

Міністерство охорони здоров'я України  
Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського  
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Тригубчак Оксана Володимирівна**

УДК 615.014.2:615.453.6

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

**Теоретичне та експериментальне обґрунтування створення і дослідження  
комбінованих твердих лікарських форм**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



О.В. Тригубчак

Науковий консультант

Грошовий Тарас Андрійович,  
доктор фармацевтичних наук, професор

Київ – 2021

## АНОТАЦІЯ

*Тригубчак О.В.* Теоретичне та експериментальне обґрунтування створення і дослідження комбінованих твердих лікарських форм. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню науково-методичного підходу до створення, дослідження та виведення на ринок комбінованих твердих лікарських форм.

Запропоновано алгоритм розробки/оптимізації виробництва комбінованих твердих лікарських форм, що включає обґрунтування доцільності поєднання активних фармацевтичних інгредієнтів, вибору лікарської форми, дози, характеристики сумісності діючих і допоміжних речовин, стратегії для реєстрації. При фармацевтичній розробці особливістю є визначення методу отримання комбінованих твердих лікарських форм в залежності від взаємодії активних фармацевтичних інгредієнтів між собою та з допоміжними речовинами.

За результатами проведеного маркетингового дослідження лікарських засобів, що включають найбільшу кількість комбінованих препаратів, виділено три фармако-терапевтичні групи: засоби, що впливають на серцево-судинну систему; засоби, що впливають на шлунково-кишковий тракт і метаболізм та засоби, що діють на нервову систему; які включають найбільшу кількість комбінованих перепаратів. Встановлено, що серед комбінованих лікарських засобів переважають тверді лікарські форми (62,63 %), більшість яких представлені у формі таблеток і порошків.

Науково обґрунтовано доцільність створення оригінального засобу (комбінованих таблеток з порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го і 2-го шарів у співвідношенні 1:10), препарату з фіксованою комбінацією (таблеток

ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином 75/10 мг), лікарського засобу з добре вивченим медичним застосуванням (шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти по 300/200/300 мг) та генеричного комбінованого лікарського засобу, до складу якого входить 325 мг парацетамолу, 50 мг аскорбінової кислоти, 10 мг фенілефрину гідрохлориду і 20 мг феніраміну малеату.

Визначальною проблемою при створенні оригінального засобу було визначення ступеня подрібнення порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині, що вирішено при використанні для порошку 1 шару ножевого млина, а для порошку 2-го шару – шнекового. Запропоновано оптимальний розмір частинок до 1 мм для порошків кріофілізованої ксенодерми свині 1-го і 2-го шарів.

Розроблено склад і технологію комбінованих твердих лікарських форм: таблеток «Комбідерм» на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го і 2-го шарів методом прямого пресування; таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином методом пресування з попередньою вологою грануляцією аторвастатину; шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти методом пресування з попередньою вологою грануляцією окремо кислотної та лужної фракцій; порошку для орального розчину «Цитрік» у пакетиках саше з використанням методу компактування, до складу якого входить парацетамол, аскорбінова кислота, фенілефрину гідрохлорид і феніраміну малеат.

На прикладі створення шипучих твердих лікарських форм, до складу яких входить газоутворююча суміш, показано особливості розробки комбінованих засобів. Досліджено технологічні властивості продуктів Sorb-Cel® та можливих варіантів їх практичного застосування при виготовленні шипучих твердих лікарських форм.

За допомогою математичного планування експерименту вивчено вплив допоміжних речовин і технологічних параметрів на показники якості лікарських форм. Використовуючи дисперсійний аналіз, встановлено вплив природи допоміжних речовин на фармако-технологічні показники напівпродуктів та готових лікарських форм. Для узагальнення результатів експерименту і вибору кращих

допоміжних речовин показано особливості використання функцію бажаності та функції користі. Методом випадкового балансу вивчено вплив кількостей допоміжних речовин на показники якості досліджуваних лікарських форм. При використанні регресійного аналізу встановлено взаємозв'язок кількостей кращих допоміжних речовин та вибрано оптимальний склад досліджуваних комбінованих твердих лікарських форм. Для оцінки досліджуваних технологій синтезовано нейронні мережі.

З метою розділення компонентів, які взаємодіють між собою, запропоновано і експериментально підтверджено доцільність використання методу грануляції (волоγοї або сухої). Встановлено послідовність введення компонентів, параметри компактування і таблетування.

Для контролю якості та встановлення маркерів фармакологічної активності порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині проведено порівняльний аналіз хімічного складу 1-го та 2-го шарів шкіри. Встановлено кількісний вміст макро-, мікроелементів і залишкового білка з якісно-кількісним визначенням його амінокислотного складу. У 1-му шарі кріоліофілізованої ксенодерми свині міститься більша кількість магнію, кальцію, фосфору, загального білку, до складу якого входить переважно лізин, гістидин, треонін, серин, глютамінова кислота, цистин, валін, метіонін, ізолейцин та лейцин, тирозин та фенілаланін. 2-й шар кріоліофілізованої ксенодерми свині відрізняється більшою кількістю заліза, цинку, о-проліну та проліну, аспарагінової кислоти, гліцину, аланіну. Виходячи з будови шкіри, діючими речовинами розроблених таблеток обрано амінокислоти після гідролізу білків. У складі таблеток «Комбідерм» ідентифіковано 19 амінокислот, розраховано їх кількісний вміст. Запропоновано критичні показники якості, їх допустимі норми та методики контролю.

Рентгендифракційним дослідженням встановлено відсутність взаємодії між активними фармацевтичними інгредієнтами і допоміжними речовинами у розроблених таблетках ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином. Однакове вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів з розроблених комбінованих таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином 75/10 мг у порівнянні з



монопрепаратами Кардіомагніл, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг та Ліпримар, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг підтверджено дослідженнями *in vitro*. Для встановлення доброякісності таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином розроблено методики ідентифікації, кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів та супровідних домішок методом високоефективної рідинної хроматографії.

З метою вивчення параметрів якості шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти розроблено методики ідентифікації, кількісного визначення компонентів та визначення супровідних домішок у розроблених таблетках.

Контроль якості порошку для орального розчину «Цитрік» проведено за критичними параметрами напівпродуктів на кожній стадії виробництва (грануляту, маси для наповнення саше) та готового продукту.

Проведено наукове обґрунтування процесу вивчення стабільності та визначено терміни придатності готових лікарських форм. Опрацьовано і затверджено нормативно-технічну документацію для виробництва та контролю якості розроблених комбінованих твердих лікарських форм.

Проведено доклінічне вивчення таблеток «Комбідерм», встановлено їх противиразкову і гіпоглікемічну дію.

Розраховано витратні показники для виробництва таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином та показано їх економічні переваги у порівнянні з аналогічними монопрепаратами.

Наукова новизна полягає в наступному. Вирішено важливе теоретичне та практичне завдання – обґрунтування науково-методологічних підходів до розробки/оптимізації комбінованих твердих лікарських форм. Опрацьовано алгоритм процесу створення, дослідження та виведення на ринок комбінованих твердих лікарських форм шляхом встановлення доцільності поєднань активних фармацевтичних інгредієнтів, вивчення їх фармако-технологічних властивостей, взаємодії між компонентами, фармацевтичної розробки комбінованих твердих

лікарських форм, біофармацевтичного дослідження, розрахунку техніко-економічних показників та дослідження їх фармакологічної активності.

Науково-обґрунтовано диференційований підхід до вибору складу і технології комбінованих твердих лікарських форм в залежності від потенційної взаємодії активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин. За допомогою планів дисперсійного аналізу досліджено вплив природи допоміжних речовин на фармако-технологічні показники комбінованих твердих лікарських форм. Для узагальнення результатів експерименту та вибору кращих допоміжних речовин запропоновано використовувати функцію користі. Методом випадкового балансу вивчено вплив кількостей допоміжних речовин на показники якості розроблених продуктів. Рівняннями регресії встановлено взаємозв'язок між кількісними фармацевтичними факторами та фармако-технологічними властивостями комбінованих твердих лікарських форм. За допомогою побудови нейронних мереж отримано значення фармако-технологічних показників твердих лікарських форм для поєднань рівнів факторів, з якими не було проведено експериментів.

Вперше розроблено оптимальний склад і технологію таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині (патент на винахід № 118944 від 25.03.2019). Вперше обґрунтовано доцільність створення і запропоновано фармацевтичну розробку таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином (патент № 133371 від 10.04.2019). Вперше розроблено склад і технологію комбінованих шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу, аскорбінової кислоти і порошку для орального розчину «Цитрік» в пакетиках саше, до складу якого входить парацетамол, аскорбінова кислота, фенілефрину гідрохлорид і феніраміну maleat.

Практичне значення отриманих результатів полягає у розширенні вітчизняного фармацевтичного ринку за рахунок випуску в промислових масштабах нових комбінованих препаратів: порошку для орального розчину «Цитрік» по 22,13 г в саше № 10 (10x1) в пачці, АТ «Фармак» (РП № UA/15885/01/01 від 29.03.2017, акт впровадження від 25.04.2018), таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином, 75/10 мг № 30 (10x3) (акт впровадження від 25.04.2018), шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу, аскорбінової кислоти по

300/200/300 мг (акт впровадження від 25.04.2018) і таблеток «Комбідерм» № 50 в банці, ТОВ «Інститут біомедичних технологій» (акт впровадження від 26.12.2018).

Фрагменти роботи впроваджено в науково-дослідну роботу та навчальний процес ряду вищих навчальних закладів України.

*Ключові слова:* комбіновані тверді лікарські форми, фармацевтична розробка, маркетингові дослідження, математичне планування експерименту, нейронні мережі, промислова технологія, контроль якості, економічні показники, фармакологічна активність.

Список наукових праць здобувача, в яких опубліковані основні науково-прикладні результати дисертації:

#### **Статті в міжнародних фахових виданнях:**

1. Trygubchak OV, Voytkova LS. Trend Analysis of Combined Drugs Creation (for example Acetylsalicylic Acid). *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2015 Oct;10(3), Serial Number 23:451-62 (Особистий внесок – здійснено пошук лікарських засобів в різних країнах світу, проаналізовано дані, здійснено фармакоекономічні дослідження, проведено порівняльний аналіз Державного формуляру лікарських засобів, підготовлено статтю до друку).

2. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Изучения фармако-технологических свойств продуктов Sorb-Cel® для создания шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация*. 2015;22(219), вып. 32:191-9 (Особистий внесок – запропоновано новий спосіб отримання шипучих таблеток, проведено експериментальні дослідження, підготовлено статтю до друку).

3. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Бигуняк ВВ. Выбор оптимальных условий измельчения криолиофилизированной ксенодермы свиньи. *Вестник фармации. Витебский государственный медицинский университет*. 2015;4(70):44-50 (Особистий внесок – проведено експериментальні дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку).

4. Yuryeva OO, Naida YV, Tryhubchak OV, Kondratova YuA, Gureyeva SN, Goy AV. Influence of roller compaction parameters on properties of granules and quality characteristics of finished product. *Journal of global pharma technology*. 2017; 6(9): 90-102 (Особистий внесок – показано вплив параметрів компактування, описано результати експерименту, побудовано графіки).

5. Tryhubchak OV. Substantiation of rational choice of statin therapy in Ukraine. *International Journal of Science and Research*. 2018 Jan;7(1):1611-22 (Особистий внесок – проведено маркетингові та фармакоекономічні дослідження, підготовлено статтю до друку).

6. Vons B, Tryhubchak O, Groshovuy T, Chubka M, Bihunyak V. Researches of powder's the cryophilized xenoderm of porcine skin. *International journal of green pharmacy*. July-Sep 2018 (Suppl);12(3): S657-64 (Особистий внесок – здійснено літературний пошук, охарактеризовано технологічний процес, проведено макро- та мікроскопічне дослідження, вивчено фармако-технологічні показники, встановлено кількість мікро- та макроелементів).

7. Тригубчак ОВ. Оптимізація складу шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти. *East European Science Journal*. 2018;9(37),3:34-41 (Особистий внесок – планування і проведення експериментальних досліджень, підготовка матеріалів до друку).

8. Martsenyuk V, Hroshovyi T, Trygubchak O, Klos-Witkowska A. On Machine Learning Approach for the Design of Pharmaceutical Technology of Tablets: Acetyl Salicylic Acid with Atorvastatin. *International Conference on Artificial Intelligence and Soft Computing*. Springer, Cham. 2019 Jun 16-20; Part II:216-27. (Особистий внесок – проведено експериментальні дослідження, проаналізовано результати, підібрано джерела посилань та підготовлено список літератури).

