компактуванні (брикетуванні) порошкової суміші, подрібненні брикетів, класифікації і опудрювання отриманого грануляту з наступним таблетуванням. Зчеплення часток порошку здійснюється за допомогою дії молекулярних, електростатичних, а згодом і капілярних сил, що призводить до утворення агломератів через формування твердих містків, що утворюються із-за спікання, часткового сплаву часток або кристалізації розчинних речовин. Суха грануляція доцільна у разі гігроскопічних, гідролізованих, термолабільних лікарських речовин. В якості єднальних речовин використовують мікрокристалічну целюлозу, кросповідон, лактозу, кальцію фосфат двоосновний.

Найбільш поширена волога грануляція, яка включає етапи зволоження суміші, формування гранул, сушки, калібрування і опудрювання гранул перед таблетуванням. Зволоження проводять з використанням води, розчинів етанолу, розчинів крохмалю, ГПМЦ, метилцелюлози, гідроксипропілцеллюлози, етилцелюлоза; коповідона і полівінілпіролідону. Гранулюючий агент, потрапляючи на частки порошку, змочує його і утворює рідкі містки, які з часом перетворюються на тверді містки, а частки утворюють агломерати. Містки формуються внаслідок молекулярних, електростатичних, капілярних, хімічних сил.

Альтернативним способом грануляції є екструзія. Ця технологія має на увазі використання термопластичних полімерів (повідон, коповідон, кросповідон) і матрицеутворюючів (ГПМЦ, гідроксипропілцелюлоза, гліцерилу дибегенат, карнаубський віск, Kollidon SR, полуксамери). АФІ змішують із заздалегідь розплавленим полімером і отриману суміш завантажують в екструдер і пропускають суміш при певній температурі, потоці речовини і тиску. В процесі екструзії розплав переміщається між двома шнеками, гомогенізується з видаленням бульбашок повітря за допомогою вакууму і продавлюється через голівку екструдера, що формує. Отриманий екструдат охолоджують, змізернюють до необхідного розміру, калібрують, опудрюють, а потім таблетують. На процес екструзії впливають температура склування полімеру і параметри реологій екструдованої суміші. Переважне використання полімерів з низькими температурами склування, оскільки вони легше піддаються плавленню і не вимагають введення пластифікаторів. Відсутність необхідності застосування гранулюючих агентів і тривалої сушки грануляту, висока однорідність дозування і міра включення є основними перевагами екструзії.

Мікроінкапсулювання є способом отримання матриць мікророзміру - мікрочасток, мікросфер, які застосовують для наповнення капсул і отримання таблеток. Мікрочастки мають тверде, рідке або газоподібне ядро, покрите оболонкою з тих, що набрякають у водному середовищі, інертних або розчинних при певних рН або полімерів (альгінова кислота, желатин, полівініловий спирт, етилцелюлоза, сополімери метакрилової кислоти та ін.). Вибір оболонки визначається фі-

зико-хімічними властивостями АФІ, а також її стабільністю, летючістю і бажаним типом вивільнення з мікрочасток. Мікроінкапсулювання дозволяє захищати АФІ від окислення, гідролітичних процесів, температури, маскувати неприємний запах і смак, пролонгувати вивільнення, об'єднувати в різних шарах носія декілька АФІ. Мікроінкапсулювання проводять за допомогою нанесення покриття в дражиувальному котлі або псевдозрідженому шарі, розпилювальним висушуванням або кристалізацією, коацервацією полімеру, міжфазною і *in situ* полімеризацією, методом подвійних емульсій з наступним видаленням розчинника. Отримані таким чином мікрочастки і мікросфери можуть бути складником таблеток на основі множинних пеллет, каркас яких також може мати матричну структуру.

1.5. Характеристика сучасних інгібіторів фібринолізу

Кровотеча є одним з найбільш небезпечних і частих ускладнень хронічних або гострих захворювань і станів, наприклад, при гемофілії, виразці шлунку, пологах та ін. Так, кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є загальною медичною проблемою з рівнем тієї, що зустрічається від 50 до 150 випадків на 100 тис. чоловік в рік. Зупинка кровотеч на практиці здійснюється різними способами (механічними, хірургічними і так далі) із застосуванням гемостатичних ЛЗ. До гемостатичних (кровоспинних) засобів відносяться інгібітори фібринолізу, коагулянти (етамзилат, вікасол, протаміну сульфат та ін.), а також чинники згортання (чинник згортання VIII і чинник Віллебранда).

Інгібітори фібринолізу чинять специфічну кровоспинну дію при різних патологічних станах, що супроводжуються підвищеною фібринолітичною активністю крові і тканин, а також при хірургічних операціях. Інгібітори фібринолізу підрозділяють на аналоги лізину (ϵ -амінокапронова кислота, транексамова кислота і 4-амінометилбензойна кислота) і антиферментні препарати (апротинін). Механізм дії інгібіторів фібринолізу полягає в конкурентному гальмуванні плазминогенактивуєрующего ферменту і пригнібленні утворення плазміну (амінокапронова кислота, амінометилбензойна кислота та ін.) або у взаємодії з плазміном (апротинін).

Одним з представників групи інгібіторів фібринолізу є 4-амінометилбензойна кислота (Амбен). Амбен чинить гемостатичний і антифібринолітичний фармакологічні ефекти. Амбен інгібірує активатори плазміногена і плазміну, сприяє стабілізації фібрину і його відкладенню в судинному руслі, опосередковано індукує агрегацію і адгезію тромбоцитів і еритроцитів, посилює детоксикуючу функцію печінки, пригнічує антителогенез. У амбена відмічають здатність пригнічувати дію пепсину, карбоксипептидаза В, трипсину, гістаміну, гіалуронідази і попереджати активацію С-проестерази. Амбен чинить виражену протинабрякову, протизапальну, імуномодулюючу і антимікробну дію. Нейтралізує фібринолітичний ефект стрепто-, стафіло-, ентерокинази. Зменшує проникність капілярів, відновлює мікроциркуляцію. Амбен попереджає залучення плазміну до активації механізмів неспецифічної резистентності.

Основними показаннями до застосування амбена є локальні кровотечі, обумовлені підвищеним фібринолізмом; генералізовані фібринолітичні кровотечі; стани, при яких розвивається системний гіперфібриноліз (передозування активаторів плазміногена, стрептокинази, урокиназа та ін.); попередження розвитку вторинної гіперфібриногенемії при масивних переливаннях консервованої крові; ускладнення гострої променевої хвороби (гранулоцитопенія, інфекції, геморагічний діатез (ДВС-синдром) і токсемія). Використання амбена у хворих міомою матки, що супроводжується патологічними кровотечами, зменшує явища ендотоксикозу і робить виражений гемостатичний ефект.

