

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

факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК З
КУРКУМОЮ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи ТФПс19(5,5з)-02
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних препаратів
Марія СЕРГІЄНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів, к.фарм.н., доцент
Олександр МАНСЬКИЙ

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

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

В роботі розглянуто підходи до лікування депресії; обрано склад та технологію таблеток антидепресантної (заспокійливої) дії; за ДФУ визначено показники якості таблеток.

Робота складається зі змісту, вступу, трьох розділів, висновків. Загальний обсяг роботи – 46 сторінок, 19 таблиць, 6 рисунків, 34 найменування літератури.

Ключові слова: таблетки, сухий екстракт, валеріана лікарська, куркума, депресія, допоміжні речовини.

ANNOTATION

The work considers approaches to the treatment of depression; the composition and technology of tablets with antidepressant (sedative) action are selected; according to the DFU, the indicators of the quality of tablets are determined.

The work consists of a table of contents, an introduction, three sections, and conclusions. The total volume of the work is 46 pages, 19 tables, 6 figures, 34 references.

Key words: tablets, dry extract, medicinal valerian, turmeric, depression, excipients.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	8
1.1 Сучасні підходи до лікування депресії	9
1.2 Характеристика таблеток як лікарської форми.....	13
1.3 Маркетингові дослідження.....	16
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1.....	18
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	19
2.1. Характеристика ЛРС.....	19
2.2 Характеристика допоміжних речовин.....	21
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2.....	23
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	24
3.1 Обґрунтування терапевтичної дози.....	24
3.2 Вивчення фармако-технологічних властивостей суміші «валеріана – куркума».....	24
3.3 Вибір допоміжних речовин при отриманні таблеток методом з попередньою грануляцією.....	32
3.3.1 Вивчення фармако-технологічних властивостей таблеткової суміші (грануляту).....	34
3.4 Випробування таблеток.....	37
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.....	40
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	42
ДОДАТКИ.....	47

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ДФУ – Державна фармакопея України

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛРС – лікарська рослинна сировина

ЛФ – лікарська форма

МАО - інгібітори моноамінооксидази

СІЗЗС - селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну

ТЦА - трициклічні антидепресанти

ВСТУП

Актуальність роботи. Депресія - психопатологічний стан, що характеризується поєднанням пригніченого настрою і зниження психічної та рухової активності із соматичними вегетативними симптомами [14, 18].

Згідно з міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-10) депресія належить до блоку розладів настрою (афективних розладів) (клас V, F 32 – депресивний епізод) і включає 7 уточнювальних діагнозів, за яких основним порушенням є зміна емоцій і настрою в бік депресії (з тривогою або без неї) або в бік піднесеності. Такі розлади найчастіше мають тенденцію до рецидивування. Характерні риси всіх цих розладів - наявність смутку, порожнечі, роздратованого стану, що супроводжуються соматичними та когнітивними змінами, які суттєво впливають на здатність людини функціонувати. Як наслідок, у людини суттєво погіршується якість життя, знижується працездатність, що матиме негативний вплив для економіки країни [14].

На сьогодні існують методи лікування помірної та тяжкої депресії, найпоширенішими з яких є застосування лікарських препаратів, що мають антидепресивну дію (антидепресантів).

Разом з тим, антидепресанти, втрачають ефективність у процесі лікування, та мають низку побічних ефектів, що значно обмежує асортимент у віковій психіатрії.

Для профілактики розвинення депресивного стану доцільно вживати засоби на основі рослинної сировини з заспокійливою дією.

Таким чином, тема роботи є актуальною.

Метою роботи є розробка складу і технології препарату антидепресантної дії у формі таблеток.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити **наступні завдання:**

- опрацювання літературних джерел з метою вивчення сучасних підходів до лікування депресії;
- характеристика таблеток як лікарської форми та методів отримання таблеток в промислових умовах;
- вивчення фармако-технологічних властивостей вихідної сировини та таблеткової суміші, вибір технології отримання таблеток з антидепресантною дією на основі ЛРС;
- провести контроль якості отриманих таблеток за вимогами ДФУ.

Об'єкт дослідження: лікування та профілактика проявів депресивних станів.

Предмет дослідження: таблетки антидепресантної (заспокійливої) дії.

Методи дослідження: при виконанні роботи використовувались фізико-хімічні та технологічні методи, що забезпечують отримання відтворюваних та достовірних даних згідно ДФУ.

Апробація результатів дослідження і публікації: Тези за темою роботи.

Сергієнко М.С. Розробка складу та технології таблеток антидепресантної дії / М.С Сергієнко, О.А. Манський, А.А. Січкара // Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів IV Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 25 жовтня 2024 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2024.- С. 232.

Об'єм і структура роботи: Кваліфікаційна робота викладена на 46 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу з результатами експериментальних досліджень, списку використаних інформаційних джерел. Робота ілюстрована 19 таблицями і 6 рисунками. Бібліографія включає 34 інформаційних джерела, у тому числі 15 іноземних видань.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

«Депресія - психопатологічний стан, що характеризується поєднанням пригніченого настрою і зниження психічної і рухової активності з соматичними вегетативними симптомами» [14, 18].

«Депресія відноситься до блоку розладів настрою (афективних розладів) і включає в себе уточнюючі діагнози, при яких основним порушенням є зміна емоцій і настрою в бік депресії (з тривогою або без неї) або в сторону піднесеність. Зміни настрою зазвичай супроводжуються змінами загального рівня активності. Більшість інших симптомів є вторинними або легко пояснюються на тлі змін настрою і активності. Така розлади найчастіше мають тенденцію до рецидиву, причому початок окремого епізоду нерідко може зв'язуватися зі стресовими подіями і ситуація» [13 - 15, 17].

«Депресивний епізод характеризується падінням настрою і різким зниженням активності і в залежності від кількості симптомів і ступеня їх тяжкості може класифікуватися як легкий, середній і важкий.

Маніакальні епізоди включають збуджений або роздратований настрій, надмірну активність, мовний натиск, завищену самооцінку і знижену потребу в сні.

Біполярний афективний розлад зазвичай складається як з маніакальних, так і депресивних епізодів, що перериваються періодами нормального життя.

Рекурентний депресивний розлад відрізняється повторними епізодами депресії без ознак магії. Залежно від кількості симптомів і ступеня їх тяжкості розлад може бути кваліфіковано як легке, середнє і важке.

Стійкі розлади настрою - зазвичай коливаються розлади настрою, при яких більшість окремих епізодів недостатньо важкі, щоб дозволити описати їх як гіпоманіакальний або легкий депресивний епізод. Оскільки вони тривають багато років, а іноді значну частину життя хворого, вони викликають виражене

нездужання і непрацездатність. В окремих випадках повторні або одиничний маніакальний або депресивний епізоди можуть накладатися на хронічне афективний розлад» [10, 19].

Характерні риси всіх даних розладів - наявність смутку, порожнечі, роздратованого стану, супроводжуваних соматичними і когнітивними змінами, які суттєво впливають на здатність людини функціонувати. Відрізняються вони один від одного по тривалості, інтенсивності і передбачуваної етіології.