#### **Статті у наукових фахових виданнях України:**

9. Демчук МБ, Васенда ММ, Чубка МБ, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблеткованих лікарських препаратів. Повідомлення 2. Використання різних видів допоміжних речовин при одержанні таблеток методом прямого пресування. *Фармацевтичний часопис*.

2010;1(10):76-80 (Особистий внесок – проведення порівняльних експериментальних досліджень і опис результатів експерименту при використанні мікрокристалічної целюлози, характеристика методу прямого пресування).

10. Басакіна ІІ, Дмитрієвський ДІ, Тригубчак ОВ, Коріневська ГМ, Грошовий ТА. Сучасний стан створення виробництва та дослідження таблеткованих лікарських препаратів. Повідомлення 4. Сучасні аспекти створення та виробництва шипучих таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2010;4(16):82-6 (Особистий внесок – маркетингові дослідження шипучих таблеток, аналіз літературних джерел по використанню допоміжних речовин при створенні шипучих таблеток).

11. Коріневська ГМ, Тригубчак ОВ. Маркетингові дослідження ринку антигіпертензивних препаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2011;3(19):94-8 (Особистий внесок – проведено аналіз асортименту антигіпертензивних засобів першого ряду, підготовлено статтю до друку).

12. Тригубчак ОВ, Равлів ЮА, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 10. Характеристика режимів пресування таблетованих лікарських препаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013;2(26):137-41 (Особистий внесок – літературний пошук, аналіз інформації та експериментальних досліджень, встановлення впливу зусилля пресування на фармако-технологічні показники таблеток, написання статті).

13. Равлів ЮА, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Маркетингове дослідження ринку біологічно активних добавок та лікарських засобів, що містять амінокислоти. *Фармацевтичний часопис*. 2013; 4 (29): 63-7 (Особистий внесок – пошук первинних матеріалів для дослідження, аналіз результатів експерименту).

14. Ежнед МА, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 18. Особливості застосування та характеристика дезінтеграторів при виробництві таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2015;2(34):130-5 (Особистий внесок – пошук і аналіз первинних матеріалів, характеристика допоміжних речовин, опис особливостей застосування, узагальнення даних, підготовка статті).

15. Trygubchak OV. Analysis of the assortment of antidiabetic drugs at the pharmaceutical market of Ukraine. *Вісник фармації*. 2015;3(83):51-5 (Особистий внесок – пошук первинних даних, маркетингові дослідження, написання статті).

16. Швайка ІМ, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Дослідження асортименту лікарських засобів парацетамолу (ацетамінофену). *Фармацевтичний часопис*. 2016;1(37):66-73 (Особистий внесок – пошук первинної інформації, аналіз результатів експерименту, написання статті).

17. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Юрьєва ОМ. Використання компактування при виробництві таблеток. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016;2(21):118-27 (Особистий внесок – пошук інформації, характеристика процесу, параметрів компактування, особливостей обладнання, застосування компактування, опрацювання даних, написання основної частини статті).

18. Tryhubchak O, Gureyeva S, Yuryeva O. Study of excipients quantities influence in the composition of the powder in sachet packages. *ScienceRise. Фармацевтичні науки*. 2018;1(11):31-5 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, написання статті).

19. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Гурєєва СМ. Дослідження впливу природи допоміжних речовин на показники якості шипучих таблеток кислоти ацетилсаліцилової, парацетамолу і кислоти аскорбінової. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018;Т.11,1(26):64-8 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, підготовка статті до друку).

20. Тригубчак ОВ, Гурєєва СМ, Юр'єва ОО, Лисенко ОС, Гой АМ. Підходи до створення комбінованих твердих лікарських форм. *Ліки України плюс*. 2018; 1(34): 20-3 (Особистий внесок – виконання експериментальних досліджень, формування методологічних підходів до створення комбінованих твердих лікарських форм, підготовка статті до друку).

21. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Бегей НС, Найда ЮВ. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. *Повідомлення* 28. Характеристика процесу виробництва і дослідження

багатошарових таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2018;1:152-60 (Особистий внесок – опрацювання первинних джерел, здійснення порівняльної оцінки технологій, написання статті).

22. Тригубчак ОВ. Вивчення впливу кількостей допоміжних речовин на фармако-технологічні показники шипучих таблеток. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018;1(57):88-94 (Особистий внесок – планування та реалізація експериментальних досліджень, побудова графіків, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).

23. Тригубчак ОВ, Вольська АС, Курило ХІ. Скринінгові дослідження таблеток «Комбідерм». *Медична і клінічна хімія*. 2018;2:105-11 (Особистий внесок – планування експерименту, підготовка об'єктів та матеріалів дослідження, аналіз отриманих результатів, написання статті).

24. Бурмака ОВ, Тригубчак ОВ. Вивчення параметрів якості шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти. *Фармаком*. 2018;2:29-35 (Особистий внесок – планування експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

25. Тригубчак ОВ. Дослідження оптимальних умов виготовлення таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином. *Ліки України плюс*. 2018;2(35):7-10 (Особистий внесок – планування і проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).

26. Тригубчак ОВ. Дослідження асортименту препаратів ацетилсаліцилової кислоти в комбінації зі статином. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018;4 (3): 80-6 (Особистий внесок – пошук первинних джерел, опрацювання переліку препаратів, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовка статті до друку).

27. Тригубчак ОВ, Фурдела МЯ, Вольська АС, Курило ХІ. Дослідження ефективності таблеток «Комбідерм» при експериментальній гострій пептичній виразці шлунку. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018;3(59):67-72 (Особистий внесок – планування і підготовка експериментальних досліджень, опрацювання результатів дослідження, підготовка матеріалів до друку).

28. Тригубчак ОВ. Маркетингові дослідження комбінованих твердих лікарських форм в Україні. *Здоров'я суспільства*. 2018;7(2):96-100 (Особистий внесок – пошук та опрацювання первинних матеріалів, аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку).

29. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Гурєєва СМ. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні та органолептичні характеристики шипучих таблеток кислоти ацетилсаліцилової, парацетамолу і кислоти *Фармацевтичний часопис*. 2018;4(48):19-26 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).

#### **Патенти:**

30. Грошовий ТА, Равлів ЮА, Тригубчак ОВ, Цимбалюк АВ, винахідники; Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, патентовласник. Таблетований засіб на основі кріоліофілізованої шкіри свині з лецитином. Патент України № 90662. 2014 Черв. 10 (Особистий внесок – участь в експериментальних дослідженнях, статистична обробка результатів експерименту, опис результатів дослідження).

31. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Бігуняк ВВ, винахідники; Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, патентовласник. Таблетки кріоліофілізованої ксенодерми свині. Патент України № 118944. 2019 Бер. 25 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, здійснення патентного пошуку, підготовка матеріалів для опису і формули).

32. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, винахідники; Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, патентовласники. Таблетка ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином. Патент України № 133371. 2019 Квіт. 10 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, здійснення патентного пошуку, підготовка опису і формули, подача матеріалів).

#### **Статті в інших виданнях:**

33. Тригубчак ОВ. Маркетингові дослідження ринку шипучих таблеток. *Здобутки експериментальної і клінічної медицини*. 2014; 2 (21): 22-5 (Особистий



внесок – пошук первинних джерел, проведення експерименту, аналіз отриманих даних, опис результатів експерименту, подача статті до друку).

34. Тригубчак ОВ, Гурєєва СМ, Юр'єва ОО, Гой АМ. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у разі розроблення складу саше з протизапальними властивостями. *Фармацевтичний журнал*. 2017;5-6:32-41 (Особистий внесок – планування експерименту, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, підготовка статті до друку).

#### **Тези наукових конференцій, конгресів, з'їздів:**

35. Коріневська ГМ, Тригубчак ОВ, Яворська ГП, Равлів ЮА. Оптимізація вибору лікарських засобів за допомогою фармакоекономічних методів. В: Черних ВП, та ін., редактори. Матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України. *Фармація України. Погляд у майбутнє*; 2010 Вер.15-17; Харків. Харків: НФаУ; 2010, Т. 2, с. 323.

36. Панчишин Ю, Тригубчак О, Васенда М. Використання сорбо-целю для створення і виробництва шипучих таблеток. Матеріали *XV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*; 2011 Квіт. 27-29; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2011, с. 359.

37. Коріневська ГМ, Бучаста ІВ, Тригубчак ОВ. Порівняльна характеристика формулярів України та Великобританії на прикладі препаратів серцево-судинної групи. В: Грошовий ТА, редактор. Матеріали 4-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*; 2011; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2011, с. 188-9.

38. Грищук ОЛ, Бучаста ІВ, Коріневська ГМ, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Марчишин СМ. Маркетингові та фармакоекономічні дослідження препаратів з групи бета-адреноблокаторів. В: Черних ВП, та ін, редактори. Матеріали IV наук.-практ. конф. *Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку*; 2011 Жовт. 27-28; Харків. Харків: НФаУ; 2011, с. 127-8.

39. Грошовий ТА, Кучеренко ЛІ, Гурєєва СМ, Вронська ЛВ, Марценюк ВП, Белей НМ, Тригубчак ОВ, Васенда ММ, Демчук МБ. Сучасний стан створення та

дослідження таблетованих лікарських препаратів. В: Черних ВП, редактор. Матеріали II науково-практичної конференції з міжнародною участю. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*; 2011 Лист. 17-18; Харків. Харків: НФаУ; 2011, с. 44-6.

40. Грошовий ТА, Гурєєва СМ, Лукашів ОІ, Тригубчак ОВ. Аналіз асортименту допоміжних речовин, що використовуються у виробництві таблетованих лікарських препаратів. В: Черних ВП, редактор. Матеріали III науково-практичної конференції з міжнародною участю. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*; 2012 Лист. 21-23; Харків. Харків: НФаУ; 2012, с. 49-50.

41. Грошовий ТА, Демчук МБ, Тригубчак ОВ. Дослідження удосконалення якості на етапі дизайну лікарських засобів з врахуванням логістичних складових. В: Черних ВП, редактор. Матеріали II науково-практичної інтернет-конференції. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики*; 2013 Квіт. 17-18; Харків. Харків; 2013, с. 109-11.

42. Равлів ЮА, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Особливості використання Neuselin®US2 при розробці таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. В: Новіков ВП, редактор. Матеріали доповідей та збірник наукових статей. Національна науково-технічна інтернет-конференція з міжнародною участю. *Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно-активних сполук та фармацевтичних препаратів*; 2013 Квіт. 23-24; Львів. Львів: Видавництво Національного університету «Львівська політехніка», 2013; с. 66.

43. Грошовий ТА, Тригубчак ОВ, Марценюк ВП. Програмне забезпечення вичислювальних процедур при створенні лікарських препаратів. В: Грошовий ТА, редактор. Матеріали 5-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*; 2013 Вер. 27-28, Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига, 2013; с. 201-2.

44. Грошовий ТА, Мельник ОА, Вронська ЛВ, Демчук МБ, Тригубчак ОВ, Равлів ЮА, Гордієнко ОІ, Барчук ОЗ. Порівняльна оцінка нових допоміжних речовин при створенні таблетованих лікарських препаратів. Матеріали науково-

практичної конференції, присвяченої 110-річчю з дня становлення фармацевтичної освіти на півдні України. *Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України*. 2013 Груд. 6-7; Одеса. Одеса, 2013; с. 40-4.

45. Тригубчак ОВ. Фармакоекономічні дослідження пероральних гіпоглікемічних препаратів. В: Котвіцька АА, та ін: редактори. Матер. міжн. наук.-практ. інтернет-конференції. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*; 2014 Бер. 17-20; Харків. Харків: НФаУ, 2014; с. 407-9.

46. Тригубчак О.В. Маркетинговий аналіз ринку виробів медичного призначення для хворих цукровим діабетом. В: Малий ВВ, та ін: редактори. Матеріали II Міжнародної науково-практичної Internet-конференції. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*; 2014 Бер. 27-28; Харків. Харків: НФаУ, 2014; с. 236-8.

47. Грошовий ТА, Тригубчак ОВ, Равлів ЮА. Застосування математичного планування експерименту при розробці таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. Збірник тез наукових робіт учасників Міжнародної науково-практичної конференції. *Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів*; 2014 Квіт. 25-26; Львів. Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2014; с. 93-5.

48. Тригубчак О, Равлів Ю. Вивчення факторів при отриманні таблеток методом прямого пресування. Матеріали XVIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2014 Квіт. 28-30; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига, 2014; с. 275.