Після вживання виявляється в крові через 15 хв. Стах досягається через 3 год. Амбен добре всмоктується з ШКТ, максимальний його вміст в крові при введенні пер ор спостерігається через 2-3 години. За 24 години з сечею виділяється 50-70% введеного препарату в незміненому виді. Потім в/м ін'єкції 4-амінометилбензойна кислота піддається швидкій резорбції, Стах в крові досягається через 30-60 хв. Потім в/в ін'єкції препарату в дозі 1,5 мг/кг концентрація 4-амінометилбензойної кислоти в крові швидко знижується і через 3 год активна речовина практично не визначається. Частина препарату, що залишилася, мета-

болізується до N -ацетил-р-амінометилбензойної кислоти, з подальшою біотрансформацією за типом сульфаніламідів.

Амбен протипоказаний при тромбофіліях, що супроводжуються розвитком тромбозів і тромбоемболій, гіперкоагуляційній фазі ДВС-синдрому, важких формах ішемічної хвороби серця або мозку, хронічної ниркової недостатності, вагітності. Побічні ефекти амбена проявляються у вигляді блювоти або діареї; підвищення або пониження артеріального тиску, тахікардії; у місці ін'єкції можливий розвиток тромбофлебиту. Амбен може викликати алергічні реакції і інші побічні ефекти, серед яких ниркова коліка, катаральні явища з боку верхніх дихальних шляхів. В деяких випадках спостерігається запаморочення, ортостатична гіпотензія, судоми. Амбен вводять внутрішньовенно, струминний в дозах 50-100 міліграм. ВРД при парентеральному прийомі складає 100 мг, при пероральному прийомі ВРД - 100 мг і 250 мг.

Нині на вітчизняному фармацевтичному ринку ЛП 4-амінометилбензойної кислоти виробляються тільки у формі 10 мг/мл 10 мл розчину для ін'єкцій. Тому створення перорального ЛП амбена в твердій ЛФ є актуальним, а ЛП з модифікованим вивільненням амбена зробить можливим зменшення вірогідності розвитку небажаних побічних ефектів і підвищить комплаєнтність лікування пацієнтів, що доцільно при застосуванні цього ЛВ в якості допоміжного засобу гемостатичної терапії в екстремальних ситуаціях в області медицини катастроф.

Висновки до глави 1

Розробка ЛП з модифікованим вивільненням і заданими біофармацевтичними властивостями є одним з найважливіших завдань сучасної фармацевтичної технології. Проведений аналіз літературних даних показує, що при розробці пероральних ЛП з модифікованим вивільненням у вигляді твердих ЛФ вибір способу, що забезпечує необхідну кінетику вивільнення, обумовлений фармакологічними і фізико-хімічними особливостями що вводяться в них АФІ, і, в першу чергу, розчинністю у воді. При розробці ЛП у формі таблеток з матричною стру-

ктурою вказані особливості обумовлюють вибір типу матриці і речовин, що утворюють її.

Фізико-хімічні властивості і технологічні характеристики АФІ обумовлюють вибір технології виготовлення ЛП у вигляді твердих ЛФ, і умови таблетування. Параметри технологічних стадій чинять вплив на біофармацевтичні властивості отриманого продукту, що демонструє необхідність проведення спеціальних досліджень по обґрунтуванню значень технологічних параметрів. Фармакологічні особливості амбена вказують на актуальність розробки їх пероральних ЛП у вигляді таблеток з модифікованим (пролонгованим) вивільненням. Обмежені дані про фізико-хімічні і технологічні властивості АФІ амбена вимагають проведення додаткових досліджень по їх вивченню у рамках розробки складу і технології отримання пероральних ЛП у вигляді таблеток з модифікованим (пролонгованим) вивільненням даних АФІ.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

Об'єктами справжнього дослідження по розробці ЛП з пролонгованим вивільненням є субстанція, а також виготовлені в результаті дослідження таблетмаси і таблетки.

Амбен (4-амінометилбензойна кислота) має брутто-формулу $C_8H_9NO_2$ і молекулярну масу 151,17 г/моль (рис. 2.1).

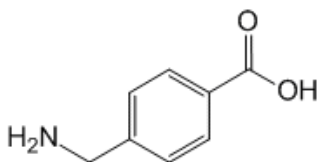


Рис. 2.1 Структурна формула амбену

Субстанція амбена є білим кристалічним порошком, помірно розчиним у воді, практично нерозчинним в 96 % спирті і хлороформі. 1% водний розчин має значення рН від 6,0 до 7,0.

Для отримання таблеток з пролонгованим вивільненням АФІ в роботі використовували наступні матрицеутворювачі.

Kollidon SR фірми BASF, Німеччина (USP) - білий або злегка жовтуватий вільно текучий порошок з відмінною сипучістю, насипною щільністю 0,45 г/мл. Наявність гідрофобних вінілацетатних груп обумовлює його розчинність в N - метилпірролідоні і відсутність розчинності у водному середовищі.

Гліцерилу бегенат (Ph.Eur., USP) Compritol 888 АТО фірми Gattefossé, Франція є твердою воскоподібною масою, або білими майже маслянистими пластівцями або дрібним порошком. Зміст моноацилгліцеридів варіюється від 15 до 23%; диацилгліцеридів - від 40 до 60%; триацилгліцериди - від 21 до 35%. Прак-

тично нерозчинний у воді, розчинний в метиленхлориді, частково розчинний в гарячому 96% етанолі.

Введення до складу таблетки не лише матрицеутворювачів, але і інших допоміжних речовин обумовлено необхідністю забезпечення необхідних фізико-хімічних, технологічних і біофармацевтичних властивостей. При вивченні фізико-хімічних властивостей АФІ, розробці складу таблеток і їх дослідженні застосовували наступні допоміжні речовини, розчинники, що дозволені до медичного застосування і відповідають вимогам вказаної нормативної документації.

Полівінілпіролідон(USP, Ph.Eur., JP) марки Kollidon фірми BASF, Німеччина є практичною вільно текучий білий або жовтуватий порошок із слабким характерним запахом. Добре розчинний у воді, метанолі, етанолі, ізопропанолі, хлороформі, хлористому метилені, гліцерині і так далі. У роботі використовували Kollidon 17 і Kollidon 30. Застосовується в якості звязувальної речовини при отриманні таблеток за допомогою сухої і вологої грануляції; солюбілізатора, що гідрофілізує і пороутворюючого компонента в твердих лікарських формах.