1.1 Сучасні підходи до лікування депресії [10, 11, 15, 16]

На сьогодні існують методи лікування помірної та важкої депресії, найпоширенішими з яких є застосування ЛП, що володіють антидепресивну дію (антидепресантів).

«Антидепресантами називають групу ЛЗ, що нормалізують патологічно знижений настрій, що сприяють зменшенню соматовегетативних, рухових і когнітивних порушень, обумовлених тривожною або депресивною симптоматикою» [14].

«На даний момент існує кілька класифікацій антидепресантів:
за нейрохімічним механізмом дії;
по поколінням;
клінічна».

«За механізмом дії розрізняють:

1. блокатори шляхів метаболічного руйнування моноамінів (інгібітори моноаміноксидази) (ніаламід, піразидол);
2. інгібітори зворотного нейронального захоплення моноамінів:
 - 1) неселективні інгібітори захоплення норадреналіну і серотоніну (іміпрамін, амітриптилін, Кломіпрамін);
 - 2) селективні інгібітори захоплення норадреналіну і серотоніну ((міртазапін);

- 3) селективні інгібітори захоплення серотоніну (флуоксетин, сертралін, пароксетин, циталопрам) ;
- 4) селективні інгібітори захоплення норадреналіну (Мапротилін);
- 5) селективні інгібітори захоплення дофаміну (бупропіон);
3. Атипові антидепресанти (міансерин, міртазапін, тіанептин) .

Інгібітори моноамінооксидази (МАО) блокують моноаміноксидазу – фермент, що викликає окисне дезамінування та інактивацію моноамінів. В даний час відомі дві форми МАО (типу А і В), розрізняються по субстратом, що піддаються їх дії. МАО-А обумовлює в основному дезамінування норадреналіну, адреналіну, дофаміну, серотоніну, тираміну, а МАО - в-дезамінування фенілетиламіну і деяких інших амінів. Виділяють інгібування оборотне і необоротне, вибіркоче і невибіркоче.

Невибіркочі інгібітори характеризуються як високою антидепресивною активністю, так і вираженими побічними ефектами, внаслідок чого зараз практично не використовуються. Наприклад, порушення дезамінування тираміну невибіркочими незворотними інгібіторами МАО призводить до виникнення так званого "сирного" або тірамінового синдрому, що виявляється розвитком гіпертонічного кризу при вживанні харчових продуктів, багатих тираміном (сир, вершки, бобові, кава, червоні вина, дріжджі, шоколад, яловича і куряча печінка та ін.). Крім того, ЛП даної групи мають гепатотоксичну дію, внаслідок вираженого психостимулюючого ефекту викликають ейфорію, безсоння, тремор, гіпоманічну ажитацию, а також через накопичення дофаміну марення, галюцинації та інші психічні порушення [119].

Вибірчі інгібітори МАО застосовуються ширше, оскільки характеризуються значно меншими побічними ефектами, краще переносяться і не вимагають дотримання спеціальної дієти, проте мають більш слабкою антидепресивною активністю в порівнянні з іншими групами антидепресантів, у зв'язку з чим їх застосування обмежене.

Трициклічні антидепресанти (ТЦА) отримали назву через наявності характерної трициклічної структури. Механізм їх дії полягає в інгібуванні зворотного захоплення нейромедіаторних моноамінів пресинаптичними нервовими закінченнями, в результаті чого відбувається накопичення медіаторів у синаптичній щілині та активація синаптичної передачі. Як правило, одночасно зменшують захоплення різних нейромедіаторних амінів (норадреналіну, серотоніну, дофаміну), і показані при лікуванні помірної та важкої ендогенної депресії.

Характеризуються досить вираженими побічними ефектами, найбільш частими з яких є холінолітичні ефекти (сухість у роті, нечіткість зору, запори, утруднене сечовипускання, порушення акомодатції, підвищений внутрішньоочний тиск, тахікардія, дисфагія). Крім цього, вони можуть негативно впливати на серцево-судинну систему і чревати високим ризиком лікарських взаємодій. Виникають при прийомі ТЦА небажані ефекти істотно обмежують їх застосування, особливо в амбулаторній практиці. В даний час з цієї групи антидепресантів застосовують в основному амітриптилін.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) – група ЛП, неоднорідних за хімічною структурою. Механізм дії полягає в інгібуванні зворотного захоплення серотоніну, яке призводить до збільшення кількості серотоніну в синаптичній щілині. Крім цього, вони можуть інгібувати зворотне захоплення норадреналіну і дофаміну, надавати пряму стимулюючу дію на серотонінові 5-HT₂-рецептори, інгібувати мускаринові холінорецептори. Селективність і сила дії на зворотне захоплення серотоніну у представників групи різні. Всі ЛП з високою ефективністю зв'язуються з білками плазми; біотрансформація відбувається в печінки, метаболіти елімінуються через нирки. Серйозні порушення функції печінки і нирок виступають протипоказанням для призначення препаратів даної групи.

Інші побічні ефекти: безсоння, загострення тривоги, головний біль, запаморочення, відсутність або зниження апетиту, фізична слабкість, підвищена стомлюваність, сонливість, тремор, пітливість, сексуальні порушення, екстрапірамідні розлади, гіперпролактинемія тощо.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну перевершують по антидепресивної активності СІЗЗС і наближаються по силі до ТЦА. ЛП даної групи особливо ефективні при лікуванні важких депресій.

При прийомі таких препаратів можливі побічні явища з боку серцево судинної системи (підвищення артеріального тиску, тахікардія, порушення периферичного кровообігу), а також сечостатевої системи (сексуальні розлади, дизуричні явища).

Одним з підходів до терапії депресивних станів є підбір антидепресанту в залежності від його профілю тімоаналептичної активності, тобто позитивного впливу на афективну сферу хворого, супроводжується поліпшенням настрою і загального психічного стану, за яким антидепресанти прийнято розділяти на три групи:

1. Антидепресанти з переважно стимулюючою дією;
2. Антидепресанти з переважно седативною дією;
3. Антидепресанти збалансованої дії.

Антидепресанти зі стимулюючою дією показані для терапії депресій з переважанням апатії і адинамії. Седативні антидепресанти призначаються пацієнтам з переважанням тривоги і ажитації. ЛП збалансованої дії володіють більш широким спектром активності і ефективні як при депресіях з переважанням тривоги і ажитації, так і при депресіях з переважанням загальмованості. У кожному конкретному випадку необхідно підібрати найбільш ефективний спосіб терапії.

Антидепресанти знайшли застосування не тільки в психіатричній практиці, але і для лікування ряду нейровегетативних і соматичних захворювань, а також при хронічних больових синдромах.

Терапевтична дія антидепресантів, як при пероральному, так і при парентеральному застосуванні розвивається поступово і проявляється зазвичай через 3-10 днів після початку лікування. Це пояснюється тим, що розвиток антидепресивного ефекту пов'язано як з накопиченням нейромедіаторів в області нервових закінчень, так і з повільно з'являються адаптаційними змінами в кругообігу нейромедіаторів і в чутливості до них рецепторів мозку.