49. Равлів ЮА, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Особливості використання зразків МКЦ при розробці таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. В: Колесник ЮМ, та ін: редактори. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю. *Сучасні аспекти медицини та фармації – 2014*; 2014 Трав. 15-16; Запоріжжя. Запоріжжя, 2014; с. 190-1.

50. Тригубчак О.В. Характеристика передумов вибору пероральних гіпоглікемічних препаратів. В: Черних ВП, та ін: редактори. Матеріали

XXXI науково-практичної конференції з міжнародною участю. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*; 2014 Трав. 22; Харків. Харків, 2014; с. 141.

51. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Характеристика допоміжних речовин, що використовуються для отримання шипучих таблеток. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*; 2014 Жовт. 16-17; Харків. Харків, 2014; с. 290.

52. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Дослідження фармако-технологічних властивостей Sorb-Cel® при отриманні шипучих таблеток. Матеріали I Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*; 2014 Лист. 7-8; Харків. Харків, 2014; с. 174-5.

53. Тригубчак ОВ, Войткова ЛС. Аналіз перспектив створення комбінованих препаратів. Матеріали сьомої науково-практичної Internet-конференції. *Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку*; 2014 Лист. 20; Харків. Харків, 2014; с. 26-7.

54. Тригубчак ОВ, Войткова ЛС. Аналіз ринку комбінованих лікарських засобів на основі кислоти ацетилсаліцилової. Матеріали III Міжнародної науково-практичної Internet-конференції. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*; 2015 Бер. 26-27; Харків. Харків, 2015; с. 246-8.

55. Тригубчак ОВ, Войткова ЛС. Фармакоекономічний аналіз комбінованих препаратів кислоти ацетилсаліцилової. Матеріали IV науково-практичної конференції. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики*; 2015 Квіт. 2-3; Харків. Харків, 2015; с. 279-81.

56. Тригубчак О, Войткова Л. Маркетингові дослідження комбінованих лікарських засобів ацетилсаліцилової кислоти. Матеріали XIX Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2015 Квіт. 28-30; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига, 2015; с. 368.

57. Hroshovy TA, Trygubchak OV, Ravliv YuA, Kalushka OB. Research and creation of tablets based on cryolyophilized xenoderm of pigs by direct pressing. Materials

of International Scientific Congress. *Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology*; 2015 Sept. 29 - Oct. 2; Lviv. Lviv, 2015; p. 37-8.

58. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Особливості використання Shin-Etsu AQOAT для виготовлення таблеток методом прямого пресування. Матеріали II Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*; 2015 Лист. 12-13; Харків. Харків, 2015; с. 246-7.

59. Тригубчак ОВ, Швайка ІМ. Рациональний вибір лікарських засобів на основі парацетамолу. Матеріали VIII-ї науково-практичної INTERNET-конференції. *Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку*; 2015 Лист. 26-27; Харків. Харків, 2015; с. 20.

60. Тригубчак ОВ, Швайка ІМ. Підходи до раціонального вибору препаратів парацетамолу методом «витрати-корисність». Матеріали I науково-практичної Інтернет-конференції з міжнародною участю. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку*; 2016 Бер. 24-25; Харків. Харків, 2016; с. 243-4.

61. Швайка ІМ, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Маркетингові дослідження лікарських засобів парацетамолу в Україні. Збірник наукових робіт IV Міжнародної науково-практичної Internet-конференції. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*; 2016 Бер. 24-25; Харків. Харків, 2016; с. 463-5.

62. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Особливості раціонального вибору препаратів з групи статинів. Матеріали XXXIII науково-практичної конференції з міжнародною участю. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*; 2016 Квіт. 8; Харків. Харків, 2016; с. 197.

63. Тригубчак ОВ. Техніко-економічне і фармакотерапевтичне обґрунтування виробництва таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. Матеріали III науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю. *Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту*; 2016 Квіт. 15; Харків. Харків, 2016; с. 149-50.

64. Швайка І, Тригубчак О. Фармакоекономічна оцінка препаратів парацетамолу. Матеріали XX Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. *Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини*; 2016 Квіт. 25-27; Тернопіль. Тернопіль, 2016; с. 349.

65. Грошовий ТА, Тригубчак ОВ, Швайка ІМ. Фармакоекономічна оцінка препаратів парацетамолу методом «витрати-ефективність». Матеріали науково-практичної регіональної конференції. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні*; 2016 Трав. 10-11; Івано-Франківськ – Яремче. Івано-Франківськ – Яремче, 2016; с. 136-7.

66. Тригубчак ОВ. Обоснование целесообразности создания таблеток кислоты ацетилсалициловой в комбинации с статином. Сборник материалов юбилейной 70-й научно-практической конференции. *Актуальные проблемы современной медицинской науки*; 2016 Мая 27; Самарканд, Республика Узбекистан. Самарканд, 2016; с.162-3.

67. Грошовий ТА, Гурєєва СМ, Демчук МБ, Тригубчак ОВ, Белей НМ, Гордієнко ОІ, Юр'єва ОО, Коваль ВМ. Аналіз основних тенденцій із створення таблетованих лікарських препаратів в Україні. Матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи*; 2016 Вер. 13-16; Харків. Харків, 2016; с. 339.

68. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Маркетингові та фармакоекономічні дослідження препаратів ацетилсаліцилової кислоти з статинами. Матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*; 2016 Лист. 10-11; Тернопіль. Тернопіль, 2016; с. 254-5.

69. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Дослідження впливу розміру та форми часток на процес пресування. Матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*; 2016 Лист. 18; Харків. Харків, 2016; с. 622-5.

70. Тригубчак ОВ. Фармакоєкономічна оцінка лікарських засобів з групи статинів. Матеріали IV Всеукраїнської науково-освітньої Internet конференції. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*; 2017 Бер. 15; Харків. Харків, 2017; с. 240.

71. Тригубчак ОВ. Пошук складу нових комбінованих лікарських засобів. Матеріали IX-ї науково-практичної INTERNET-конференції. *Фармакоєкономіка в Україні: стан і перспективи розвитку*; 2017 Бер. 23; Харків. Харків, 2017; с. 272-3.

72. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Використання неусілін® US2 при створенні таблеток. Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*; 2017 Бер. 30-31; Харків. в 2-х т. Харків: НФаУ, 2017; Т. 2, с. 318.

73. Тригубчак ОВ, Трофіменко ОВ, Гуреєва СМ. Аналіз українського ринку нестероїдних протизапальних засобів. Збірник наукових робіт щорічної V Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*; 2017 Бер. 30-31; Харків. Харків, 2017; с. 394-7.

74. Найда ЮВ, Гуреєва СМ, Юр'єва ОО, Тригубчак ОВ. Вплив параметрів роликового компактування на властивості гранулятів та готової продукції. Матеріали V науково-практичної конференції Школи молодих науковців ПАТ «Фармак». *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво*; 2017 Жовт. 19; Київ. К., 2017; с. 6.

75. Тригубчак ОВ, Юр'єва ОО, Гуреєва СМ. Розробка складу і технології саше з протизапальною дією. Матеріали III Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*; 2017 Лист. 14-15; Харків. Харків: НФаУ, 2017; с. 199-200.

76. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Ямнюк ОК, Гуреєва СМ. Характеристика видів первинної упаковки для твердих лікарських форм. Матеріали IV науково-

практичної Internet-конференції з міжнародною участю. *Товарознавчий аналіз товарів аптечного асортименту*; 2018 Квіт. 6; Харків. Харків: НФаУ, 2018; с. 56-7.

77. Тригубчак ОВ, Бегей НС, Найда ЮВ, Тарапон КВ. Порівняльна характеристика методів отримання таблетованих лікарських препаратів. Матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*; 2018 Вер. 27-28; Тернопіль. Тернопіль, 2018; с. 136-8.

78. Тригубчак ОВ, Яковенко ОМ, Гурєєва СМ. Дослідження якості порошку для орального розчину «Цитрік» в пакетиках саше при виробництві та зберіганні. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції. *Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво*; 2018 Лист. 14-16; Шостка. Шостка, 2018; с. 247-9.

79. Тригубчак ОВ. Вплив рН-середовища на кінетику розчинення таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином. Матеріали VII науково-практичної дистанційної конференції з міжнародною участю. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*; 2018 Лист. 23; Харків. Харків: НФаУ, 2018; с. 387-90.

Список опублікованих праць додатково наведено в додатку А.

## ANNOTATION

*Tryhubchak O.V.* The theoretical and experimental substantiation of creation and research of combined solid dosage forms. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

A thesis for a scientific degree of Doctor of pharmaceutical sciences on a speciality 15.00.01 «Technology of drugs, organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy». – L. P. Shupyk National University of Health of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to theoretical and experimental substantiation of the scientific and methodical approach to the creation of combined solid dosage forms.



The dissertation is devoted to theoretical and experimental substantiation of the scientific and methodical approach to creation, research and introduction into the market of combined solid dosage forms.

The algorithm of development / optimization of production of solid dosage forms combined with the justification of expediency of the combination of active pharmaceutical ingredients, the choice of dosage form, dose, characteristics of compatibility of active ingredients and excipients, strategy for registration, is offered. In the case of pharmaceutical development, the feature is to determine the method of obtaining the combined solid dosage forms depending on the interaction between the active pharmaceutical ingredients with each other and with the excipients.

According to the results of the marketing research of medicinal products, three pharmacological and therapeutic groups have been identified: the agents that affect the cardiovascular system; remedies that affect the gastrointestinal tract and metabolism; means acting on the nervous system; which include the largest number of combined carriages. It is established that among the combined medicines, solid dosage forms (62.63 %) predominate, most of which are presented in the form of tablets and powders.

It is scientifically substantiated the expediency of the creation of an original drug (combined pills of powder of cryolithophilized xenoderm pigs of 1 and 2 layers in the ratio of 1:10), a fixed combination drug (tablets of acetylsalicylic acid with atorvastatin 75/10 mg), a medicinal product with well-studied medical use (effervescent tablets of acetylsalicylic acid, paracetamol and ascorbic acid at 300/200/300 mg) and a generic combination drug containing 325 mg paracetamol, 50 mg ascorbic acid, 10 mg phenylephrine hydrochloride and 20 mg feniraminu maleate.

For crushing powder of cryolithophilized xenoderm pigs of 1 layer justified use of a blade mill, and for powder 2 layer screw. The optimum particle size up to 1 mm for powdered crystallized xenoderm powder of pigs 1 and 2 layers was proposed.

The composition and technology of combined solid dosage forms have been developed: "Combiderm" tablets based on the cryolithophilized xenoderm of pigs 1 and 2 layers by direct compression; tablets of acetylsalicylic acid with atorvastatin by compression with pre-wet granulation of atorvastatin; effervescent tablets of

acetylsalicylic acid, paracetamol and ascorbic acid by compression with pre-wet granulation of acid and alkaline fractions; powder for oral solution "Citrik" in sachets of sachets using the compaction method, which includes paracetamol, ascorbic acid, phenylephrine hydrochloride and phenyramine maleate.

In the example of effervescent solid dosage forms, which includes a gas-forming mixture, the features of the development of combined facilities are shown. The technological properties of Sorb-Cel® products for the production of effervescent tablets are investigated.

Using mathematical planning of the experiment, the influence of excipients and technological parameters on the quality indices of the dosage forms has been studied. Using the dispersion analysis, the influence of the nature of excipients on the pharmacotechnological parameters of the intermediates and the finished dosage forms has been established. To summarize the results of the experiment and to select the best excipients, the features of the use of the function of desirability and utility functions are shown. By the method of random balance, the influence of the amounts of excipients on the quality indices of the studied dosage forms was studied. Using the regression analysis, the correlation of the quantities of the best excipients was determined and the optimum composition of the studied combined solid dosage forms was selected. Neural networks are synthesized for evaluation of the investigated technologies.

In order to separate the components that interact with each other, it is proposed and experimentally confirmed the feasibility of using the method of granulation (wet or dry). It were installed sequence of input of components, parameters of compacting and tableting.