Коповідон Kollidon 64 (USP, Ph.Eur.) фірми BASF, Німеччина - сополімер вінілпіролідону і вінілацетату в співвідношенні 6:4. Білий або злегка жовтуватий вільно текучий порошок із слабким специфічним запахом, що практично не має смаку. Розчинний у воді, етанолі, ізопропанолі, хлористому метилені, гліцерині і пропіленгліколі. Використовується як звязувальний агент при прямому пресуванні, сухій і вологій грануляції.

Сополімер (метакрилової кислоти-со-метилметакрилату) 1:1 (USP, Ph.Eur., JP) Eudragit L100 фірми Evonik Industries, Германію. Білий порошок з характерним запахом, що містить 0,3% натрію лаурилсульфату. 1 г Eudragit L100 розчинний в 7 г метанолу, етанолу, водному розчині ізопропанолу і ацетону, що містить 3% води, тоді як додавання 1 М гідроксиду натрію призводить до утворення каламутних розчинів. Практично нерозчинний в етилацетаті, хлористому метилені, петролійному ефірі і воді. У водних середовищах розчинний при рН більше 6,0. Використовується як кишковорозчинне покриття, що забезпечує вивільнення АФІ в початковому відділі кишечника, а також при грануляції для

отримання ЛП з контрольованим вивільненням і їх спрямованої доставки в кишковий відділ ШКТ.

Карбоксиметилцелюлоза (USP, Ph. Eur.) Ashland, США - натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, є білий або білий із злегка жовтуватим відтінком порошок. Розчинний в холодній і гарячій воді, при $pH \leq 4$ характеризується максимальною в'язкістю розчинів, при pH від 7,0 до 9,0 розчинний. При додаванні полівалентних катіонів утворюються зшивання, що призводить до формування гелю. Використовується в комбінаціях з основними гідрофільними матрицеутворювачами, у складі покриттів в якості плівкоутворюючого агента.

Мікрокристалічна целюлоза Avicel PH 102 (USP, Ph. Eur., JP) FMC BioPolymer, США - очищена, частково деполімеризована целюлоза, отримана шляхом обробки альфа-целюлози мінеральною кислотою. Білий або майже білий, дрібний або гранульований порошок. Практично не розчинний у воді, ацетоні, безводному етанолі, толуолі, розчинах розлучених кислот і 50% натрію гідроксиду. Застосовується для прямого пресування.

Магнію стеарат (USP/ NF, BP, Ph. Eur., DAB, JP and FCC, АФІ 42-1324-97) від Ligamed, Peter Greven GmbH&Co, Німеччина - білий, дуже легкий і дуже дрібний порошок, жирний на дотик. Практично нерозчинний у воді і у безводному етанолі. Відноситься до групи ковзких допоміжних речовин, сприяє полегшенню виштовхування таблетки з матричного каналу, запобігає налипанню таблетованої маси на пуансони і стінки матриці пресу таблетки.

Кремнію діоксид колоїдний (USP, Ph. Eur., ГОСТ 14922-77) Sigma Aldrich, США - легкий, високодисперсний порошок блакитнувато-білого кольору, застосовується в якості ковзкого агента, знімає електростатичний заряд з часток порошку або грануляту, покращує плинність.

2.2 Методи досліджень

2.2.1. Вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей фармацевтичних субстанцій

Визначення залежності розчинності АФІ від рН проводили по методу «струшування у флаконі» (shake - flask) згідно двох схем. Перша схема включала оцінку розчинності АФІ згідно АНД «Розчинність» у буферних розчинах з різними рН. Для АФІ амбена дослідження проводили в 0,05 М буферних розчинах, що моделюють середовище різних відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) : солянокислому (рН 1,2; 2,0), гліциново-солянокислому (рН 2,2), фталатному (рН 3,0; 4,0; 5,0), фосфатному (рН 6,0; 6,8; 8,0).

До навішувань АФІ додавали необхідну кількість буферного розчину з розрахунку 1 г; 0,100 г; 0,033 г; 0,010 г і 0,001 г субстанції на 1 мл розчинника. Проби інкубували при 37°C і постійному перемішуванні в шейкері-інкубаторі ІКА KS 3000 ic control (Німеччина) з частотою 180 об/хв впродовж 24 годин. Після закінчення інкубації повноту розчинення АФІ оцінювали візуально, а також проводили кількісне визначення в зразках: відбирали проби в герметично прогріті, що закриваються, до 37°C центрифужні пробірки, які центрифугували впродовж 5 хвилин при 200 г на центрифугу LMC, - 3000 (Biosan, Латвія). Додатково проводили визначення кількості АФІ в пробах. Для цього відбирали по 0,05 мл проби супернатанту у флакони для автоінжектора, які до аналізу знаходилися при 37°C, в частині зразка, що залишилася, вимірювали рН за допомогою рН-метра S220 SevenCompact від Mettler Toledo, забезпеченим хлоридсрібним електродом InLab Routine (Швейцарія). Перед приміщенням у флакони проби з теоретичною концентрацією пророксана 10 мг/мл і більше розводили використовуваним при дослідженні розчинності буферним розчином до розрахункової концентрації 1 мг/мл. Кількісне визначення АФІ в пробах проводили за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

2.2.2. Вивчення фракційного складу і морфології порошків фармацевтичних субстанцій

Для оцінки фракційного складу і вивчення морфологічних особливостей (розмір, форма, характер поверхні) порошків АФІ використовували метод прямої оптичної мікроскопії у світлі, що проходить.

На чисте, заздалегідь знежирене предметне скло поміщали 1 мг субстанції, а потім іммерсійну рідину (диметикон або мінеральне масло). Порошок суспендували за допомогою шпателя до рівномірного розподілу твердих часток в об'ємі іммерсійної рідини, після чого мікропрепарат накривали покривним склом, уникаючи попадання бульбашок повітря. Зразки досліджували з використанням мікроскопа Axio Observer.Z1 Carl Zeiss (Німеччина) і об'єктиву A - Plan 10x/0.25 Ph 1, забезпеченого програмним забезпеченням ZEN, - ZEISS, за допомогою якого проводили вимір розмірів часток порошків.

2.2.3. Отримання модельних зразків таблеток

Таблетки отримували на однопуансонному ексцентриковому таблетпресі. Таблетки пресували з використанням 8 мм двояковипуклого пуансона з радіусом кривизни 7 мм при різних зусиллях пресування.