Крім того, антидепресанти, як правило, втрачають ефективність в процесі лікування і в зв'язку з властивими антидепресантів побічними ефектами, а також високими вимогами до безпеки ЛП серйозну проблему складає їх обмежений асортимент в дитячій психіатрії» [10-19].

Таким чином, при уявній різноманітності існуючих ЛП, актуальною залишається проблема ефективного і безпечного лікування депресії .

Разом з тим, на початкових стадіях лікування депресії ефективним може бути застосування харчових добавок заспокійливої дії на основі лікарської рослинної сировини.

Як лікарську форму нами були обрані таблетки, що обумовлено низкою переваг перед іншими лікарськими формами [34].

1.2 Характеристика таблеток як лікарської форми

«Таблетки - тверда дозована лікарська форма, найчастіше одержувана пресуванням порошків або гранул, що містять одну або більше діючих речовин з додаванням або без допоміжних речовин» [34].

Наявність оболонки, швидкість і характер вивільнення АФІ, спосіб отримання та застосування таблеток визначають класифікацію таблеток.

Так, розрізняють таблетки без оболонки і таблетки, вкриті оболонкою.

«За швидкістю і характеру вивільнення виділяють таблетки зі звичайним і модифікованим вивільнення.

За способом застосування поділяють:

- таблетки, які ковтають цілими;
- таблетки жувальні;
- таблетки, що застосовуються після попереднього приготування на їх основі рідких ЛФ (розчинні, дисперговані, шипучі);
- таблетки для застосування в порожнині рота (під'язикові, защічні і для розсмоктування);
- таблетки, що диспергуються в порожнині рота;
- таблетки вагінальні» [5-8, 34].

«Таблетки є однією з найпоширеніших ЛФ і в даний час складають близько 80% від загального обсягу готових ЛФ, що обумовлено рядом переваг:

- можливістю автоматизації основних стадій виробництва, що сприяє високій продуктивності і гігієнічності;
- точністю дозування діючих речовин, що вводяться в таблетки;
- портативністю таблеток, зручністю відпустки, зберігання і транспортування;
- зручністю прийому, що забезпечує комплаєнс;
- тривалим терміном зберігання з можливістю нанесення захисних оболонок;
- можливістю маскування неприємних органолептичних властивостей (смак, запах, фарбувальна здатність) шляхом нанесення покриттів;
- можливістю поєднання лікарських властивостей, несумісних за фізико-хімічними властивостями в інших лікарських формах;
- локалізацією дії у певному відділі шлунково-кишкового тракту (нанесення оболонок, розчинних в кислому або лужному середовищі);

- можливістю пролонгування дії шляхом нанесення покриттів, використанням спеціальних технологій;
 - можливістю регулювання послідовного всмоктування декількох діючих речовин з таблетки в організм в певні проміжки часу (багатошарові таблетки);
 - можливістю попередження помилок при відпустці і прийомі ЛЗ (нанесення на поверхню таблеток відповідних написів)» [34]
- тощо.

«Технологія отримання таблеток повинна забезпечувати необхідну стійкість таблеток до стирання і механічну міцність. Найбільш поширеним способом отримання таблеток є метод пресування (пряме пресування або із застосуванням вологого або сухого гранулювання).

Метод прямого пресування полягає в отриманні таблетки шляхом пресування таблеткової маси без використання зволожувачів. Часто, для досягнення необхідних фармако-технологічних властивостей таблеткової маси необхідно використання допоміжних речовин.

Гранулювання - це процес спрямованого укрупнення частинок, найбільш часто використовується в промисловому виробництві, оскільки дозволяє одночасно вирішити ряд значущих для якості ЛП завдань. Результат застосування гранулювання є отримання гранул з вузьким діапазоном розподілу за розміром, що забезпечує задовільні значення показників ступеня сипучості, однорідність дозування АФІ і однорідність маси таблетки.

Метод вологого гранулювання включає в себе отримання таблеткової суміші за допомогою зволоження вихідної суміші ВВ, грануляції з подальшим висушуванням до грудкуватої маси і обробкою сухих гранул. Як зволожуючий агент найчастіше використовують воду очищену. В разі необхідності водний зволожувач може бути змінений на інші» [34].

На сьогоднішній день широкий асортимент існуючих допоміжних речовин дозволяє створювати різні комбінації з метою поліпшення фізичних і

технологічна властивість. Так, наприклад, якщо таблетка з наповнювача зі сполучними властивостями володіє поганою здатністю до розпадання, то поєднанням цього наповнювача з іншою допоміжною речовиною, яка володіє належними солубілізуючими властивостями і високою пористістю, можна прискорити розпадання таблеток [20-29].

Належна пресованість забезпечується балансом між пластичністю і крихкістю, тому, як правило, використовується комбінація крихких і пластичних матеріалів з використанням відповідних допоміжних речовин.

1.3 Маркетингові дослідження [9]

В таблиці 1.1 наведено дієтичні добавки заспокійливої дії, наявні на фармацевтичному ринку України.

Таблиця 1.1

Дієтичні добавки заспокійливої дії, наявні на фармацевтичному ринку України

Назва лікарського препарату, форма випуску	Виробник	Ціна, грн.
Гліцесед Макс, таблетки №30. Д.р.: гліцин, магнію аспарагінат	АТ Київмедпрепарат, Україна	281,83
Анантаваті, таблетки, вкриті плівковою оболонкою №30. Д.р.: трава бакопи Моньє, корінь та листя вітанії снодійної та інші.	Ананта Медікеар Лімітед, Індія	276,31

Продовження таблиці 1.1

Алора Форте, таблетки, вкриті плівковою оболонкою №30, 200 мг. Д.р.: сухий екстракт староцвіту	Nobel, Туреччина	254,20
Седасен Форте Органік, капсули, №20. Д.р.: сухі екстракти кореню валеріани, листя меліси, м'яти.	Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна», Україна	161,11
Пасівалем 5-НТР, таблетки №30. Д.р.: екстракт паїфлори.	Асфарма, Туреччина	384,98
Цертамен, капсули, №20. Д.р.: екстракт трави пасіфлора інкарнантна, лаванда колоскова та інші.	ТОВ «Нутрімед», Україна	378,36

Як видно з даних, наведених в таблиці 1.1, на сьогодні не зустрічається комбінація валеріана + куркума.

Таким чином, тема магістерської роботи є актуальною.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Розглянуто сучасні підходи до лікування та профілактики депресії.
2. Обґрунтовано вибір лікарської форми – таблетки.
3. На підставі проведених маркетингових досліджень встановлено, що на сьогодні не зустрічається комбінація, запропонована в роботі.
4. Є доцільним розширення асортименту вітчизняного виробника.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика ЛРС [1-4]

Як вихідна ЛРС виступали куркума та валеріана лікарська.