A comparative analysis of the chemical composition of 1 and 2 layers of skin was performed to control the quality and establish the markers of the pharmacological activity of the powders of the cryophilized xenoderm pig. The quantitative content of macro-, trace elements and residual protein with qualitative quantitative determination of its amino acid composition, is established. In the first layer of the cryophilized xenoderm, the pig contains more magnesium, calcium, phosphorus, total protein, which consists mainly of lysine, histidine, threonine, serine, glutamic acid, cystine, valine, methionine, isoleucine and leucine, tyrosine and phenylalanine. The 2nd layer of the cryophilized xenoderm

pigs is characterized by a greater amount of iron, zinc, o-proline and proline, aspartic acid, glycine, and alanine. Based on the structure of the skin, the active substances of the developed tablets are selected amino acids after the hydrolysis of proteins. In the composition of "Combiderm" tablets, 19 amino acids have been identified, their quantitative content calculated. Critical quality indicators, their permissible norms and control methods are proposed.

X-ray diffraction studies revealed the lack of interaction between active pharmaceutical ingredients and excipients in developed tablets of acetylsalicylic acid with atorvastatin. Profiles for the release of active pharmaceutical ingredients from developed combined acetylsalicylic acid tablets with atorvastatin 75/10 mg compared to monotherapy Cardiomagnol, film-coated tablets of 75 mg and Lyprimar, film-coated tablets of 10 mg were confirmed by in vitro studies. To investigate the benign quality of acetylsalicylic acid tablets with atorvastatin, methods for identification, quantitative determination of active pharmaceutical ingredients and accompanying impurities by the method of high-performance liquid chromatography were developed.

In order to establish the quality parameters of effervescent tablets of acetylsalicylic acid, paracetamol and ascorbic acid, methods of identification, quantitative determination of components and determination of the concomitant impurities in the developed tablets, were developed.

The quality control of the powder for the oral solution "Citrik" was carried out according to the critical parameters of the intermediates at each stage of production (granulate, mass for filling the sachet) and the finished product.

The scientific substantiation of the process of studying stability has been carried out and the terms of the suitability of the finished dosage forms have been determined. The normative and technical documentation for production and quality control of the developed composite solid dosage forms has been worked out and approved.

Preclinical study of "Combiderm" tablets has been performed, and their anti-ulcer and hypoglycemic effects have been established.

Estimated consumption figures for the production of acetylsalicylic acid tablets with atorvastatin and their economic advantages compared with similar mono-preparations are shown.

The scientific novelty is as follows: an important theoretical and practical task is solved - the substantiation of scientific and methodological approaches to the development / optimization of production of combined solid dosage forms; the algorithm of the process of creation, research and introduction into the market of combined solid dosage forms is worked out by establishing the expediency of combinations of active pharmaceutical ingredients, studying their pharmaco-technological properties, interaction between components, pharmaceutical development of combined solid dosage forms, biopharmaceutical research and calculation of technical and economic costs, pharmacological activity.

A scientifically grounded differentiated approach to the choice of composition and technology depends on the potential interaction of active pharmaceutical ingredients and excipients. The influence of the nature of excipients on the pharmaco-technological parameters of the combined solid dosage forms was studied with the aid of dispersion analysis plans. In order to summarize the results of the experiment and select the best excipients, it is suggested to use the utility function. By the method of random balance, the influence of the quantities of excipients on the quality indices of the developed drugs was studied. The regression equations have established the relationship between quantitative pharmaceutical factors and the pharmaco-technological properties of combined solid dosage forms. By constructing neural networks, the significance of the pharmaco-technological indices of solid liqueur forms for the combinations of levels of factors with which no experiments have been carried out has been obtained.

For the first time, the optimal composition and technology of pills for cryolophilized xenoderm pigs have been developed (patent N a201807375 dated 11.04.2019). The feasibility of the creation for the first time was substantiated and pharmaceutical development was proposed for acetylsalicylic acid tablets with atorvastatin (patent N a201809119 dated 26.04.2019). For the first time, the composition and technology of the combined effervescent tablets of acetylsalicylic acid, paracetamol, ascorbic acid, and

powder for oral solution "Citrik" in sachets of the sachet composed of paracetamol, ascorbic acid, phenylephrine hydrochloride and phenyramine maleate have been developed.

The practical significance of the results obtained is to expand the domestic pharmaceutical market due to the release on the industrial scale of new combined preparations: powder for oral solution "Citrik" for 22.13 g in a sachet N 10 (10x1) in a packet, JSC "Farmak" (UA/15885/01/01, 29.03.2017, act of implementation 25.04.2018), tablets of acetylsalicylic acid with atorvastatin, 75/10 mg N 30 (10x3) (act of implementation 25.04.2018), effervescent tablets of acetylsalicylic acid, paracetamol, Ascorbic acid at 300/200/300 mg (act of implementation 25.04.2018) and "Combiderm" N 50 in jar, "Institute of Biomedical Technologies" (act of introducing 26.12.2018).

Fragments of work are introduced in the research work and educational process of a number of higher educational institutions of Ukraine.

*Key words:* combined solid dosage forms, tablets, effervescent tablets, power in sachet packages, pharmaceutical development, marketing and pharmacoeconomic researches, design experiment, direct compression, wet granulation, roller compaction, interaction between active pharmaceutical ingredients and excipients, quality control, stability, economic indicators, pharmacological activity.

## ЗМІСТ

|                                                                                                                                 |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ                                                                                                       | 31  |
| ВСТУП                                                                                                                           | 32  |
| РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ КОМБІНОВАНИХ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ (Огляд літератури)            | 43  |
| 1.1 Загальна концепція створення багатокомпонентних таблеток                                                                    | 43  |
| 1.2 Досвід медичного застосування кріоліофілізованої ксенодерми свині                                                           | 47  |
| 1.3 Характеристика твердих лікарських форм, що дозволяють поєднати декілька активних фармацевтичних інгредієнтів                | 49  |
| 1.4 Методи отримання твердих лікарських форм                                                                                    | 54  |
| 1.5 Особливості виготовлення шипучих таблеток і гранул                                                                          | 61  |
| 1.6 Технологічні основи складання рецептури і використання допоміжних речовин при розробці комбінованих твердих лікарських форм | 68  |
| 1.7 Використання математичного планування експерименту та штучних нейронних мереж при створенні твердих лікарських форм         | 77  |
| Висновки до розділу 1                                                                                                           | 80  |
| РОЗДІЛ 2 МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ, ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ                                             | 83  |
| 2.1 Алгоритм дослідження                                                                                                        | 83  |
| 2.2 Об'єкти дослідження                                                                                                         | 87  |
| 2.3 Характеристика допоміжних речовин                                                                                           | 102 |
| 2.4 Методи дослідження                                                                                                          | 103 |
| Висновки до розділу 2                                                                                                           | 110 |
| РОЗДІЛ 3 МАРКЕТИНГОВІ ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ. ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ОБ'ЄКТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ         | 112 |

|                                                                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.1 Маркетингові дослідження комбінованих твердих лікарських форм в Україні                                                | 112 |
| 3.2 Оцінка медичного забезпечення хворих цукровим діабетом                                                                 | 116 |
| 3.3 Аналіз пропозицій та попиту на комбіновані лікарські засоби ацетилсаліцилової кислоти в Україні                        | 122 |
| 3.4 Характеристика комбінованих препаратів ацетилсаліцилової кислоти за кордоном                                           | 126 |
| 3.5 Наукове та експериментальне обґрунтування доцільності розробки таблеток ацетилсаліцилової кислоти з статином           | 128 |
| 3.5.1 Фармакоепідеміологічна характеристика препаратів ацетилсаліцилової кислоти в комбінації з статином                   | 128 |
| 3.5.2 Науково-обґрунтований вибір активного фармацевтичного інгредієнту з групи статини для розробки комбінованих таблеток | 130 |
| 3.5.3 Аналіз ринку препаратів ацетилсаліцилової кислоти в комбінації з аторвастатином                                      | 134 |
| 3.6 Маркетингові дослідження шипучих таблеток                                                                              | 135 |
| 3.7 Вивчення асортименту лікарських засобів парацетамолу в Україні                                                         | 136 |
| Висновки до розділу 3                                                                                                      | 138 |
| РОЗДІЛ 4 СТВОРЕННЯ І ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОК «КОМБІДЕРМ»                                                                      | 142 |
| 4.1 Вибір оптимальних умов подрібнення порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині                                         | 142 |
| 4.2 Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошків і таблеток «Комбідерм»                 | 145 |
| 4.3 Дослідження кількісних характеристик допоміжних речовин для створення таблеток «Комбідерм»                             | 156 |
| 4.4 Оптимізація складу таблеток «Комбідерм»                                                                                | 163 |
| 4.5 Розробка технології виготовлення таблеток «Комбідерм»                                                                  | 171 |
| Висновки до розділу 4                                                                                                      | 174 |

|                       |                                                                                                                                                                 |     |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| РОЗДІЛ 5              | РОЗРОБКА І ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОК АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ З АТОРВАСТАТИНОМ                                                                                      | 177 |
| 5.1                   | Дослідження при розробці таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином методом прямого пресування                                                         | 177 |
| 5.2                   | Вибір допоміжних речовин для отримання таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином з використанням методу вологої грануляції                            | 182 |
| 5.3                   | Дослідження взаємозв'язку між кількостями допоміжних речовин при розробці таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином методом вологої грануляції        | 202 |
| 5.4                   | Дослідження оптимальних умов виготовлення таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином                                                                   | 212 |
| Висновки до розділу 5 |                                                                                                                                                                 | 216 |
| РОЗДІЛ 6              | ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ШИПУЧИХ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ                                                                                                          | 219 |
| 6.1                   | Вивчення технологічних характеристик продуктів Sorb-Cel® для створення шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти                                               | 219 |
| 6.2                   | Розробка складу і технології шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти                                                    | 221 |
| 6.2.1                 | Дослідження впливу природи допоміжних речовин на показники якості шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти               | 221 |
| 6.2.2                 | Вивчення впливу кількостей допоміжних речовин на фармако-технологічні показники шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти | 225 |
| 6.2.3                 | Оптимізація складу шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти                                                              | 232 |



|       |                                                                                                                                            |     |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 6.2.4 | Оптимізація технологічного процесу виготовлення шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти            | 242 |
| 6.3   | Дослідження і створення комбінованого генеричного препарату «Цитрік», порошок для орального розчину в пакетиках саше                       | 250 |
| 6.3.1 | Вивчення референтного препарату і розробка цільового профілю                                                                               | 250 |
| 6.3.2 | Вибір допоміжних речовин при розробці складу порошку для орального розчину «Цитрік»                                                        | 251 |
| 6.3.3 | Дослідження фармако-технологічних показників при оптимізації кількостей допоміжних речовин у складі порошку для орального розчину «Цитрік» | 264 |
| 6.3.4 | Оптимізація технології порошку для орального розчину «Цитрік»                                                                              | 272 |
|       | Висновки до розділу 6                                                                                                                      | 275 |
|       | РОЗДІЛ 7 НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ                                                         | 278 |
| 7.1   | Фізико-хімічні випробування порошоків кріоліофілізованої ксенодерми свині і таблеток «Комбідерм»                                           | 278 |
| 7.1.1 | Визначення макро-, мікроелементів та амінокислот у порошках кріоліофілізованої ксенодерми свині                                            | 278 |
| 7.1.2 | Оцінка показників якості розроблених таблеток «Комбідерм» і визначення їх стабільності                                                     | 281 |
| 7.2   | Дослідження якості таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином                                                                     | 283 |
| 7.2.1 | Встановлення відсутності взаємодії між компонентами в лікарській формі (на прикладі таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином)   | 283 |
| 7.2.2 | Розробка методів стандартизації та визначення терміну                                                                                      | 287 |

|                                                                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| придатності розроблених таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином                                                                                         |     |
| 7.3 Вивчення параметрів якості шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти, встановлення умов та терміну стабільного зберігання | 294 |
| 7.4 Фізико-хімічні дослідження порошку для орального розчину «Цитрік» в пакетиках саше в процесі зберігання                                                         | 299 |
| Висновки до розділу 7                                                                                                                                               | 302 |
| РОЗДІЛ 8 СПЕЦИФІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗРОБЛЕНИХ ТАБЛЕТОК                                                                                                                | 304 |
| 8.1 Вивчення фармакологічної активності таблеток «Комбідерм»                                                                                                        | 304 |
| 8.1.1 Доклінічне вивчення нешкідливості таблеток «Комбідерм». Експериментальне встановлення гострої токсичної дії                                                   | 304 |
| 8.1.2 Оцінка специфічної фармакологічної активності таблеток «Комбідерм»                                                                                            | 306 |
| 8.1.2.1 Вивчення противиразкової дії таблеток «Комбідерм»                                                                                                           | 307 |
| 8.1.2.2 Експериментальне вивчення гіпоглікемічної дії таблеток «Комбідерм»                                                                                          | 314 |
| 8.2 Розрахунок економічних показників таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином                                                                           | 318 |
| Висновки до розділу 8                                                                                                                                               | 321 |
| ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ                                                                                                                                                   | 323 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ                                                                                                                                          | 328 |
| ДОДАТКИ                                                                                                                                                             | 373 |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АСК – ацетилсаліцилова кислота;  
АТ – артеріальний тиск;  
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;  
ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія;  
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини;  
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;  
ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза;  
ДР – допоміжна речовина;  
ДФУ – Державна Фармакопея України;  
ІХС – ішемічна хвороба серця;  
ЛЗ – лікарський засіб;  
ЛФ – лікарська форма;  
МКЦ – мікрокристалічна целюлоза;  
МПЕ – методи планування експерименту;  
НДШ – нижні дихальні шляхи;  
ОТТГ – оральний тест толерантності до глюкози;  
ПВП – полівінілпіролідон;  
ПЕГ – поліетиленгліколь;  
СЗ – стандартний зразок;  
СНІД – синдром набутого імунодефіциту;  
ТЛФ – тверда лікарська форма;  
ФСЗ – Фармакопейний стандартний зразок;  
ХОЗЛ – хронічні обструктивні захворювання легень;  
ЦД – цукровий діабет;  
ШКТ – шлунково-кишковий тракт;  
ШНМ – штучні нейронні мережі.

## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дослідження

Пріоритетним завданням фармацевтичної науки та практики залишається створення та раціональне застосування лікарських засобів (ЛЗ). Пероральні лікарські форми (ЛФ) вважаються переважними шляхами доставки через зручне застосування для пацієнта та зниження вартості одиничної дози. Персоналізація ЛЗ може відбуватися на основі корегування дози, комбінації або контрольованої доставки ліків [1].

В останні роки вітчизняні дослідники особливу увагу приділяють розробці комбінованих препаратів [2-8]. Комбінована терапія часто використовується для лікування різних захворювань, які виявилися складними для лікування за допомогою однокомпонентних ЛЗ, включаючи артеріальну гіпертензію [9-17], цукровий діабет (ЦД) [18-22], туберкульоз [23-26], рак [27], малярію, синдром набутого імунodefіциту (СНІД) та інші. Вона стала стандартом терапії СНІДу, ЦД 2 типу та ряду серцево-судинних захворювань [28] і рекомендується Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) [29]. Так, частка пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, які потребують одночасного прийому статинів, ацетилсаліцилової кислоти (АСК) і препаратів для зниження артеріального тиску (АТ), коливається від 50 % у країнах з високим рівнем доходу та більше 90 % у країнах з низьким рівнем доходу [30]. Оскільки комбіновані препарати дозволяють підвищити комплаєнс та економічну ефективність фармакотерапії [31, 16], то їх розробка є актуальним і перспективним напрямком.

При створенні комбінованих препаратів слід враховувати фізичну та хімічну стабільності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), можливу взаємодію АФІ-АФІ, АФІ-допоміжних речовин (ДР), ДР-ДР, показники вивільнення та місце доставки ліків. Тому наявність додаткового АФІ або особливостей їх вивільнення є технологічно складним завданням [32]. Деякі з вказаних проблем комбінованих твердих лікарських форм (ТЛФ) вирішуються шляхом отримання таблеток, вкритих оболонкою, багатошарових таблеток, гранул в капсулах, порошків [33].

В теперішній час майже 75 % усіх фармацевтичних продуктів виготовляють у вигляді ТЛФ [34]. Проте таблетки залишаються домінуючою ЛФ [35]. В Україні спостерігається аналогічна тенденція. ТЛФ складають 72,06 % фармацевтичного ринку і серед них таблетки є найбільш розповсюдженими (49,51 % або 5303 найменування) [36].

Відсутність системного підходу до розробки комбінованих ТЛФ потребує технологічного обґрунтування їх рецептури, виробництва та контролю. У зв'язку з цим дисертаційна робота, яка присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню науково-методичного підходу до створення і дослідження комбінованих ТЛФ, є актуальною науковою роботою.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами**

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського «Маркетингові, фармакоекономічні та технологічні дослідження із створення лікарських засобів» (номер державної реєстрації 0115U001530); виконана у відповідності з планами розробки і впровадження нових лікарських засобів у промислових умовах АТ «Фармак».

**Мета і завдання дослідження** відповідно до предмета та об'єкта дослідження

Метою роботи було теоретичне обґрунтування технологічних основ фармацевтичної розробки та експериментальна перевірка шляхів оптимізації виготовлення комбінованих ТЛФ.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані літератури щодо технологічних основ виробництва комбінованих ТЛФ;
- розробити алгоритм теоретичного та експериментального обґрунтування створення і дослідження комбінованих ТЛФ;
- провести маркетингові та фармакоекономічні дослідження щодо доцільності створення комбінованих ТЛФ;

- розробити оптимальний склад і технологію таблеток «Комбідерм» на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го і 2-го шарів;
- визначити оптимальний склад і технологію таблеток АСК з аторвастатином;
- теоретично обґрунтувати та експериментально перевірити ефективність використання Sorb-Cel для виробництва шипучих ТЛФ;
- запропонувати науково-обґрунтований склад і технологію шипучих таблеток з комбінацією АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти;
- розробити склад і технологію порошку для орального розчину «Цитрік» в пакетиках саше на основі комбінації парацетамолу, аскорбінової кислоти, фенілефрину гідрохлориду та феніраміну maleату;
- вивчити сумісність лікарських речовин у запропонованих ТЛФ, дослідити показники якості та стабільності;
- здійснити дослідження фармакологічної активності таблеток «Комбідерм»;
- провести економічні розрахунки розроблених таблеток АСК з аторвастатином;
- результати роботи впровадити у виробничий і навчальний процес.

*Об'єкти дослідження* – фармацевтичний ринок, кріоліофілізована ксенодерма свині 1-го і 2-го шарів, АСК, аторвастатин, парацетамол, аскорбінова кислота, фенілефрину гідрохлорид, феніраміну maleат, ДР, комбіновані ТЛФ (таблетки, шипучі таблетки, порошки).

*Предмет дослідження* – розробка методологічних аспектів теоретичного та експериментального обґрунтування створення і дослідження комбінованих ТЛФ.

### **Методи дослідження**

При вирішенні поставлених у дисертаційній роботі завдань були використані наступні методи дослідження:

- методи наукового дослідження (аналіз, узагальнення, обґрунтування, висновки);
- методи лазерної дифракції та мікроскопії для визначення розміру та форми часток;

- методи оцінки технологічних властивостей АФІ (насипна густина, густина після ущільнення, індекс Карра, текучість, кут природного укусу);
- методи маркетингових досліджень та фармакоекономічного аналізу;
- метод апріорного ранжування для оцінки результатів анкетного опитування;
- математико-статистичні методи планування експерименту і обробки результатів дослідження (дисперсійний та регресійний аналізи, метод випадкового балансу, функції бажаності та користі, метод нейронних мереж);
- фармако-технологічні методи оцінки технологічних і фізичних властивостей ТЛФ (насипна густина, густина після ущільнення, індекс Карра, текучість, кут природного укусу, зовнішній вигляд, однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираність, розпадання та інші);
- рентгеноструктурний аналіз поліморфних модифікацій об'єктів дослідження;
- фізико-хімічні (високоєфективна рідинна хроматографія, спектрофотометрія), фізичні (атомно-абсорбційної спектроскопія, рентгеноструктурний аналіз) та хімічний (титриметрія) методи контролю якості ТЛФ;
- фармакологічні методи дослідження (гостра токсичність, противираzkова та гіпоглікемічна дії);
- метод розрахунку виробничої собівартості.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вирішено важливе теоретичне та практичне завдання – обґрунтування науково-методологічних підходів до розробки/оптимізації комбінованих ТЛФ. Запропоновано алгоритм процесу створення, дослідження та виведення на ринок комбінованих ТЛФ.

Вперше теоретично обґрунтовано і практично підтверджено аспекти створення комбінованих ТЛФ на прикладі:

оригінального засобу з комплексом АФІ, що не взаємодіють між собою, – таблеток «Комбідерм» на основі порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го і 2-го шарів;

препарату фіксованої комбінації АФІ, які хімічно взаємодіють, – таблеток АСК з аторвастатином по 75/10 мг;

засобу з добре вивченим медичним застосуванням, коли АФІ та ДР реакційноздатні між собою, – шипучих таблеток з комбінацією АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти по 300/200/300 мг;

генеричного лікарського засобу, в якому АФІ та ДР мають здатність до взаємодії, – порошку для орального розчину «Цитрік» в пакетиках саше, до складу якого входять парацетамол, аскорбінова кислота, фенілефрину гідрохлорид і феніраміну малеат.

Вперше використано і вивчено порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині 2-го шару. Показано безпечність таблеток «Комбідерм», виявлено їх противиразкову та гіпоглікемічну активності.

Досліджено технологічні аспекти нового багатокомпонентного продукту під торговою маркою Sorb-Cel для отримання шипучих ТЛФ.

Експериментальні дослідження побудовано на основі методів математичного планування та нейронних мереж.

Підтверджено відсутність взаємодії між компонентами в готовому продукті. При порівнянні їх профілів розчинення з аналогічними оригінальними монопрепаратами підтверджено їх однакову ефективність та біодоступність.

Доведено економічні переваги комбінованих препаратів у порівнянні з відповідними монопрепаратами.

Новизна досліджень підтверджена і захищена патентом на винахід № 118944 «Таблетки кріоліофілізованої ксенодерми свині» (25.03.2019) та патентом на корисну модель № 133371 «Таблетка АСК з аторвастатином» (10.04.2019)

### **Практичне значення отриманих результатів**

Розширення вітчизняного фармацевтичного ринку за рахунок випуску в промислових масштабах нових комбінованих препаратів: порошку для орального



розчину «Цитрік» по 22,13 г в саше № 10 (10x1) в пачці, ПАТ «Фармак» (РП №UA/15885/01/01 від 29.03.2017, акт впровадження від 25.04.2018), таблеток АСК з аторвастатином, 75/10 мг № 30 (10x3) (акт впровадження від 25.04.2018), шипучих таблеток АСК, парацетамолу, аскорбінової кислоти по 300/200/300 мг (акт впровадження від 25.04.2018) і таблеток «Комбідерм» № 50 в банці, ТОВ «Інститут біомедичних технологій» (акт впровадження від 26.12.2018).

Фрагменти дисертації впроваджено у науково-дослідну роботу та навчальний процес кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 16.04.2018), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, кафедри фармації ФПО ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України» (3 акти впровадження від 17.04.2018), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 19.04.2018), кафедри технології біологічно-активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт впровадження від 24.04.2018), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (акт впровадження від 26.04.2018), кафедри фармації ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (акт впровадження від 08.05.2018), кафедри технології ліків Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 10.05.2018), кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 21.05.2018), кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (акт впровадження від 18.06.2018), кафедри заводської технології ліків (акт впровадження від 20.11.2019) та кафедри фармацевтичного маркетингу та менеджменту Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 21.11.2019).

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертаційна робота є самостійною завершеною працею. Спільно з науковим консультантом визначено мету та завдання наукових досліджень, визначено

методичні підходи для реалізації виконання експериментальної частини роботи. Безпосередньо автором здійснено:

- інформаційний пошук та аналіз даних літератури щодо сучасних досягнень в області виробництва комбінованих ТЛФ;
- запропоновано методологію теоретичного обґрунтування та експериментального дослідження процесу розробки комбінованих ТЛФ;
- проведено маркетингові та фармакоекономічні дослідження;
- обґрунтовано доцільність створення запропонованих поєднань;
- складено дизайн експериментів за допомогою методів математичного планування;
- здійснено технологічні експериментальні дослідження фармацевтичної розробки;
- проведено фармако-технологічні та фізико-хімічні випробування АФІ, їх сумішей з ДР та ТЛФ;
- здійснено статистичну обробку та інтерпретацію результатів експериментальних досліджень;
- на прикладі таблеток АСК з аторвастатином розраховано економічні показники комбінованих препаратів;
- встановлено фармакологічну активність таблеток «Комбідерм».