2.2.4. Вивчення вивільнення фармацевтичних субстанцій з таблеток

Вивільнення досліджуваних АФІ з таблеток досліджували за допомогою *on-line* системи розчинення, що складається з тестера розчинення DT 820 ERWEKA (Німеччина), водяної бані з постійним об'ємом термостатуємої рідини, спектрофотометра UV - 1800 Shimadzu (Японія), що містить в кюветному відділенні 8 кювет з товщиною поглинаючого шару 10 мм, пристрої автоматичного відбору проб, забезпеченого фільтрами Poroplast з розміром пір 20 мкм. Усі елементи установки сполучені проточною системою з перистальтичним насосом IPC Ismatec (Німеччина) і працюють під управлінням програмного забезпечення Disso.Net 2.9.0.0.

Для проведення тесту як середовища розчинення використовували заздалегідь дегазовані за допомогою УЗ-гомогенізатора BANDELIN electronic UW - 2200 (Німеччина) буферних розчинів. Випробування проводили на 6 таблетках кожної серії. Відбір проб здійснювали через певні інтервали часу автоматично. Проби за допомогою перистальтичного насоса прокачувалися в кюветне відділення спектрофотометра для виміру оптичної щільності. Виміри проводилися паралельно, після чого проби поверталися в колби. Кількість АФІ, що вивільнилася

з таблеток, визначали за допомогою виміру оптичної щільності стандартного розчину АФІ, що знаходиться в тих же умовах, що і досліджувані зразки таблеток. В якості розчину порівняння використання середовище розчинення, в якому проводили тест.

Для таблеток амбена з пролонгованим вивільненням тест проводили на приладі типу «лопатева мішалка» з використанням в якості середовища розчинення 0,05 М соляної кислоти з рН 1,2 і 0,05 М фосфатний з рН 6,8 буферних розчинів, що моделюють умови рН шлунку і кишкового відділу ШКТ. Об'єм середовища розчинення складав 500 мл, температура середовища розчинення $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Під час випробування за допомогою автоматичного пристрою скидання таблетки поміщали в посудини з середовищем розчинення. Швидкість обертання лопатевої мішалки - 50 об/хв. В солянокислому буфері випробування проводили впродовж 2 год, кількість АФІ, що перейшла в середовище розчинника, аналізували впродовж 2 год після початку експерименту. У фосфатному буфері випробування проводили впродовж 8 год, кількість АФІ, що перейшла в середовище розчину, аналізували впродовж 8 год після початку експерименту.

РОЗДІЛ 3.

3.1. Вивчення розчинності субстанції амбена при різних рН

Вивчення розчинності субстанції є важливим етапом рішення технологічних завдань, оскільки дозволяє здійснити попередній вибір ЛФ і її біофармацевтичних характеристик, а особливості розчинення субстанції визначають швидкість, повноту їх вивільнення і всмоктування. Наявні дані про розчинність що вивчаються субстанції не враховують залежність розчинності від рН, яка є особливо актуальною при розробці пероральних ЛП. У зв'язку з цим нами проведені дослідження за визначенням розчинності субстанції в умовах рН, що змінюється, у буферних середовищах з рН, що імітує відповідні відділи ШКТ.

В результаті експериментів встановлено, що в області насичених концентрацій (теоретичні концентрації $6,6 \cdot 10^{-4}$ М і $2,2 \cdot 10^{-4}$ М) залежність розчинності амбена носить несистематичний характер через його виражений вплив на рН буферних розчинів (рисунок 3.1).

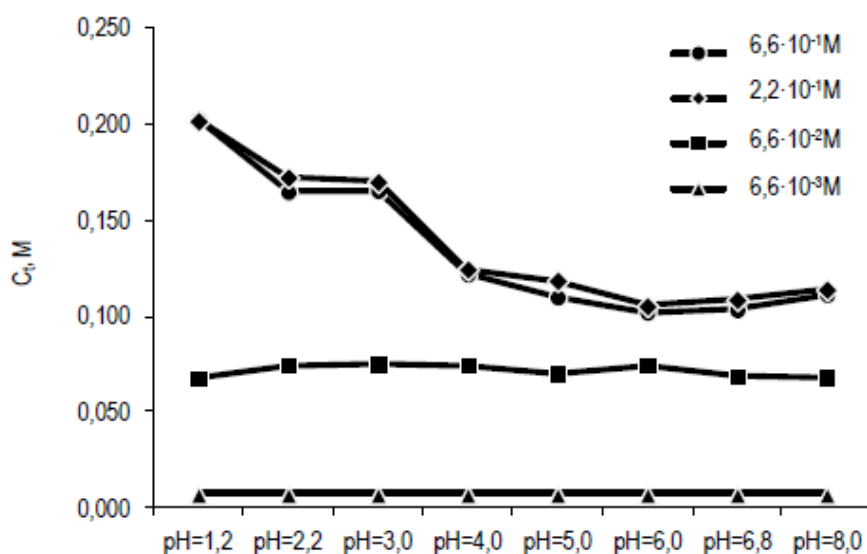


Рис. 3.1 Залежність концентрації амбена (C_t) в розчині від використовуваного буфера.

Згідно з отриманими даними значення рН насичених розчинів амбена в середовищах з початковим рН менше 5 виявляються сильно завищеними, а при початкових рН більше 6 - значення рН насичених розчинів помітно нижче. В умо-

вах низьких рН це може бути пов'язано з недостатньою буферною місткістю солянокислого буфера і утворенням розчину, в якому рН визначається дисоціацією амбена. Отже, має місце помітне підвищення рН, що призводить до зниження приросту розчинності в розчинах з початково низьким рН як у випадку з солянокислим буфером з рН=2,0, так і гліциновим буфером з рН=2,2. У зв'язку з вищепереліченим аналіз залежності розчинності

Встановлено, що залежність розчинності амбена від рН відповідає такій для амфолітних сполук. У кислому середовищі амбен характеризується високою розчинністю, а його вивільнення з таблеток, мабуть, протікатиме з високою інтенсивністю, що демонструє доцільність забезпечення вивільнення даній субстанції при рН, близьких до нейтральних, де вплив рН на її розчинність виражений слабо, а швидкість вивільнення амбена менше всього визначатиметься значенням рН середовища.