Валеріана лікарська (лат. *Valeriana officinalis*).

На рисунку 2.1 наведено загальний вигляд рослини.



Рис. 2.1 Загальний вигляд рослини Валеріана лікарська.

В медицині використовують коріння та кореневища рослини. Коріння часто відокремлені від кореневищ.

На рисунку 2.2 наведено фотографію коріння Валеріани лікарської.



Рис. 2.2 Коріння Валеріани лікарської.

Валеріана лікарська використовується як седативний лікарський засіб або як спазмолітик.

Речовини, що містяться в корені валеріани лікарської, надають комплексний вплив на:

Центральну нервову систему (ЦНС) - гнітюче: знижує процеси збудження, гальмує структури довгастого і середнього мозку, підсилює функціональну рухливість коркових процесів. Валеріанова і ацетилвалеріанова кислоти чинять спазмолітичний і протисудомний ефекти.

Серцево-судинну систему - вплив на м'язи серця і кровоносні судини;

Шлунково — кишковий тракт - посилюється секреція залоз, жовчовиділення, зниження скоротливості гладких м'язів.

Екстракт валеріани виготовляється з кореневищ і коренів валеріани, при цьому застосовується екстрагент — 70% спирт етиловий.

Сухий екстракт коріння валеріани являє собою порошок коричневого кольору. Технологічні властивості розглянуто в розділі 3.

Куркума (лат. *Cúrcuma*).

Куркума являє собою рід багаторічних трав'янистих рослин з сімейства імбирних (*Zingiberaceae*).

Род нараховує понад 90 видів.

На рисунку 2.3 наведено загальний вигляд куркуми довгої.



Рис. 2.3 Куркума довга.

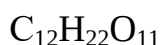
Містить куркумін, який чинить протизапальний ефект. Також куркума володіє імуномодуючими властивостями.

Сухий екстракт куркуми являє собою порошок жовтого кольору. Технологічні властивості розглянуто в розділі 3.

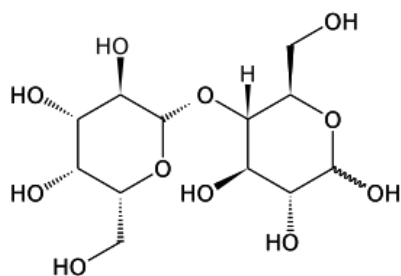
2.2 Характеристика допоміжних речовин [30-33]

Лактози моногідрат

Хімічна формула лактози:



М.м.: 342 г/моль.

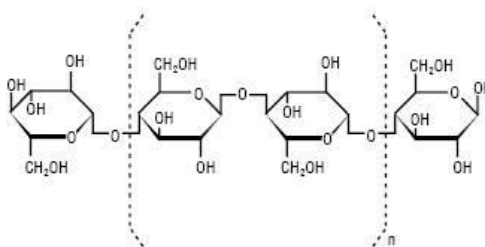


В фармацевтичній промисловості широко використовується як наповнювач при отриманні таблеток.

Мікрокристалічна целюлоза (МКЦ)

МКЦ (Microcell®, Blanver, Бразилія, USP, BP, Ph. Eur., JP) являє собою частково деполімеризовану целюлозу, що представляє собою білий кристалічний порошок без запаху і смаку, що складається з пористих частинок з високим потенціалом до стиснення.

Хімічна формула: $C_6H_{10}O_5$



М. м.: 342,3.

МКЦ широко використовують в фармацевтичному виробництві при отриманні таблеток методом прямого пресування або з попередньою вологою грануляцією як розпушувач або наповнювач. Також є ковзною речовиною.

Полівінілпіролідон (Kollidon 25)

Використовується в якості зклеювальної речовини в таблетках, капсулах і гранулах, а також стабілізатора ферментів і речовини, що поліпшують біологічну доступність.

Середня молекулярна маса – 28000 – 34000.

Магнію стеарат

В фармацевтичному виробництві використовується як ковзна речовина.

Магнію стеарат полегшує процес пресування таблеток за рахунок зменшення сил тертя між поверхнями робочих елементів таблеткового преса і таблетковою масою, запобігає налипанню на пуансони. Уповільнює швидкість розпадання таблетки, тому не рекомендується перевищувати його вміст більш ніж на 1% від маси таблетки [34].

Також при отриманні таблеток як зволожувач використовували воду очищену, яка відповідала вимогам ДФУ [5-8].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Розглянуто характеристику лікарської рослинної сировини: валеріана лікарська та куркума та сухих екстрактів коріння валеріани та куркуми.
2. Розглянуто характеристику допоміжних речовин, що використовувались в роботі.

РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Обґрунтування терапевтичної дози

Дозування діючих речовин в таблетці обирали, спираючись на дані інтернет сайтів, які знаходяться у вільному доступі: сухий екстракт куркуми – 40 мг; сухий екстракт валеріани – 30 мг (0,03 г) [9].

Співвідношення «валеріана:куркума» в суміші становить 4:6 відповідно.

3.2 Вивчення фармако-технологічних властивостей суміші «валеріана – куркума»

Випробування проводили за показниками, наданими в ДФУ [5-8].

3.2.1 Фармако-технологічні випробування

Зовнішній вигляд сухого екстракту коріння валеріани наведено на рисунку 3.1.



Рис. 3.1 Зовнішній вигляд сухого екстракту коріння валеріани.

Зовнішній вигляд сухого екстракту куркуми наведено на рисунку 3.2.



Рис. 3.2 Зовнішній вигляд сухого екстракту куркуми.

В таблиці 3.1 наведено результати дослідження сухого екстракту коріння валеріани за показником фракційного складу.

Таблиця 3.1

Випробування сухого екстракту коріння валеріани за показником фракційного складу

№ з/п	Зразок	№ випробування	Фракційний склад, %
1	Сухий екстракт коріння валеріани	1	до 0,2 мм – 92% < 0,2мм – 8%
		2	до 0,2 мм – 90% < 0,2мм – 10%
		3	до 0,2 мм – 92% < 0,2мм – 8%

З даних, наведених в таблиці 3.1, можна зробити попередній висновок про погану сипкість сухого екстракту коріння валеріани.

В таблиці 3.2 наведено результати дослідження сухого екстракту куркуми за показником фракційного складу.

Таблиця 3.2

Випробування сухого екстракту куркуми за показником фракційного складу

№ з/п	Зразок	№ випробування	Фракційний склад, %
	Сухий екстракт куркуми	1	до 0,2 мм – 90% < 0,2мм – 10%
		2	до 0,2 мм – 96% < 0,2мм – 4%
		3	до 0,2 мм – 93% < 0,2мм – 7%

З даних, наведених в таблиці 3.2, можна зробити попередній висновок про погану сипкість сухого екстракту куркуми.

В таблиці 3.3 наведено розподіл часток за розміром для сухого екстракту коріння валеріани.