Наукові роботи опубліковані у співавторстві з Грошовим Т.А., Бігуняком В.В., Гуреєвою С.М., Марценюком В.П., Klos-Witkowska A., Дмитрієвським Д.І., Марчишин С.М., Кучеренко Л.І., Юр'євою О.О., Кондратовою Ю.А., Гоєм А.М., Чубкою М.Б., Демчук М.Б., Васендою М.М., Басакіною І.І., Равлів Ю.А., Ежнед М.А., Вольською А.С., Курило Х.І., Фурделою М.Я., Цимбалюк А.В., Вронською Л.В., Белей Н.М., Калущкою О.Б., Ковалем В.М., Войтковою Л.С., Найдю Ю.В., Вонс Б.В., Коріневською Г.М., Швайкою І.М., Лисенко О.С., Бегей Н.С., Бурмакою О.В., Яворською Г.П., Панчишин Ю., Бучастою І.В., Грищук О.Л., Лукашів (Гордієнко) О.І., Мельник О.А., Барчук О.З., Трофіменко О.В., Ямнюк О.К., Тарапон К.В., Яковенко О.М.

Співавторами наукових праць є науковий консультант та науковці, спільно з якими проведені дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації:

- Демчук М.Б. «Розробка складу, технології і дослідження таблеток фамотидину з тіотриазоліном», Львів, 2011. 217 с.
- Басакіна І.І. «Розробка складу та технології шипучих таблеток комплексної дії для лікування захворювань органів дихання», Харків, 2011. 166 с.
- Чубка М.Б. «Розробка і стандартизація капсул «Уролесан», Харків, 2012. 210 с.
- Коваль В.М. «Розробка складу, технології і стандартизація таблеток, що містять цинку аспарагінат, кислоту аскорбінову та екстракт ехінацеї», Львів, 2012. 220 с.
- Цимбалюк А.В. «Патогенетичні особливості перебігу опікової хвороби за умов її експериментальної терапії подрібненим субстратом кріоліофілізованої ксеношкіри», Тернопіль, 2013. 200 с.
- Вольська А.С. «Експериментальне обґрунтування доцільності попередження гепатотоксичної дії парацетамолу тіотриазоліном», Одеса, 2014. 147 с.
- Равлів Ю.А. «Розробка технології та дослідження лікарських засобів на основі кріоліофілізованої ксенодерми», Львів, 2015. 240 с.
- Гуреєва С.М. «Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології твердих лікарських форм з урахуванням біофармацевтичної системи класифікації активних фармацевтичних інгредієнтів», Львів, 2016. 480 с.
- Гой А.М. «Розробка і впровадження універсальної моделі організації виробництва парентеральних лікарських засобів на засадах проектного менеджменту», Харків, 2017. 259 с.
- Юр'єва О.О. «Розробка складу та технології комбінованого таблетованого лікарського засобу антигіпертензивної дії», Львів, 2019. 174 с.

Усі наукові узагальнення, положення, результати, висновки та рекомендації, викладені у дисертації, виконані автором особисто.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня: VII, VIII Національних з'їздах фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє» (Харків, 2010, 2016); XV, XVIII, XIX, XX, XXI Міжнародних медичних конгресах студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2011, 2014, 2015, 2016, 2017); 4, 5, 6 науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2011, 2013, 2016); IV, VII, VIII, IX науково-практичних конференціях «Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку» (Харків, 2011, 2014, 2015, 2017); II, III, V науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2011, 2012, 2016); II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Товарознавчі аспекти споживчих товарів» (Харків, 2013); II науково-практичній інтернет-конференції «Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики» (Харків, 2013); всеукраїнській та міжнародній науково-практичних інтернет-конференціях «Соціальна фармація в Україні: стан, проблеми та перспективи» (Харків, 2014); національній науково-технічній інтернет-конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно-активних сполук та фармацевтичних препаратів» (Львів, 2013); науково-практичній конференції «Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України» (Одеса, 2013); II, III, IV, V міжнародних науково-практичних Internet-конференціях «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (Харків, 2014, 2015, 2016, 2017); міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів» (Львів, 2014); всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації - 2014» (Запоріжжя, 2014); XXXI, XXXIII, I міжнародної науково-практичних конференціях «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2014, 2016, 2017); підсумковій науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та

експериментальної медицини» (Тернопіль, 2014); міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2014, 2018); I, II, III міжнародних науково-практичних інтернет-конференціях «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014, 2015, 2017); II, IV всеукраїнських науково-освітніх internet конференціях «Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики» (Харків, 2015, 2017); IV науково-практичній конференції «Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики» (Харків, 2015); Міжнародному науковому конгресі «Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology» (Львів, 2015); I науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (Харків, 2016); III та IV науково-практичних internet-конференціях з міжнародною участю «Товарознавчий аналіз товарів аптечного асортименту» (Харків, 2016, 2018); науково-практичній регіональній конференції «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні» (Івано-Франківськ-Яремче, 2016); ювілейній 70-й науково-практичній конференції «Актуальные проблемы современной медицинской науки» (Самарканд, Республіка Узбекистан, 2016); V науково-практичній конференції Школи молодих науковців ПАТ «Фармак» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (Київ, 2017); IV Міжнародній науково-практичній конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво» (Шостка, 2018).

### **Публікації**

За матеріалами дисертації опубліковано 79 праць, зокрема, 29 статей у наукових фахових журналах і збірниках наукових праць (7 з них одноосібні), з яких 8 публікацій у наукових періодичних виданнях інших держав (3 цитуються в базі Scopus), 45 тез доповідей і матеріалів наукових конференцій, 2 статті в інших журналах, а також 3 патенти.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 372 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 8 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 57 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 284 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 76 таблицями, 127 рисунками. Список використаних джерел містить 378 найменувань, з яких 174 кирилицею та 204 латиницею.

## Розділ 1

# СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ КОМБІНОВАНИХ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ (Огляд літератури)

### 1.1 Загальна концепція створення багатокомпонентних таблеток

Комбіновані лікарські препарати – це продукти, що складаються з двох або більше АФІ, які фізично, хімічно або іншим способом об'єднуються та призначені для спільного використання [37-39]. Вони використовуються для підвищення терапевтичного ефекту, скорочення терміну лікування і запобігання ускладненням. Також вони можуть підвищити стабільність ЛФ. Комбіновані ЛЗ спрощують схеми прийому препаратів, більш зручні для пацієнтів і можуть зменшити вартість та потенційно збільшити прихильність до лікування [40-42]. Крім того, комбіновані препарати, включаючи так звані «polypills» (таблетки, що містять комбінацію декількох АФІ), можуть бути адаптовані до потреб окремих пацієнтів [43]. Компоненти з фіксованими дозами прийнятні лише тоді, коли дозування кожного інгредієнта відповідає вимогам певної групи населення і коли комбінація має доказану перевагу перед окремими сполуками, що вводяться окремо за терапевтичним ефектом, безпекою або зниження загальних витрат [44, 45].

Було виявлено, що комбінаційна терапія має переваги в порівнянні з монотерапією, наприклад, проблема дозозалежних побічних ефектів мінімізована, комбінація з низькими дозами двох різних АФІ зменшує ризик, пов'язаний з дозою, додавання однієї речовини може протидіяти деяким шкідливим ефектам іншої, використовуючи низьку дозу двох різних агентів, мінімізує клінічні та метаболічні ефекти, що виникають при максимальних дозах індивідуальних компонентів комбінації [46].

При поєднаному застосуванні ЛЗ їх основні ефекти, як правило, змінюються. Це відбувається за рахунок взаємодії лікарських речовин на рівні фармакокінетичних процесів (введення, розподіл, перетворення, виділення) або

синергізму їх дії, тобто на рівні фармакодинамічних реакцій. Тому при призначенні фармакотерапії слід уникати поліпрагмазії. Рациональність комбінації фіксованих доз повинна базуватися на певних аспектах: препарати діють різними механізмами, фармакокінетика однакова, без надсадної токсичності інгредієнтів.

Більшість комбінованих препаратів також мають недоліки: зміна дозування одного компоненту неможлива без зміни іншого, різниця фармакокінетики складових препаратів ставить проблему частоти введення препарату, вища ймовірність несприятливих ефектів та взаємодій в порівнянні з окремими ЛЗ.

Тому при створенні комбінованих ЛЗ у формі ТЛФ використовують наступні напрямки [47]:

1) комбінація діючих речовин, що застосовуються в одній схемі лікування, - ефект «призначення всього в одній таблетці» (наприклад, комбіновані антигіпертензивні препарати);

2) одна діюча речовина підсилює дію іншої (наприклад, комбінація нестероїдного протизапального препарату з кофеїном);

3) одна діюча речовина запобігає або зменшує вираженість побічної дії іншої (наприклад, комбінація тіазидного діуретика з донором калію).

Рациональне поєднання антигіпертензивних препаратів може надавати значні переваги у порівнянні з високою дозою монотерапії, такими як поліпшення ефективності зниження АТ, зменшення частоти появи побічних ефектів, підвищення комплаєнсу пацієнта та потенційно нижчі витрати на лікування. Результати несистематичного пошуку рандомізованих, контрольованих досліджень PubMed (з 2007 по 2012 рр.) виявили, що для більшості пацієнтів рання комбінована терапія фіксованих доз має переваги з точки зору зниження рівня АТ та безпеки у порівнянні із застосуванням вищих терапевтичних доз [48, 49]. Керівні принципи рекомендують комбінації ЛЗ як препарати першої лінії у пацієнтів з високим ризиком важкої гіпертензії або для пацієнтів, які не контролюються монотерапією. Хворим на артеріальну гіпертензію в одну таблетку включають інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту в поєднанні з діуретиком [9], блокатором кальцієвих каналів [10, 11],  $\beta$ -блокатором [15] з або без гідрохлортіазиду [12-14].



Застосовується комбінована терапія антагоністів кальцієвих каналів та блокаторів рецепторів ангіотензину [14, 16, 31]. Ефективність лікування та профілактики серцево-судинних захворювань доказана в клінічних дослідженнях «polypill» PolyIran, що складається з АСК, гідрохлоротіазиду, еналаприлу та аторвастатину [50].

Більшість пацієнтів з ЦД 2 типу не досягають гіпоглікемічного контролю монопрепаратами, тому потребують лікування декількома пероральними антидіабетичними засобами. Одночасне поєднанням фіксованих доз в ЛФ забезпечують тривалий глікемічний контроль, зручність застосування, спрощення схем лікування та можуть потенційно покращити дотримання режиму лікування [19, 21]. Зараз доступні декілька комбінацій фіксованих доз в одній таблетці, які базуються на біоеквівалентності з окремими таблетками, що забезпечує аналогічну ефективність окремих ЛФ і вимагає тих же застережень і протипоказань, які застосовуються до кожного АФІ з різним механізмом дії. Зростаюча кількість рандомізованих досліджень щодо безпечності та ефективності новостворених комбінацій фіксованих доз метформіну з сульфонілсечовиною, тіазолідиндіоном, інгібітором дипептидилпептідази-4 або меглітинідом, а також комбінаціями тіазолідиндіон-сульфонілсечовини, кожен з яких має різні дозування, показує, що вони мають переваги для лікування пацієнтів з ЦД 2 типу [18, 22]. Так, дослідники фірми Novo Nordisk виявили, що комбінація репаглініду (Prandinlin) та метформіну (Glucophage) була значно ефективнішою, тобто комбінація має синергетичний ефект. Поєднання фіксованих доз акарбози та метформіну є біоеквівалентом комбінації окремих засобів [20].

Комбіновані фіксовані дози протитуберкульозних препаратів у всьому світі залишається важливими інструментами боротьби з туберкульозом та лікарської резистентності. Більшість опублікованих досліджень за останні 20 років продемонстрували аналогічну ефективність лікування, рецидиву та запобігання резистентності ліків при використанні двох, трьох та чотирьох протитуберкульозних препаратів у порівнянні з монопрепаратами. Тому рекомендується їх використання, виходячи з аналогічної ефективності, зручності у користуванні, зниженні витрат на

операційні та матеріально-технічні заходи [24-26]. Доказана більша ефективність (швидкість виведення мокротиння) комбінованих препаратів у хворих туберкульозом, що мали ЦД, та менше гепатотоксичних та шлункових побічних ефектів порівняно з недіабетичними [23].