3.2. Розробка таблеток амбена з пролонгованим вивільненням на основі гідрофобної матриці

Висока розчинність і, як наслідок, висока швидкість виведення амбена з організму обумовлює необхідність багатократного прийому його пероральних препаратів (3-4 рази в добу) для підтримки діючої концентрації в організмі. Це вказує на доцільність зменшення числа прийомів ЛП за рахунок підтримки постійного рівня амбена в крові [11, 33, 36], причому досягнення повного вивільнення амбена повинне здійснюватися впродовж 6-8 годин. Використання великих доз амбена і потреба в його досить тривалому вивільненні з ЛП у поєднанні з особливостями розчинності даної субстанції вказують на привабливість використання для отримання пролонгованого вивільнення гідрофобних матриць, вивільнення з яких понизить інтенсивність вступу субстанції при попаданні в шлунок, а також забезпечить рівномірне вивільнення в кишковому відділі ШКТ.

3.3. Вибір допоміжних речовин при отриманні таблеток амбена з пролонгованим вивільненням

Враховуючи рН-залежний характер розчинності амбена, для отримання таблеток на основі матриць аналізували можливість використання матрицеутворюючих речовин, які мають гідрофобні властивості і формують каркас незалежно від рН середовища, що оточує таблетку. В якості матрицеутворюючих, що задовольняють таким умовам, використовували ліпід - гліцерилу дибегенат і полімер Kollidon SR.

На початковому етапі розробки таблеток з пролонгованим вивільнення амбена визначали оптимальне співвідношення субстанції: матрицеутворювач. Дослідження проводили на модельних таблетках, отриманих прямим пресуванням. Для отримання таблеток амбена на основі полімерної і ліпідної матриці усі інгредієнти, за винятком стеарату магнію, перемішували в змішувачі. Потім суміш опудрювали в тому ж змішувачі і піддавали пресуванню на пресі таблетки. Склади таблетуємих сумішей модельних таблеток представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Склад модельних таблеток амбена

Інгредієнт	Вміст в таблетці, мг							
	MA1	MA2	MA3	MA4	MA5	MA6	MA7	MA8*
Амбен	100	100	100	100	100	100	100	115
Kollidon SR	150	100	80	60	-	-	-	-
Гліцерилу дибегенат					120	100	60	30
Аеросил	2,5	2,0	1,8	1,6	2,1	2,0	1,8	1,5
Магнію стеарат	2,5	1,5	1,5	2,1	2,0	2,0	1,8	1,5

Примітка.* - склад МА8 містив пропорційно збільшену дозу амбена, оскільки при використанні дози в 100 мг при діаметрі пуансона 8 мм таблетування неможливе (співвідношення амбен:гліцерилу дибегенат 1:0,3).

Результати тесту «Розчинення», проведеного в 0,05 М солянокислому буферному розчині з рН 1,2, показали, що таблетки, що містять як ліпідний, так і полімерний матрицеутворювач, мають вибухове вивільнення (рисунок 3.2). При цьому зі збільшенням вмісту матрицеутворювача кількість амбена, що вивільнилося, достовірно знижується ($P < 0,05$).

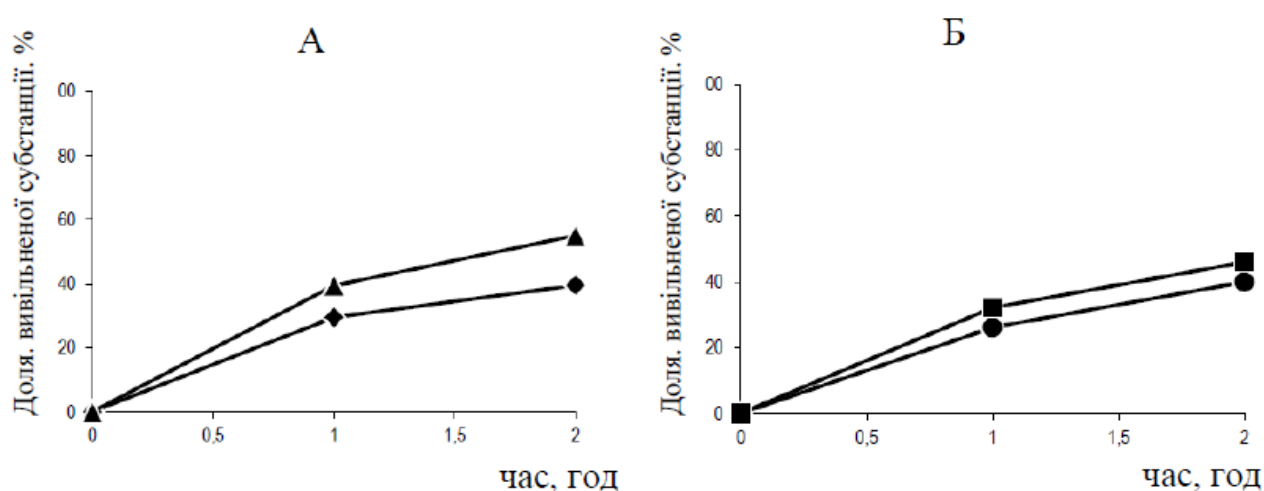


Рис. 3.2 Вплив доль матрицеутворювача на вивільнення амбена з таблеток при рН шлунку.

А – амбен:Kollidon SR: ▲ - 1:1 (МА2); ◆ - 1:1,5 (МА1);

Б - амбен:гліцерилу дибегенат: ■ - 1:1 (МА6); ● - 1:1,2 (МА5).

Слід зазначити, що полімерні матриці володіють декілька більшої швидкістю вивільнення в порівнянні з ліпідними, хоча збільшення змісту Kollidon SR (амбен: Kollidon SR 1:1, 5) забезпечує швидкість вивільнення амбена схожу з такою у ліпідних матриць, в яких співвідношення амбен:гліцерилу дибегенат складає 1:1 і 1:1, 2. Подальше збільшення долі матрицеутворювача в таблетці недоцільно, оскільки при зниженні інтенсивності початкового вивільнення субстанції в шлунку, її вивільнення в кишковому відділі ШКТ, мабуть, буде досить уповільненим, що, можливо, не дозволить забезпечити повного вивільнення субстанції

за час знаходження ЛП в кишковику. До того ж збільшення маси і розмірів таблетки представляється небажаним, оскільки виникає підвищення вірогідності утруднення прийому такого ЛП пацієнтами.

Профілі вивільнення таблеток цих складів в середовищі з рН кишкового відділу ШКТ демонструють здатність до пролонгованого вивільнення амбену, і підтверджують вищесказане. Зі збільшенням долі матрицеутворювача відбувається уповільнення вивільнення як у разі гліцерилу дибегената, так і Kollidon SR (рисунок 3.3). При цьому матриці на основі Kollidon SR також характеризуються більшою швидкістю вивільнення в порівнянні з ліпідними. Ймовірно, наявність в структурі Kollidon SR гідрофільних зон водорозчинного повідону (Kollidon 30) забезпечує велику міру проникнення води і, як наслідок, додаткове формування в структурі таблетки каналів дифузії субстанції.