Таблиця 3.3

Розподіл часток за розміром для сухого екстракту коріння валеріани

№ з/п	Зразок	Діаметр часток, мкм (крупні / середні / дрібні)		
		№ випробування		
		1	2	3
1	Сухий екстракт	1300	470	230
		1280	520	210

	коріння валеріани	1280	510	215
--	----------------------	------	-----	-----

Як видно з даних таблиці 3.3, середній розмір крупних часток складає 1286,67 мкм; середній розмір середніх часток складає 500 мкм; середній розмір дрібних часток складає 218,33 мкм. Таким чином, сухий екстракт коріння валеріани являє собою полідисперсний порошок, що свідчить про недостатній рівень сипкості.

В таблиці 3.4 наведено розподіл часток за розміром для сухого екстракту куркуми.

Таблиця 3.4

Розподіл часток за розміром для сухого екстракту куркуми

№ з/п	Зразок	Діаметр часток, мкм (крупні / середні / дрібні)		
		№ випробування		
		1	2	3
1	Сухий екстракт куркуми	1270	350	210
		1250	390	190
		1270	375	240

Як видно з даних таблиці 3.4, середній розмір крупних часток складає 1263,33 мкм; середній розмір середніх часток складає 371,67 мкм; середній розмір дрібних часток складає 213,33 мкм. Таким чином, сухий екстракт куркуми являє собою полідисперсний порошок, що свідчить про недостатній рівень сипкості.

В таблиці 3.5 наведено результати дослідження сухого екстракту коріння валеріани за показниками сипкості та куту природного укусу.

Таблиця 3.5

**Випробування сухого екстракту коріння валеріани за показниками
сипкості та куту природного укусу**

№ з/п	Зразок	№ випробування	Сипкість, г/с	Кут природного укусу*, °
	Сухий екстракт коріння валеріани	1	∞	62
		2	∞	60
		3	∞	65

*Середнє значення куту природного укусу – 62°.

З даних, наведених в таблиці 3.5, можна зробити висновок про незадовільну сипкість сухого екстракту коріння валеріани, про що опосередковано також свідчить кут природного укусу.

В таблиці 3.6 наведено результати дослідження сухого екстракту куркуми за показниками сипкості та куту природного укусу.

Таблиця 3.6

**Випробування сухого екстракту куркуми за показниками сипкості та
куту природного укусу**

№ з/п	Зразок	№ випробування	Сипкість, г/с	Кут природного укусу*, °
1	Сухий екстракт куркуми	1	∞	68
		2	∞	62
		3	∞	66

*Середнє значення куту природного укусу – 65°.

З даних, наведених в таблиці 3.6, можна зробити висновок про незадовільну сипкість сухого екстракту куркуми, про що опосередковано також свідчить кут природного укусу.

В таблиці 3.7 наведено результати дослідження сухого екстракту коріння валеріани за показником здатності до усадки.

Таблиця 3.7

**Випробування сухого екстракту коріння валеріани за показником
здатності до усадки**

№ з/п	Зразок	№ випробування	V ₁₀	V ₁₀₀	V ₂₅₀	V ₁₂₅₀
1	Сухий екстракт коріння валеріани	1	35	35	35	35
		2	35	35	35	35
		3	35	35	35	35

З даних, наведених в таблиці 3.7, можна зробити висновок про нездатність сухого екстракту коріння валеріани до усадки.

В таблиці 3.8 наведено результати дослідження сухого екстракту куркуми за показником здатності до усадки.

Таблиця 3.8

**Випробування сухого екстракту куркуми за показником здатності до
усадки**

№ з/п	Зразок	№ випробування	V ₁₀	V ₁₀₀	V ₂₅₀	V ₁₂₅₀
1		1	30	30	30	30

	Сухий екстракт куркуми	2	30	30	30	30
		3	30	30	30	30

З даних, наведених в таблиці 3.8, можна зробити висновок про нездатність сухого екстракту куркуми до усадки.

В таблиці 3.9 наведено результати дослідження сухого екстракту коріння валеріани за показником насипної густини.

Таблиця 3.9

**Випробування сухого екстракту коріння валеріани за показником
насипної густини**

№ з/п	Зразок	№ випробування	V ₁₀	V ₁₀₀	V ₂₅₀	V ₁₂₅₀
1	Сухий екстракт коріння валеріани	1	1,0 г/мл	1,0 г/мл	1,0 г/мл	1,0 г/мл
		2	1,0 г/мл	1,0 г/мл	1,0 г/мл	1,0 г/мл
		3	1,0 г/мл	1,0 г/мл	1,0 г/мл	1,0 г/мл

З даних, наведених в таблиці 3.9, наявно, що сухий екстракт коріння валеріани нездатний до усадки.

В таблиці 3.10 наведено результати дослідження сухого екстракту куркуми за показником насипної густини.

Таблиця 3.10

**Випробування сухого екстракту куркуми за показником насипної
густини**

№ з/п	Зразок	№ випробування	V ₁₀	V ₁₀₀	V ₂₅₀	V ₁₂₅₀
1		1	1,0 г/мл	1,0 г/мл	1,0 г/мл	1,0 г/мл

	Сухий екстракт куркуми	2	1,0 г/мл	1,0 г/мл	1,0 г/мл	1,0 г/мл
		3	1,0 г/мл	1,0 г/мл	1,0 г/мл	1,0 г/мл

З даних, наведених в таблиці 3.10, наявно, що сухий екстракт куркуми нездатний до усадки.

В таблиці 3.11 наведено результати дослідження сухого екстракту коріння валеріани за показником здатності до пресування.

Таблиця 3.11

**Випробування сухого екстракту коріння валеріани за показником
здатності до пресування**

№ з/п	Зразок	Здатність до пресування (пресованість, г/см)		
		№ випробування		
		1	2	3
1	Сухий екстракт коріння валеріани	0	0	0
		0	0	0
		0	0	0

Як видно з даних таблиці 3.11, сухий екстракт коріння валеріани не здатний до пресування.

В таблиці 3.12 наведено результати дослідження сухого екстракту куркуми за показником здатності до пресування.

Як видно з даних таблиці 3.12, сухий екстракт куркуми не здатний до пресування.

Таблиця 3.12

Випробування сухого екстракту куркуми за показником здатності до пресування

№ з/п	Зразок	Здатність до пресування (пресованість, г/см)		
		№ випробування		
		1	2	3
1	Сухий екстракт коріння валеріани	0	0	0
		0	0	0
		0	0	0

Аналізуючи дані, наведені в таблицях 3.1 – 3.12, можна дійти висновку, що і суміш сухих екстрактів коріння валеріани і куркуми також буде мати незадовільні технологічні властивості.

Таким чином, введення допоміжних речовин та вибір відповідної технології отримання таблеток дозволять покращити технологічні властивості вихідної суміші сухих екстрактів коріння валеріани та куркуми.

Враховуючи наведені вище технологічні характеристики вихідної суміші сухих екстрактів коріння валеріани та куркуми, доцільним при отриманні таблеток є метод з попередньою грануляцією.

3.3 Вибір допоміжних речовин при отриманні таблеток методом з попередньою грануляцією

Склади модельних таблеткових сумішей наведено в таблиці 3.13.