При терапії онкологічних захворювань вважається, що цитотоксичні препарати є найбільш ефективними, якщо їх поєднують для досягнення синергетичного ефекту. Обґрунтування комбінованої хіміотерапії полягає в поєднанні ЛЗ, які працюють за різними молекулярними механізмами, можуть збільшити кількість ракових клітин, в той же час зменшуючи ймовірність резистентності до ліків та мінімізуючи токсичність. Наприклад, синергетичні ефекти досліджувались для деяких алкілюючих агентів та аналогів пурину (циклофосфамід та флударабін), комбінацій платини та антиметаболітів (цисплатин та фторурацил, цисплатин та гемцитабін) та комбінацій з двома антиметаболітами (гемцитабін і капєцитабін). Прикладами цілеспрямованої терапії з адитивним ефектом є гефітініб та ерлотиніб для пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів з EGFR-мутаціями, панітумумабом і цетуксимабом для метастатичного раку кишки, вімурафеніб для пацієнтів з меланомами, що мають мутації BRAF, і кризотиніб для пацієнтів з раком легенів з транслокацією EML4-ALK [27].

Існує велика кількість достовірних даних про хорошу і тривалу анальгетичну ефективність одноразового прийому швидко діючих оральних анальгетиків та комбінації фіксованих доз. Надійні результати були отримані для 53 пар ЛЗ та доз при важких післяопераційних станах. При прийомі ібупрофен 200 мг плюс парацетамол 500 мг дія настає швидше у 1,6 рази у порівнянні з плацебо, ібупрофен плюс кофеїн – у 2,1 рази. Тривалість дії до восьми годин або більше відмічено для парацетамолу 650 мг плюс оксикодон 10 мг та парацетамол 1000 мг плюс ібупрофен 400 мг [51, 52]. Комбінація ібупрофену 400 мг + оксикодон 5 мг забезпечувала аналгезію довше, ніж оксикодон, але не ібупрофен у тій же дозі [53].

При створенні нових методів лікування хронічних захворювань пропонується поєднання фармацевтичних компонентів з унікальними можливостями натуральних продуктів, таких як омега-3-поліненасичені жирні кислоти (n-3 PUFA), куркумін,

ресвератрол, теанін або  $\alpha$ -ліпоєва кислота. Ці сполуки в поєднанні з іншими фармацевтичними препаратами демонструють підвищену клінічну ефективність і безпеку в доклінічних і клінічних дослідженнях епілепсії, невропатичного болю, остеоартриту, депресії, шизофренії, діабету та раку, поліпшення якості життя пацієнтів [54].

Отже, комбіновані ЛЗ створюються з метою збільшення ефективності використання існуючих препаратів за рахунок оптимізації фармакокінетики, вдосконаленою біодоступності і посилення терапевтичного ефекту, а також зведення до мінімуму побічних ефектів. Їх застосування особливо корисно для довготривалого лікування пацієнтів з кількома взаємопов'язаними хронічними захворюваннями. Нинішня тенденція до загального старіння населення підвищує потребу комбінованих ТЛФ для перорального застосування [47].

## 1.2 Досвід медичного застосування кріоліофілізованої ксенодерми свині

В Україні природнім потенційним ЛЗ є кріоліофілізована ксенодерма свині. Порошок кріоліофілізованої шкіри свині є натуральним джерелом амінокислот та мікроелементів [55]. Стерильні кріоліофілізовані ксенодермо-імплантанти товщиною 0,3-0,4 мм і площею 100-150-200-250-300 см<sup>2</sup> використовують як замінники шкіри при лікуванні опікових (I-II-III-IV ст.), донорських і скальпованих ран, трофічних виразок [56], для регенерації при хімічних опіках рогівки, запальних захворюваннях рогівки [57, 58] та при рецидивуючих запаленнях верхньощелепної пазухи [59, 60].

З шкіри свині отримують екстракт для виготовлення препарату «Ефіаль» (АТ «Фармак») з ранозагоюючою дією [61].

Подрібнений субстрат ліофілізованої шкіри свині з розміром частинок у межах від 0,1 мм до 3,0 мм використовується як біoadсорбент [62]. Застосування біологічно активного препарату із ксеногенної шкіри з успіхом може бути використаний при опіковій хворобі [63], як засіб корекції при імунозалежній патології у дорослих і

дітей при алергічному [64] та атопічному дерматитах [65], гонадо- та ембріотропного препарату [66].

Було встановлено позитивний ефект щодо регенераційної спроможності застосованих перорально клаптів ксеногенної шкіри. Позитивний лікувальний ефект при застосуванні для регенерації в широкому розумінні тканин, уражених патологічним процесом, наприклад, термічної травми або трофічної виразки, значною мірою пов'язаний із вмістом у консервованій ксеношкірі білкових - епідермальних факторів росту. З урахуванням поліпептидної природи останніх, вивільненню їх із консервованого біосубстрату сприятиме ферментативний гідроліз його подрібнених частинок - пластівців, наприклад, під впливом пепсину шлункового соку. Встановлено, що застосування всередину подрібненої ксеногенної шкіри призводить до прискорення та інтенсифікації регенерації слизових оболонок шлунку і дванадцятипалої кишки. У результаті коригуючої терапії обробленим препаратом ксеношкіри настає регенерація слизової оболонки в місці виразки, дванадцятипалої кишки, збільшення їх щільності в підслизовій основі. Одночасно, завдяки проведеній експериментальній терапії, мало місце значне покращання структури ворси слизової оболонки дванадцятипалої кишки, та оптимізація структури її м'язової оболонки [67].

Відомий таблетований засіб на основі біоорганічного субстрату із біологічно активних компонентів кріоліофілізованої шкіри свині (фракція 0,5-1 мм) [68, 69] та з розміром частинок менше 0,5 мм в поєднанні з лецитином [70]. Він містить макро- і мікроелементи та амінокислоти, широкий спектр біологічно активних сполук, зокрема з властивостями фактору росту. В процесі виробництва використовується подрібнена кріоліофілізована ксенодерма свині (1 шар) [71], яка реалізують ТОВ «Інститутом біомедичних технологій» як дієтична добавка «Ксенодерм» у формі порошку, капсул чи таблеток. Дієтичну добавку «Ксенодерм» рекомендують в раціонах дієтичного харчування з метою оптимізації хімічного складу раціону, як додаткове джерело амінокислот, макро- та мікроелементів, органічного азоту, біологічно активних сполук, з метою створення оптимальних дієтологічних умов для функціонування організму в несприятливих екологічних і виробничих умов, в

профілактиці захворювань серцево-судинної системи, порушень обміну речовин, мінерального обміну (остеохондроз, остеопороз, атеросклероз, ЦД), хвороб шкіри. Дієтична добавка «Ксенодерм» сприяє заживленню ран, протидіє старінню шкіри, захищає колаген від розпаду, зміцнює сполучнотканинні структури шкіри, нігтів, волосся та кістково-суглобового апарату [72].

Окрім кріоліофілізованого субстрату 1 (сосочкового) шару дерми одночасним природнім джерелом додатково є 2 (сітчастий) шар дерми свині. Сировинний продукт вторинного зрізу із високим вмістом макро- і мікроелементів, амінокислот, білків, зокрема фактору росту, колагену, ДНК і РНК має виражену регенеративну дію при пластиці в'ялогранулюючих ранах [73].

Таким чином, виходячи з доступності сировинного матеріалу, доцільно розробити комбіновані таблетки на основі порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 та 2 шарів та знайти їм використання в експериментальній і практичній медицині.

### 1.3 Характеристика твердих лікарських форм, що дозволяють поєднати декілька активних фармацевтичних інгредієнтів

Враховуючи характерні фармакологічні властивості АФІ, необхідно диференційовано підходити до створення ЛФ. При складанні рецептури можуть виникати труднощі при поєднанні компонентів з різними фармакокінетикою і профілем вивільнення. Завдання стає більш комплексним у міру збільшення кількості АФІ. При розробці комбінованих ЛЗ також потрібно враховувати взаємодію компонентів, що виходить з фізико-хімічних властивостей АФІ. Активні компоненти в складі комбінації фіксованих доз поряд з ДР слід оцінити на предмет фізичної і хімічної сумісності, щоб гарантувати, що вони не сприяють утворенню нових домішок або не вступають у взаємодію.

У численних біофармацевтичних дослідженнях доведено відсутність абсолютно індіферентних ДР, обумовлена їх взаємодією з діючими або іншими ДР і впливом на хімічні і фізико-хімічні властивості, як АФІ, так і ЛФ, в результаті чого може

значно змінюватися терапевтична дія фармацевтичного препарату. Характер цього впливу може бути різним, головним чином, він визначається наявністю активних груп в молекулі ДР, її розмірами, схильністю до міжмолекулярної асоціації, просторовим розміщенням, ступенем сольватації, значенням гідрофільно-ліпофільного балансу та інше [74]. У ряді випадків включення ДР до складу ГЛФ виявляється необґрунтованим або невиправдано зайвим [75, 76], у зв'язку з чим не втрачає актуальності оцінка доцільності застосування деяких комбінацій АФІ та ДР. Зберігаючи стабільність у ТЛФ, ДР можуть змінювати хімічну реакційну здатність в ЛФ, взаємодіючи з іншими компонентами ЛЗ [77, 78]. Фізико-хімічні підходи до кількісної оцінки таких взаємодій інформативні, а дослідження на простих біологічних моделях, зокрема Spirotox, дозволяють отримати швидку відповідь комбінованої дії АФІ і ДР [79].

Розробка комбінованих ТЛФ проводиться з метою поєднання декількох АФІ в одній дозованій ЛФ для одноразового прийому, крім того їх можна застосовувати і для досягнення точних параметрів вивільнення конкретної АФІ, наприклад, для негайного чи пролонгованого вивільнення. Проте розробка комбінованих препаратів вимагає ретельної оцінки потенційних переваг і можливих недоліків [80].

Сьогодні у світі майже 75 % усіх фармацевтичних продуктів виготовляють у вигляді ТЛФ [34]. Проте таблетки залишаються основною ЛФ [35]. В Україні спостерігається аналогічна тенденція – тверді ЛФ складають 72,06 % фармацевтичного ринку, а таблетки є найбільш розповсюдженими [36]. Проведений аналіз електронної версії «Довідника ЛЗ» за 2012 рік включав більше 10 тисяч ЛЗ, зареєстрованих на території України. Серед них найбільшу частину займають ТЛФ близько 7 тисяч найменувань, а саме таблетки – 5 тисяч [81].

Придатними ТЛФ для комбінованих препаратів є таблетки із плівковим покриттям, одношарові таблетки, двошарові таблетки, тришарові таблетки й таблетки із пресованим покриттям (таблетки типу «таблетка в таблетці» або таблетки з ядром).

Таблетки із плівковим покриттям – це спресовані таблетки з включенням ЛЗ в тонку плівку інертного полімеру. Сьогодні це є привілейований метод створення

покритих таблеток, оскільки економний, вимагає мінімальний час, робочу силу і витрати. Типова таблетка із плівковим покриттям, що поєднує у своєму складі декілька взаємодіючих між собою АФІ, включає ядро з АФІ, на яке наносять захисний шар із плівкового покриття. Зверху наноситься шар іншого АФІ з суспензії плівкоутворюючого розчину й необов'язково нанесення зовнішнього покриття. При включенні ЛЗ до складу покриття, що наносять на таблетки ядра, одержують таблетки із прийнятною розчинністю й досить високою стабільністю. Перевага вказаного підходу полягає в можливості включення додаткового ЛЗ, навіть якщо ЛФ є композиція з модифікованим/контрольованим вивільненням, включаючи стадії нанесення [82]. Прикладом покритих таблеток може бути фармацевтична композиція для лікування діабету, що складається з ядра із повільним вивільненням метформіну гідрохлориду, інертного шару і покриття негайного вивільнення, що включає інгібітор дипептидилпептидази IV (ситагліптин, вілдагліптин, саксагліптин, гемігліптин, алогліптин, дутогліптин, піоглітазону гідрохлорид) [83-86].

Спосіб приготування одношарової таблетки включає отримання окремо гранул з кожним АФІ, приготування гранул одного компоненту з подальшим змішуванням з сумішшю іншого АФІ та ДР або при відсутності взаємодії змішування обох АФІ без додаткових технологічних прийомів. Одношарові таблетки одержують із використанням стандартних методик, включаючи грануляцію або водну суспензію АФІ для грануляції в псевдозрідженому шарі. Обов'язковим етапом формування таблеток залишається пресування за допомогою традиційних таблетних машин. Одношарові таблетки характеризуються досить високою стабільністю, досить високою розчинністю й високим ступенем однорідності складу [82].

Багатошарові таблетки – це нові системи доставки ЛЗ, в яких поєднується два або більше препаратів в одній ЛФ, що має різні профілі вивільнення. Це покращує комплаєнс пацієнта і продовжує дію препарату(ів) [87, 33].