Зменшення співвідношення амбен : Kollidon SR від 1:1, 5 до 1:1 збільшує швидкість вивільнення амбена, але не сприяє його повному вивільненню за 6-8 год. Тоді як використання амбен : Kollidon SR 1:0, 6 призводить до вибухового вивільнення (рисунок 3.3 А). У разі ліпідних матриць істотне зменшення долі гліцерилу дибегената в співвідношенні амбен:гліцерилу дибегенат з 1:1, 2 до 1:0, 3, хоча і супроводжується достовірним збільшенням швидкості вивільнення, але не забезпечує повного вивільнення АФІ за 6-8 годин (менше 50 % за 5 годин, рисунок 3.3 Б). Усі отримані зразки на основі ліпідного і полімерних матрицеутворювачів характеризуються високою інтенсивністю вивільнення впродовж першої години.

Таким чином, пролонговане вивільнення амбену з таблеток з характеристиками, що враховують особливості його розчинності в різних відділах ШКТ, найбільшою мірою досягається при використанні полімерного матрицеутворювача Kollidon SR. Ліпідний матрицеутворювач гліцерилу дибегенат дозволяє отримувати таблетки з тривалішим вивільненням субстанції.

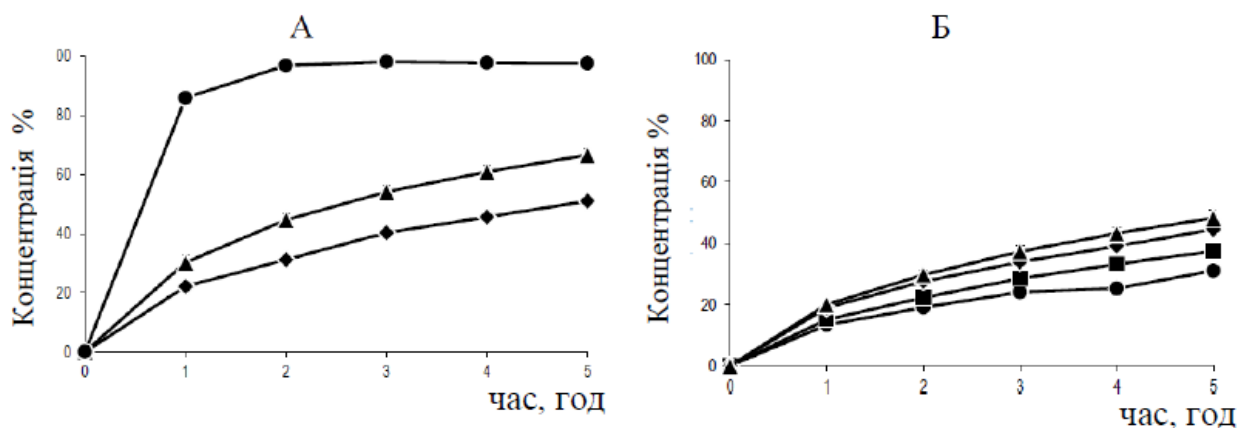


Рис. 3.3 Вплив долі матрицеутворювача на вивільнення амбену таблеток при рН кишкового відділу ШКТ.

А - амбен: Kollidon SR : ●- 1:0, 6 (MA4); ▲ 1:1 (MA2); ◆- 1:1, 5 (MA1);

Б - амбен:гліцерилу дибегенат: ▲- 1:0, 3 (MA8); ◆- 1:0, 6 (MA7); ■- 1:1 (MA6); ●- 1:1, 2 (MA5).

3.4. Вивчення впливу пороутворювачів і зусилля пресування при отриманні таблеток на вивільнення амбену

В якості способу усунення «вибухового» вивільнення амбена в кислому середовищі шлунку і зниження швидкості вивільнення на початковому етапі при рН кишкового відділу ШКТ було досліджено введення до складу матриць рН-чутливих пороутворювачів - карбоксиметилцелюлози (КМЦ) і кишковорозчинного сополімеру метакрилової кислоти і метилметакрилату Eudragit L100, не розчинних в кислих середовищах і розчинних, - в нейтральних і слаболужних. У кислому середовищі такі полімери набрякають і зміцнюють каркас матриці, уповільнюючи вивільнення субстанції, тоді як в лужних середовищах їх розчинення підвищує її пористість і проникність. Модельні таблетки отримували прямим пресуванням як описано вище. Склади модельних таблеток амбена, що містять рН-чутливі пороутворювачі представлені в таблиці 3.2.

Склад модельних таблеток амбена

Інгредієнт	Вміст в таблетці, мг											
	MA 1	MA 2	MA 3	MA 4	MA 5	MA 6	MA 7	MA 8	MA 9	MA 10	MA 11	MA 12
Амбен	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Kollidon SR	150	100	80	70	60	-	-	-				
Гліцерилу дибегенат	-	-	-	-	-	-	60	60	60	40	35	35
КМЦ	45	-	-	-	-	-	30	-	-	-	-	-
Eudragit L100	-	45	-	-	-	-	-	30	-	-	-	-
Kollidon 17	-	-	45	40	45	50	-	-	30	40	45	50
Kollidon 30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Аеросил	2,5	2,5	2,5	2,2	2,2	2,2	1,9	1,9	1,9	1,8	1,8	1,9
Магнія стеарат	2,5	2,5	2,5	2,2	2,2	2,2	1,9	1,9	1,9	1,8	1,8	1,9

Проте, додавання до складу таблеток на основі Kollidon SR перерахованих пороутворюючів призводить до зворотного ефекту: їх набрякання в кислому середовищі викликає деформацію і руйнування таблеток. При дослідженні вивільнення амбена з полімерних матриць з КМЦ (M1) і Eudragit L100 (M2) при рН шлункового відділу ШКТ замість уповільнення вивільнення отриманий протилежний результат, що характеризується переходом більше половини дози субстанції в середовище розчинення впродовж першої години. Включення КМЦ (M7) і Eudragit L100 (M8) до складу таблеток на основі гліцерилу дибегената в кислому середовищі призводило до ефекту, схожого з описаним для полімерних матриць. У зв'язку з цим визначення вивільнення амбена при зміні рН середовища на лужну, таку, що відповідає кишковому відділу ШКТ, для цих зразків не провели.