Таблиця 3.13

Склад модельних таблеткових сумішей

Інгредієнти таблеткової суміші	Вміст, мг	
	Склад 1	Склад 2
Суміш сухих екстрактів коріння валеріани і куркуми (4:6)	70	70
Мікрокристалічна целюлоза МКЦ 101	59,4	59,4
Лактози моногідрат	39,8	-
Кальцію гідрофосфат Emcompress	-	39,8
Kollidon 25	9	9
Магнію стеарат	1,8	1,8
Разом:	180	180

Гранулят готували наступним чином:

Суміш сухих екстрактів коріння валеріани і куркуми, МКЦ, лактози моногідрат, магнію стеарат просівають вручну через капронове сито з розміром отворів сітки 0,315 мм; Kollidon 25- через сито з розміром осередків сітки 1,0 мм.

Зволожувач готують наступним чином: в відміряну кількість водно-спиртової суміші при перемішуванні послідовно розчиняють точну наважку суміші сухих екстрактів валеріани і куркуми і Kollidon 25. При приготуванні суміші №2 замість Kollidon 25 використовували Emcompress.

Отриманим розчином зволожують приготовлену таблеткову суміш з МКЦ і лактози.

Гранулювання вологої суміші проводять через сито з розміром отворів 1,0 мм, після чого висушують в сушильній шафі при температурі 40-45 ° С до залишкової вологи в грануляті не більше 2-3%, проводять сухе гранулювання (калібрування) через сито з розміром отворів 1,0 мм і опудрюють магнію стеаратом в змішувачі типу "п'яна бочка".

3.3.1 Вивчення фармако-технологічних властивостей таблеткової суміші (грануляту)

В таблиці 3.14 наведено результати дослідження модельних таблеткових сумішей за показником гранулометричного складу.

Таблиця 3.14

Випробування модельних таблеткових сумішей за показником гранулометричного складу

№ з/п	Зразок	Гранулометричний склад, %
1	Склад 1	до 0,2 мм – 77% < 0,2мм – 23%
2	Склад 2	до 0,2 мм – 80% < 0,2мм – 20%

Як видно з даних, наведених в таблиці 3.14, переважна кількість грануляту має розмір до 200 мкм і його можна використовувати для подальшої роботи.

В таблиці 3.15 наведено розподіл гранул за розміром в модельних таблеткових сумішах.

Таблиця 3.15

Розподіл часток за розміром для модельних таблеткових сумішей

№ з/п	Зразок	Діаметр гранул, мкм (крупні / середні / дрібні)		
		№ випробування		
1	Склад 1	2050	1480	680
2	Склад 2	2080	1420	576

Як видно з даних таблиці 3.15, наявний розмір гранул має забезпечити достатній рівень сипкості при отриманні таблеток.

В таблиці 3.16 наведено результати дослідження модельних таблеткових сумішей за показниками сипкості та куту природного укусу.

Таблиця 3.16

**Випробування модельних таблеткових сумішей за показниками
сипкості та куту природного укусу**

№ з/п	Зразок	Сипкість, г/с	Кут природного укусу, °
1	Склад 1	4,87	19
2	Склад 2	4,05	18

З даних, наведених в таблиці 3.16, можна зробити висновок про достатній рівень сипкості модельних сумішей складів 1 і 2, про що опосередковано також свідчить кут природного укосу.

В таблиці 3.17 наведено результати дослідження модельних таблеткових сумішей за показником здатності до усадки.

Таблиця 3.17

**Випробування модельних таблеткових сумішей за показником
здатності до усадки**

№ з/п	Зразок	V ₁₀	V ₁₀₀	V ₂₅₀	V ₁₂₅₀
1	Склад 1	30	28	25	24
2	Склад 2	30	27	25	23

З даних, наведених в таблиці 3.17, можна зробити висновок, що модельні суміші складів 1 і 2 здатні до усадки.

В таблиці 3.18 наведено результати дослідження модельних таблеткових сумішей за показником насипної густини.

Таблиця 3.18

**Випробування модельних таблеткових сумішей за показником
насипної густини**

№ з/п	Зразок	V ₁₀	V ₁₀₀	V ₂₅₀	V ₁₂₅₀
1	Склад 1	0,836 г/мл	0,847 г/мл	0,866 г/мл	1,037 г/мл
2	Склад 2	0,830 г/мл	0,841 г/мл	0,858 г/мл	1,027 г/мл

З даних, наведених в таблиці 3.18, можна зробити висновок, що модельні суміші складів 1 і 2 відповідають вимогам ДФУ і здатні до усадки.

Таблетки отримували з використанням ручного гідравлічного пресу.

3.4 Випробування таблеток

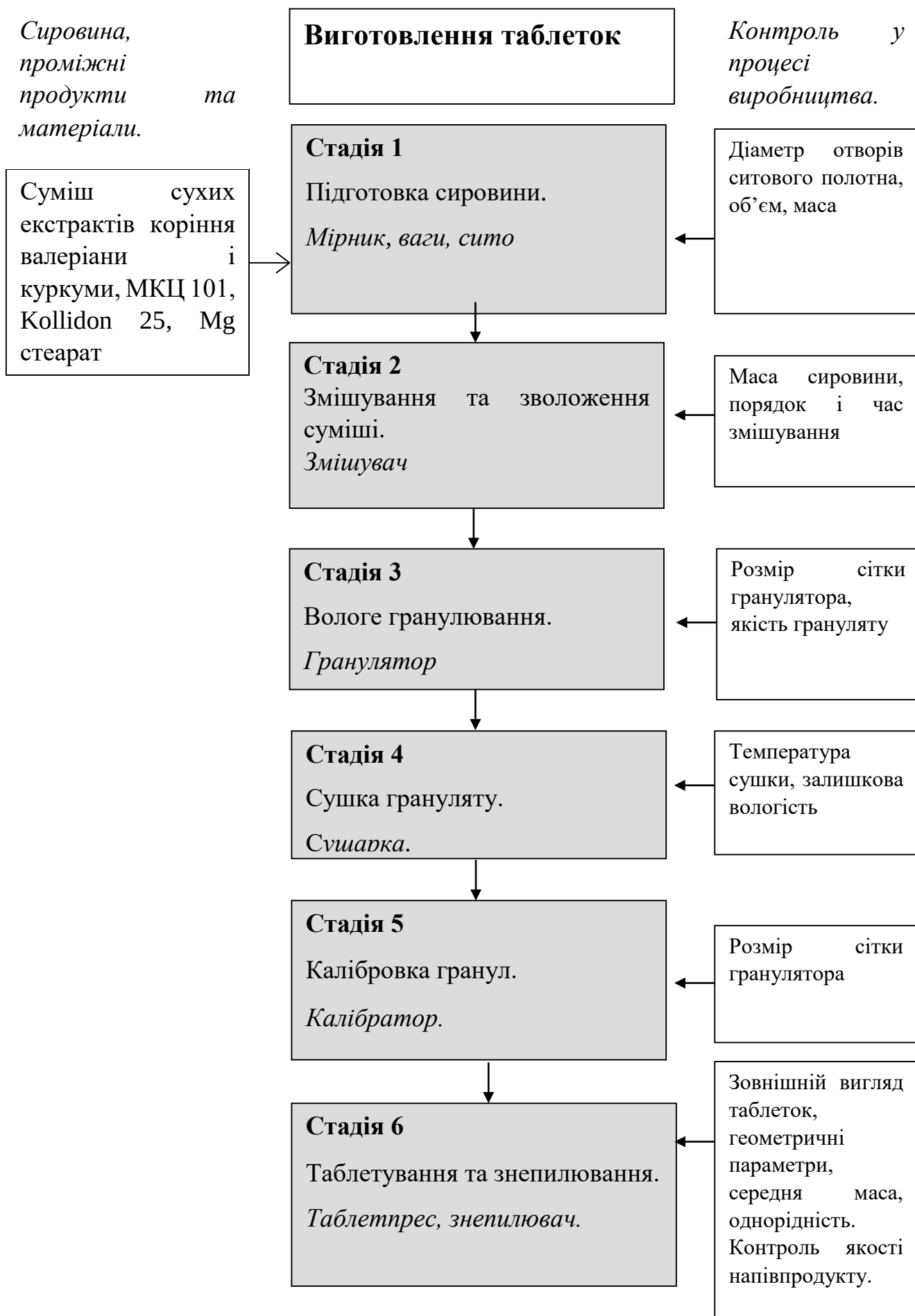
Відзначено, що зі збільшенням вмісту зв'язувального компонента в складах значення показнику розпадання змінювалися незначно, однак при вмісті Kollidon 25 менше 5% таблетки виходили крихкими.