Оскільки на початковому етапі в умовах рН кишкового відділу ШКТ вивільнення амбена характеризується високою швидкістю, яка з часом істотно спові-

льнюється, то для забезпечення вивільнення з вищою швидкістю існує необхідність введення пороутворюючів, розчинність яких не залежить від рН. У зв'язку з цим аналізували вплив додавання до складу матричних таблеток рН-нечутливих пороутворювачів, зокрема, повідону Kollidon 17 на швидкість вивільнення амбена. Розчиняючись, Kollidon 17 формує додаткові пори і канали дифузії субстанції в структурі матриці.

Відомо, що пористість матриці також залежить від величини зусилля пресування, використовуваного для отримання таблеток. Введення до складу таблеток на основі ліпідного матрицеутворювача повідона Kollidon 17 і використання різного зусилля пресування при виготовленні таблеток дуже слабо впливає на процес вивільнення (рисунок 3.4). Ліпідні матриці також мають високу початкову швидкість вивільнення.

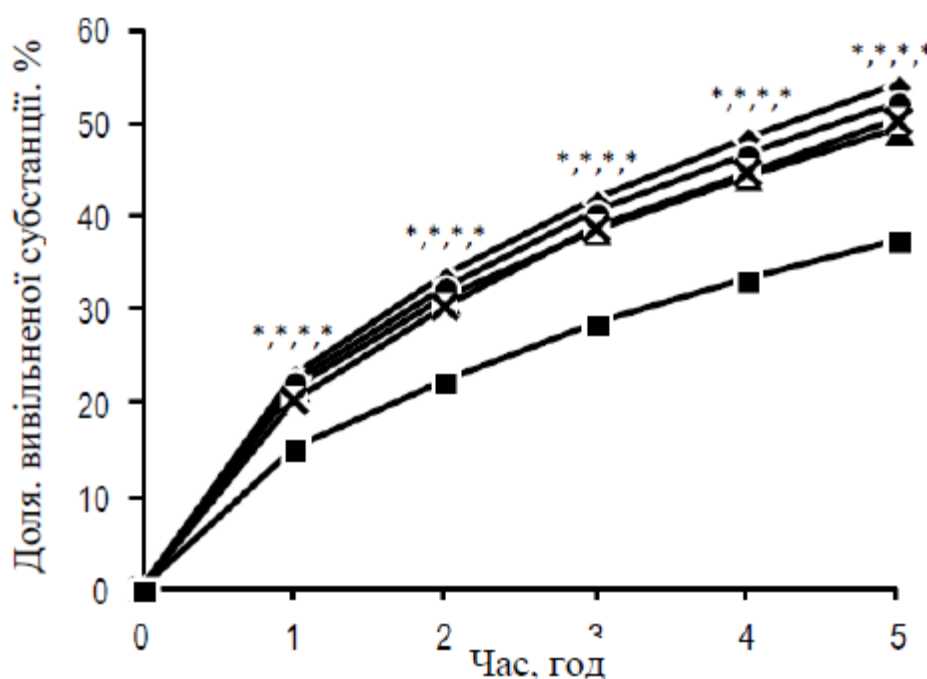


Рис. 3.4 Вплив введення до складу ліпідних матриць пороутворювача (гліцерилу дибегенат : Kollidon 17) і зусилля пресування на вивільнення амбена при рН кишкового відділу ШКТ : ■ - 1:0, 219±5 кгс (MA7); x - 1:0, 5, 244±4 кгс (M9); ▲ - 1:1, 377±6 кгс (M10); ◆ - 1:1, 3, 402±12 кгс (M11); ● - 1:1, 4, 457±12 кгс (M12). * - відмінності від MA7 достовірні ($P < 0,05$).

Кількість вимірів $n = 6$.

Введення Kollidon 17 до складу полімерних матриць не супроводжується помітним прискоренням вивільнення (рисунок 3.5 А) навіть при одночасному зниженні змісту Kollidon SR. Зміна зусилля пресування за наявності у складі таблетки Kollidon 17 також не істотно впливає на характер вивільнення амбена (рисунок 3.5 Б). Це вказує на доцільність подальшої розробки ЛП амбена на основі полімерних матриць Kollidon SR із співвідношенням ЛР : матрицеутворювач 1:0, 7 і повідон, що містять, в якості пороутворювача для забезпечення необхідної кінетики вивільнення в області рН більше 6,0, тобто слабо залежною від кислотності утримуваного ШКТ.

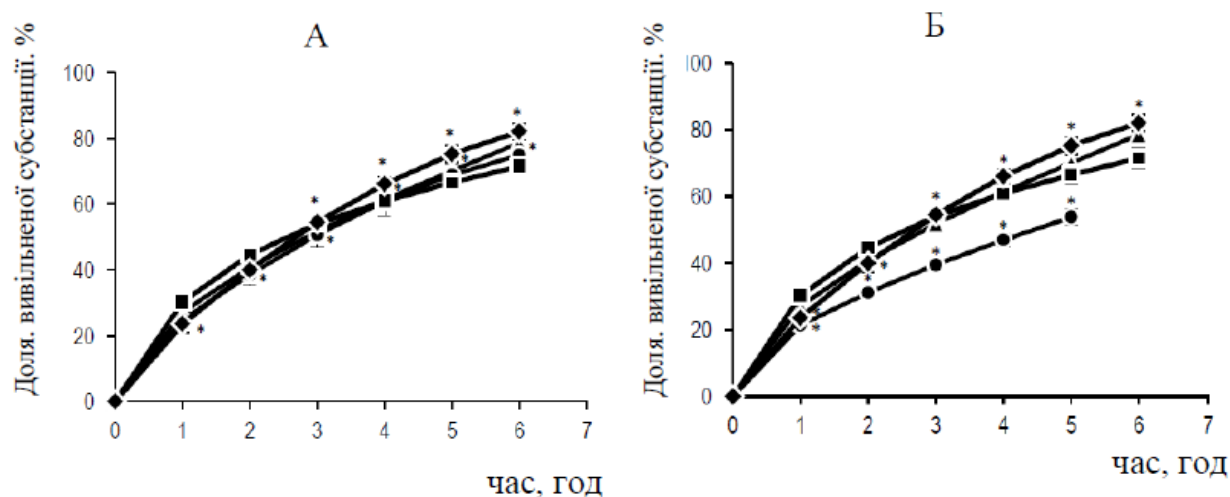


Рис. 3.5 Вплив допоміжних речовин і зусилля пресування на вивільнення амбена з таблеток на основі Kollidon SR при рН кишкового відділу ШКТ.

А - вплив введення пороутворювача (Kollidon SR : Kollidon 17) : ■ - 1:0 (MA2); ◆ - 1:0, 5 (M3); ▲ - 1:0, 6 (M5); ● - 1:0, 7 (M6).

Б - вплив зусилля пресування на вивільнення амбена з полімерних матриць у присутності Kollidon 17: ◆ - 250 ± 50 кгс (M3); ■ - 275 ± 75 кгс (MA2); ▲ - 387 ± 2 кгс (M5); ● - 577 ± 11 кгс (M4). * - відмінності від контролю (MA2) достовірні ($P < 0,05$).

Кількість вимірів $n = 6$.

Отримані дані вказують на складність досягнення необхідної кінетики вивільнення амбена з ліпідних матриць, навіть при додаванні пороутворювача, тому найбільш перспективним для подальшої розробки визнали склади, що містять полімерний матрицеутворювач Kollidon SR.

Висновки до розділу 3

В результаті проведеного дослідження встановлена висока розчинність амбена при значеннях $\text{pH} < 3,0$ зумовлює підвищену інтенсивність його вивільнення з пероральних ЛФ в шлунку. У зв'язку з цим необхідно забезпечити рівномірне тривале надходження амбена в організм зі швидкістю, не залежною від pH відділу ШКТ.

В результаті проведених досліджень показано, що використання таблеток на основі гідрофобної полімерної і ліпідної матриці дозволяє забезпечити пролонговане вивільнення амбена. При цьому параметрами вивільнення амбена, найбільш близькі до тих, що вимагаються, характеризують таблетки, виготовлені на основі полімерного матрицеутворювача Kollidon SR.

ВИСНОВКИ:

1. На підставі аналізу цих наукових публікацій і проведених хіміко-фармацевтичних досліджень проведений вибір найбільш перспективних матрицеутворбвачів, а також інших допоміжних речовин з груп наповнювачів, пороутворювачів і звязуючих речовин. В якості матрицеутворювача у разі амбена вибрані гідрофобні - полімер Kollidon SR, ліпід гліцерилу дибегенат.

2. Вивчені фізико-хімічні і технологічні властивості субстанції амбена. Визначені особливості розчинності субстанції амбена при рН, що відповідають основним відділам ШКТ. Виявлено, що залежність розчинності амбена від рН, в цілому, відповідає такий для сполук, що мають амфолітну структуру, що обумовлює доцільність рівномірного і поступового вивільнення амбена в кишковому відділі ШКТ.

3. Розроблені і обґрунтовані склади таблеток амбена. Показано, що оптимальна кінетика вивільнення амбена з таблеток досягається при використанні в якості структурної основи матриці гідрофобного полімеру Kollidon SR.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. AUDIT: the Alcohol Use Disorders Identification Test: guidelines for use in primary health care. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/67205> (Date of access: 30.04.2024).
2. Harrington Edwin C. The Desirability Function. *Industrial Quality Control*. 2015. Vol. 56. P. 494–498.
3. Міністерство освіти і науки України. URL: <http://www.mon.gov.ua> (дата звернення: 30.04.2024).
4. Національна бібліотека України імені В. І. Вернадського. URL: <http://www.nbuv.gov.ua/> (дата звернення: 30.04.2024).
5. Planta+. наука, практика та освіта : матеріали міжнар. наук.–практ. конф., м. Київ, 19 лют. 2021 р. Київ : Паливода А. В., 2021. 621 с.
6. Аеросил. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2648/aerosil> (дата звернення: 30.04.2024).
7. Біофармація : підруч. для студентів фармацевт. ЗВО / О. І. Тихонов та ін. 2–ге вид., перероб. та допов. Харків : НФаУ, 2019. 224 с.
8. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
9. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів / Т. А. Грошовий та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 2. С. 101–110. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.2.11204> (дата звернення: 30.04.2024).
10. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
11. Кальцію стеарат. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3422/kalciyu-stearat> (дата звернення: 30.04.2024).

12. Класифікатор лікарських форм : Наказ МОЗ України від 06.06.2002 р. № 235. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0235282-02> (дата звернення: 30.04.2024).
13. Лікарські засоби. Валідація процесів : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2016. 22 с.
14. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності : Настанова СТ-Н МОЗУ 427.2:2018. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2018. 77 с.
15. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2020. 338 с.
16. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2016. 335 с.
17. Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020 (ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015, MOD, та CPMP/QWP/072/96–ЕМЕА/CVMP/453/01, MOD) . Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2020. 31 с.
18. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація : Настанова 42-01-2003. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2012. 32 с. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-01-2003/> (дата звернення: 30.04.2024).
19. Наукова бібліотека НФаУ. URL: <https://lib.nuph.edu.ua>. (дата звернення: 30.04.2024).
20. Остапенко А. А., Мовчанюк О. М. Допоміжні хімічні речовини : навч. посіб. для студентів спец. 161 «Хімічні технології та інженерія». Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2022. 113 с.
21. Про лікарські засоби : Закон України від 28.07.2022 р. № 2469–IX. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/246920> (дата звернення: 09.01.2024).
22. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Новий Світ–200, 2018. 526 с.

23. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Оригінал, 2016. 632 с.
24. Промислове виробництво твердих лікарських форм : метод. рек. до лаборатор. занять. Харків : НФаУ, 2012. 78 с.
25. Розробка лікарських засобів : навч. посіб. для практ. занять аспірантів вищ. навч. закл. / І. Ю. Борисюк та ін. Одеса : ОНМедУ, 2021. 74 с.
26. Самохвалов Ю. Я., Бурба О. І. Оцінка ефективності наукових та науково–технічних проєктів на основі узагальненої функції Харрінгтона. *Системи управління, навігації та зв'язку*. 2018. № 4. С. 77–85.
27. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали IV Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., м. Харків, 14–15 листоп. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. 248 с.
28. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2–х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2–ге вид., перероб. та допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.
29. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2–х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2–ге вид., перероб. та допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2013. Ч. 2. 638 с.
30. Фармацевтична енциклопедія / голова ред. ради та авт. передм. В. П. Черних. 3–те вид., допов. Київ : Моріон, 2016. 1952 с.
31. Хімія природних сполук : матеріали VI Всеукр. наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27–28 жовт. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. 205 с.
32. Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології : зб. наук. матеріалів IV Міжнар. наук.-практ. Конф., м. Харків, 25 листопада 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 361.

ДОДАТКИ