Склади, що містять лактози моногідрат, характеризувалися найменшим часом розпадання, на підставі чого виявлено найбільш оптимальний модельний склад (склад 1) для отримання таблеток методом вологого гранулювання.

Склад на 1 таблетку

Суміш сухих екстрактів коріння валеріани і куркуми (4:6)	70 мг
Мікрокристалічна целюлоза МКЦ 101	59,4 мг
Лактози моногідрат	39,8 мг
Kollidon 25	9 мг
Магнію стеарат	1,8 мг
Разом:	180 мг

На рисунку 3.3 наведено технологічну схему отримання таблеток антидепресивної (заспокійливої) дії.



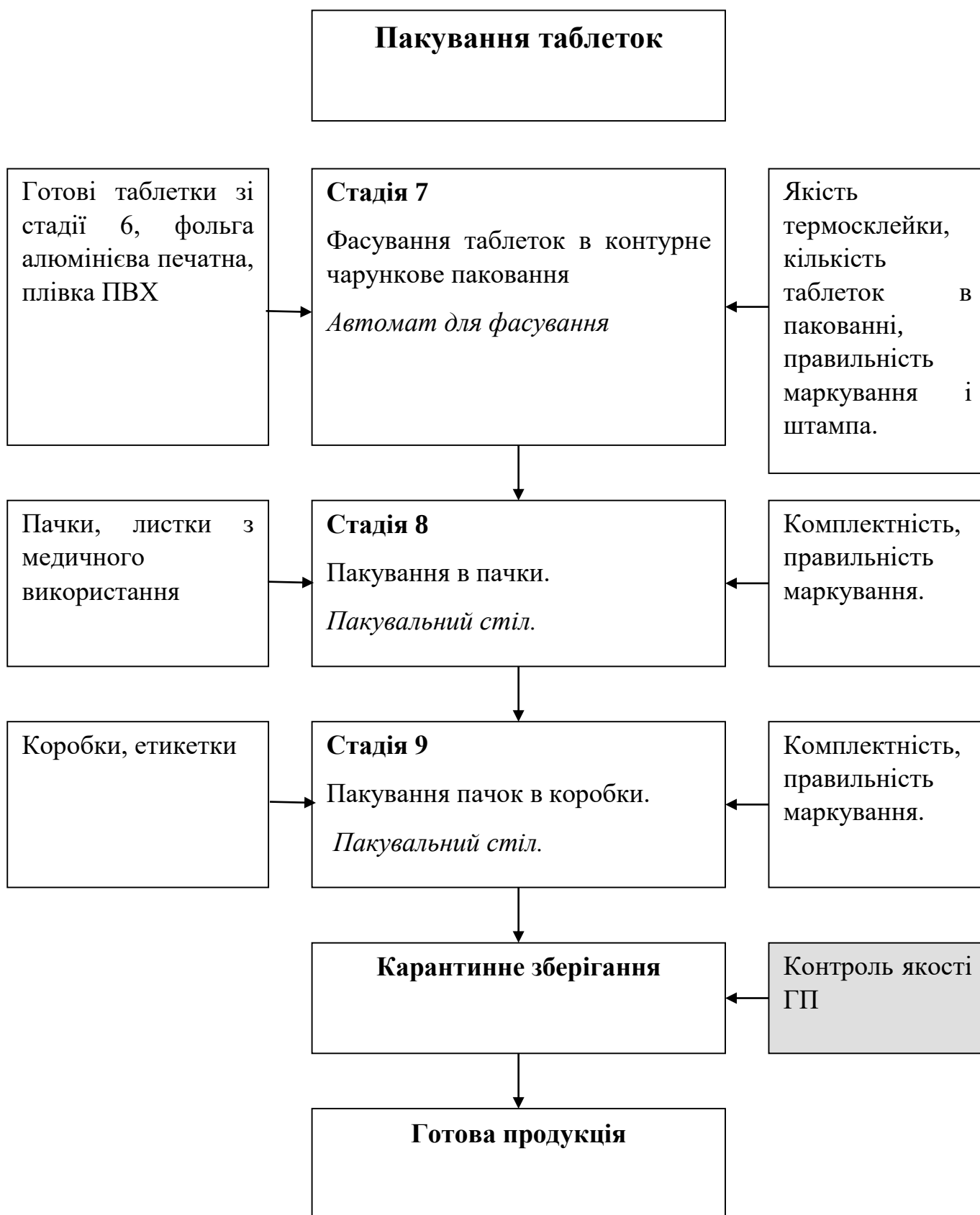


Рис. 3.3 Технологічна схема отримання таблеток антидепресантної дії.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Проведено фармако-технологічні дослідження сухих екстрактів коріння валеріани та куркуми, а також таблеткової суміші.
2. Обрано технологію отримання таблеток антидепресантної (заспокійливої) дії.
3. Проведено контроль якості отриманих таблеток.

ВИСНОВКИ

1. Проведено маркетинговий аналіз дієтичних добавок антидепресантної дії. Було встановлено, що на сьогодні комбінація валеріана – куркума не зустрічається. На підставі аналізу літературних джерел було обрано оптимальну лікарську форму – таблетки та спосіб отримання таблеток.
2. Проведено фармако-технологічні дослідження сухих екстрактів коріння валеріани та куркуми, а також таблеткової суміші. Було встановлено, що вихідні сухі екстракти та їхня суміш не володіли достатніми технологічними властивостями. Тому, було доцільним введення допоміжних речовин.
3. Запропоновано склад таблеток антидепресантної (заспокійливої) дії. Як діюча речовина обрано суміш сухих екстрактів коріння валеріани та куркуми.
4. Розглянуто технологію отримання таблеток антидепресантної (заспокійливої) дії.
5. Проведено контроль якості отриманих таблеток за вимогами ДФУ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Куркума (Curcuma). URL: <https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D1%83%D1%80%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B0> (дата звернення: 11.10.2024).
2. Бей А. Чим корисна куркума та які властивості вона має. URL: <https://life.pravda.com.ua/health/2024/12/02/258629/> (дата звернення: 11.10.2024).
3. Валер'яна лікарська (*Valeriana officinalis* L.). URL: https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B0%D0%BB%D0%B5%D1%80%27%D1%8F%D0%BD%D0%B0_%D0%BB%D1%96%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%8C%D0%BA%D0%B0 (Дата звернення: 11.10.2024)
4. Валеріана. URL: <https://liktravy.ua/herbs/valeriany-korenevysgha-z-korenjamy> (Дата звернення: 11.10.2024)
5. Державна Фармакопея України / 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.
6. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
7. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
8. Державна Фармакопея України. Доповнення 5 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021. 424 с.

9. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 23.09.2024).
10. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) / American Psychiatric Association. 5 th ed. Washington DC : American Psychiatric Publishing, 2013. 457p.
11. Autry A. E., Monteggia L. M. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. *Pharmacological Reviews*. 2012. Vol. 64 (2). P. 238-258.
12. Garg N., Dureja H., Kaushik D. Co-processed excipients: a patent review. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. 2013. Vol. 7(1). P. 73- 83.
13. Strik J. J., Honig A., Maes M. Depression and myocardial infarction: relationship between heart and mind. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001. Vol. 25 (4). P. 879-892.
14. Депресія: серйозніше, ніж ми звикли думати. URL: <https://moz.gov.ua/uk/depresija-serjoznishe-nizh-mi-zvikli-dumati>
15. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). / American Psychiatric Association. 5th ed. Washington DC : American Psychiatric Publishing; 2013. 457p.
16. Die depressive Symptomatik muss «übersetzt» werden / Barton B. et al. *DNP-Der Neurologe & Psychiater*. 2017. Vol. 18, № 3. P. 35–44. URL: <https://doi.org/10.1007/s15202-017-1598-6>.
17. Білоус Р. М., Біленко Д. С. Психологічні особливості депресивних станів старшокласників. URL: <http://www.http://dspace.pnpu.edu.ua/bitstream/123456789/7949/1/12.pdf>
18. Зубцов Д. Депресія: визначення та симптоматика. *Науковий вісник МНУ імені В. О. Сухомлинського. Психологічні науки*. 2016. № 1 (16). С. 77–81.
19. Пасічняк Н. І., Матейко Н. М. Психологічні особливості депресивних розладів. *Актуальні проблеми сучасної психології*. 2017. № 2. С. 27–31.

20. Arndt O. R., Kleinebudde P. Influence of binder properties on dry granules and tablets. *Powder Technology*. 2018. № 337. P. 68-77.
21. The effect of binder concentration in fluidized-bed granulation: Transition between wet and melt granulation. / D. Bertin et al. *Chemical Engineering Research and Design*. 2018. Vol. 132. P.162-169.
22. Daraghmeh N. B., Chowdhry Z., Leharne S. A. Co-Processed Chitin-Mannitol as a New Excipient for OroDispersible Tablets. *Mar. Drugs*. 2015. Vol. 13. P. 1739-1764.
23. Gabbott I. P., Husban F. A., Reynolds G. K. The combined effect of wet granulation process parameters and dried granule moisture content on tablet quality attributes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2016. Vol. 106. P. 70-78.
24. Grodowska K., Parczewski R. Organic solvents in the pharmaceutical industry. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 2010. Vol. 1 (67). P. 3-12.
25. Magnesium stearate, a widely-used food additive, exhibits a lack of in vitro and in vivo genotoxic potential / C.A. Hobbs et al. *Toxicology Reports*. 2017. Vol. 4. P. 554-559.
26. Measuring the flowing properties of powders and grains / G. Lumay et al. *Powder Technol.* 2012. № 224. P. 19-27.
27. Evaluation of the lubricating effect of magnesium stearate and glyceryl behenate solid lipid nanoparticles in a direct compression process / L. Martínez-Acevedo et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018. Vol. 545. № 1-2. P. 170-175.
28. An investigation on the dissolution qualities of foam granulated products / G.A. Mutch et al. *Powder Technology*. 2019. Vol. 343. P. 693-704.
29. Shanmugam S. Granulation techniques and technologies: recent progresses. *Bioimpacts*. 2015. Vol. 5 (1). P. 55-63.

30. Допоміжні речовини в технології ліків; вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад.: І. М. Перцев та ін.; за ред. І. М. Перцева. Харків: Золоті сторінки, 2010. 600 с.

31. Допоміжні речовини. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2582/dopomizhni-rechovini> (дата звернення: 22.11.2024)

32. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у промисловому виробництві таблетованих лікарських препаратів / А. М. Гой та ін. *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин* : збірник наукових праць / за заг. ред. А. Ф. Попова. - Київ : КНУТД, 2019. - Вип. 2, Т. 1. - С. 362-370. URL: <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/18013> (дата звернення: 13.11.2024)

33. Лікарські засоби. Настанова щодо допоміжних речовин у реєстраційному досьє на лікарський засіб : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.6:2023 (EMA/CHMP/QWP/396951/2006, MOD) / розроб.: ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2023. 26с. URL: <https://www.dls.gov.ua/wpcontent/uploads/2023/08/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0-%D0%9B%D1%96%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%8C%D0%BA%D1%96-%D0%B7%D0%B0%D1%81%D0%BE%D0%B1%D0%B8-%D0%9D%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0-%D1%89%D0%BE%D0%B4%D0%BE-%D0%B4%D0%BE%D0%BF%D0%BE%D0%BC%D1%96%D0%B6%D0%BD%D0%B8%D1%85-%D1%80%D0%B5%D1%87%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D0%BD-%D1%83-%D1%80%D0%B5%D1%94%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B0%D1%86%D1%96%D0%B9%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D1%83->

[%D0%B4%D0%BE%D1%81%D1%8C%D1%94-%D0%BD%D0%B0-%D0%BB%D1%96%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%8C%D0%BA%D0%B8%D0%B9-%D0%B7%D0%B0%D1%81%D1%96%D0%B1.pdf](#)

(дата

звернення: 11.12.2024)

34. Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В., Чуєшов В.І., Ляпунова О.О., Січкарь А.А., та ін. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підруч. Харків: Нац. фармац. ун-т МОЗ України. 2016. 631 с.

ДОДАТКИ