Щоб відокремити несумісні компоненти формуються окремі суміші ЛЗ, що пресуються поступово шарами за допомогою багаторазового стиснення. Такі таблетки одержують із використанням стандартних технологій у спеціальних ротаційних машинах для багатошарових таблеток. Отримані таблетки

характеризуються досить високою стабільністю, досить високою розчинністю й високим ступенем однорідності [82]. Особливості технології багатошарових таблеток розглянуто нами в повідомленні [88].

Найчастіше готують двошарові таблетки з одним шаром препарату для негайного вивільнення, тоді як другий шар призначений для пізнішого вивільнення ЛЗ або як друга доза, або у формі пролонгованого вивільнення [87, 89, 90]. Зустрічаються двошарові таблетки з обома шарами пролонгованим вивільненням [88].

Тришарові таблетки готують з одним шаром препарату для негайного вивільнення, тоді як другий та третій шари, призначені для вивільнення ЛЗ, пізніше як у другій дозі, так і у формі розширеного вивільнення. Так, у формі багатошарової таблетки запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить налоксон, що затримує вивільнення АФІ [91]. На основі комбінації трьох препаратів (зидовудину, ламівудину і тенофовіру), що часто використовуються при лікуванні інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) була створена багатошарова таблетка [87]. Розроблені тришарові та двошарові таблетки демонструють хороше початкове вивільнення невірапіну та тривале вивільнення зидовудину та ламівудину [33]. Багатошарова таблетка, яка включає перший шар АСК та інший шар правастатину включає середній бар'єрний шар, який переважно містить буферний агент і запобігає або мінімізує взаємодію АСК з правастатином [92].

Заявлено нову багатошарову таблетку з покриттям, що містить мінімум три шари, де перший і третій шари містять один АФІ, який може бути однаковим або різним. Другий шар – або плацебо, або активний шар негайного вивільнення. Ці таблетки додатково включають покриття із затримкою вивільнення, яке може містити один або декілька речовин для утворення шарів та / або мають отвори на одній або з обох сторін. Опорні отвори або пороутворювачі, присутні в покритті, призводять до первинної гідратації і повільного вивільнення препарату до часу, коли він проникає в кишечник. Після досягнення кишечника розчиняються другий шар плацебо чи лікарської речовини, відокремлюючи перший і третій шари препарату. Перший і третій шари ЛФ можуть бути двома шарами з однаковим



вивільненням або один шар негайного вивільненням, а інший – тривалого. Така ЛФ може бути сформована для двох несумісних АФІ, де другий шар перешкоджає контакту двох ЛЗ [93].

Комбіновані препарати АСК і статинів формуються у дво- чи тришарові таблеток та капсули. Так, фармацевтичні композиції статину та АСК описані у формі двошарових таблеток [94]. Bristol-Myers Squibb Company наводить склад фармацевтичної композиції на основі АСК і статину, в формі двошарових таблеток і додатково капсул. Таблетки містять 20-30-40 мг правастатину і 80-325 мг АСК, капсули – АСК з статином (симвастатин, ловастатин або церивастатин) [95]. Фармацевтична композиція АСК і аторвастатину в співвідношенні 65:5/10 описана у формі двошарових таблеток чи м'яких желатинових капсулах [96]. У багатошаровій таблетці, що включає 20 мг/40 мг/80 мг правастатину та 81 мг АСК, активні інгредієнти відокремлені бар'єрним шаром, щоб перешкоджати їх взаємодії [97].

З іншого боку, розкрито склад комбінації статину з інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту і АСК [98]. Запропоновано композицію антиаритмічного засобу (азимілази), АСК і статину [99].

Таблетки із пресованим покриттям (таблетки типу «таблетка в таблетці», плоско-опуклі таблетки із пресованим покриттям) – це таблетки із внутрішнім шаром (inlay) або таблетка типу «сплющеної краплі» (dot), що складається із внутрішнього ядра й зовнішнього покриття, при цьому зона внутрішнього ядра не повністю оточена зовнішнім покриттям, а частково експонована. Таблетки із пресованим покриттям характеризуються високою стабільністю, високим ступенем однорідності і досить високою розчинністю [87].

Різновидом таблеток з пресованим покриттям є зацукровані таблетки – це стислі таблетки з цукровим покриттям. Покриття може змінюватися за товщиною та кольором.

Впродовж останніх років спостерігається зростаючий інтерес до твердих желатинових капсул, особливо для комбінованих продуктів. Крім порошку, в неї можуть бути введені різні форми продуктів, включаючи пелети і міні-таблетки [100], невеликі таблетки або капсули, м'які желатинові капсули або рідини,

або м'які форми [47]. Наприклад, Procaps, який нещодавно співпрацював з Patheon у розробці та виробництві SoftGel, пропонує свою технологію Unigel, яка надає різноманітні форми для комбінацій з фіксованою дозою, таких як м'який гель, таблетка в м'якому гелі, гранули в м'якому гелі, або будь-яка комбінація для вирішення проблем багатокомпонентного препарату [101]. Індійський виробник лікарських препаратів Cipla співпрацює з Drugs for Neglected Diseases initiative для розробки комбінованої антивірусної терапії з фіксованою дозою чотирьох АФІ в одній таблетці, використовуючи «вприскування» лопінавіру та ритонавіру до двох інших протівірусних АФІ абакавір/ламівудин або зидовудин /ламівудин [32].

До комбінованих ТЛФ також можна віднести окремі таблетки, упаковані разом в одну упаковку: для ерадикації *Helicobacter pylori* (Пілобакт Нео, Клатінол), двофазні (Фемостон, Антеовін, Биновум, Нео-Еуномин, Нувелле) і трифазні оральні контрацептиви (Три-регол, Три-мерсі, Трістер, Тризистон) [102].

#### 1.4 Методи отримання твердих лікарських форм

У виробництві ТЛФ використовують три основні методи: прямого пресування, вологої та сухої грануляції [103].

Метод прямого пресування представляє найбільший практичний і теоретичний інтерес для виготовлення таблеток. Це сукупність технологічних заходів з метою одержання таблетки з порошкової маси, минаючи стадію грануляції, під дією тиску, що дозволяє виключити 3 – 4 технологічних операції. Таким чином, пряме пресування має перевагу перед таблетуванням з попереднім гранулюванням порошків, та є більш рентабельним [104]. До переваг методу прямого пресування можна також віднести: високу продуктивність праці, економію виробничих площ до 80 %, заощадження майже 60 % витрат на обладнання, 90 % енергії та скорочення чисельності персоналу до 75 %. Це зумовлене зменшенням кількості операцій із скороченням переліку допоміжних матеріалів, що приводить до скорочення капіталовкладення в устаткування і пов'язаних приміщень виробничого процесу.

При цьому можна також знизити трудові витрати для покращення виробничої ефективності й продуктивності праці [105].

Пряме пресування дозволяє отримати таблетки з АФІ, які при контакті з водою, при дії високих температур та світла, піддаються хімічній деструкції. Воно не вимагає додавання рідких компонентів і подальше їх видалення при висиханні, що використовується у процесі вологої грануляції. Рідини, такі як водні і органічні розчинники, можуть полегшити хімічну деградацію речовини препарату і також діяти як середовище для часткового розщеплення АФІ. Це може привести до поліморфного переходу, аморфної кристалізації і гідратації (наприклад, фізична зміна форми). Висихання при високій температурі може полегшити деякі хімічні реакції і привести до деструкції АФІ. Пряме пресування мінімізує такі зміни під час виробничого процесу. Додатково, рідина і висока температура можуть викликати хімічну деградацію ДР і сприяти утворенню нових домішок, такі як пероксиди або альдегіди, які несумісні з багатьма АФІ. Тому, пряме пресування забезпечує перевагу для речовин препарату, що мають фізичні і хімічні проблеми стабільності [106].

Використання прямого пресування в більшості випадків приводить до скорочення часу розпадання таблеток і прискоренню розчинності або вивільнення АФІ [107]. Мікробіологічні випробування таблеток показали, що при прямому пресуванні кількість мікроорганізмів у ЛФ майже в три рази нижче в порівнянні з таблетками, виготовленими після вологої грануляції [108].

Для отримання таблеток методом прямого пресування необхідно враховувати фармако-технологічні показники порошків, які корелюються з їх фізичними характеристиками. Тому при виготовленні таблеток методом прямого пресування при підготовці маси для таблетування необхідно враховувати форму, розмір, фракційний склад, фізико-хімічні та технологічні властивості АФІ, їх взаємодію з ДР, а також встановити оптимальні умови подрібнення, просіювання та змішування, враховуючи час, обладнання, що дозволить уникнути небажаних явищ при подачі матеріалу в прес-інструмент і забезпечить необхідну якість готової ЛФ [109-111]. З порошків з крупним 65-250 мкм розміром частинок та їх рівномірним

співвідношення, без великої кількості дрібних фракцій можна отримати таблетки методом прямого пресування. Експериментальні дані свідчать, що для прямого пресування підходять порошки з частинками округлої форми з рівною поверхнею. Найкращим чином зарекомендували себе АФІ з кутом відкосу 37- 42 °, насипною густиною більше 0,40 г/мл, індексом Карра менше 37 %. Вони складаються з достатньої кількості ізодіаметричних частинок приблизно однакового фракційного складу і не містять великої кількості дрібних фракцій. Їх об'єднує здатність рівномірно висипатися з воронки під дією власної маси, тобто здатність мимовільного об'ємного дозування, а також досить хороша здатність до пресування [112].

Суміш порошків для прямого пресування чутлива до способу обробки. Так, під час ручного перемішування визначається більший вміст АФІ в ЛФ. Гравітаційний підхід (заснований на вивантаженні в барабан) призводив до зниження коефіцієнту пружності, що пов'язано з вищими результатами кількісного визначення в кінці таблетування, у порівнянні з ручним [113].

При розробці таблеток і встановленні параметрів процесів методу прямого пресування слід враховувати важливість текучості під час змішування. Висока стисливість обумовлена дрібними частинками, що мають велику зону зв'язування [111]. На стадії змішування було з'ясовано вплив змінних процесу: конфігурація змішувача (кількість та структура лопастей) та швидкість змішування. При використанні змішувача з радіальними лопастями досягалась хороша варіабельність текучості при низькій швидкості перемішування, але відмічалась обмежена деформація та зсув суміші. Отже, досягається відмінна однорідність суміші на макроскопічному та мікроскопічному рівні [114].

Зусилля пресування впливає на фармако-технологічні показники таблетки та розчинення. Висота таблеток під час прямого пресування має вирішальне значення для забезпечення відтворюваного розчинення, особливо для таблеток з тривалим вивільненням [111]. Характеристику режимів пресування таблетованих ЛЗ розглянуто нами в повідомленні [115]. Наведено результати впливу питомого тиску пресування на показники стираності, стійкості до роздавлювання та розпадання

таблеток на основі АСК, отриманих методом прямого пресування. При великих тисках утворюються більш крупні агломерати, зростає стійкість таблеток до роздавлювання, збільшується час розпадання. Вибір оптимального тиску пресування встановлюється непрямим методом за контролем показників стираності, стійкості до роздавлювання і розпадання [116, 117].

На прикладі прямого пресування та вимог ІСН Q10 обґрунтовано доцільність статистичного контролю процесу, використовуючи контрольні схеми, джерела варіації, технологічну спроможність, продуктивність процесу. Перевірка може допомогти оцінити вплив варіації всередині партії та вказує на те, що процес знаходиться в стані контролю. Він дозволяє забезпечити якість продукції при мінімізації відходів, а також різні варіанти виявлення та виділення невідповідних матеріалів [118].

Однією з найбільш поширених труднощів виробництва більшості комбінованих ТЛФ є поєднання хімічно несумісних активних компонентів, які повинні входити до складу однієї ЛФ, але при цьому бути фізично розділеними. В даному випадку може бути використаний метод гранулювання. Цей спосіб також підходить для порошків з поганою сипучістю і недостатньою здатністю до зчеплення між частинками [119].

Гранулювання – це метод збільшення часток шляхом агломерації, що найчастіше використовується у виробництві ТЛФ, переважно таблеток і капсул. Під час процесу гранулювання невеликі дрібні або грубі частки перетворюються у більші агломерати, які називаються гранулами. Тим не менше, гранулювання створює численні труднощі завдяки вимогам високої якості утворених гранул з точки зору рівномірності вмісту та фізико-хімічних властивостей, таких як розмір гранул, насипна густина, пористість, твердість, вологість, стисливість тощо, а також фізико-хімічна стабільність препарату [120].

Процес гранулювання можна розділити на два типи: вологе гранулювання, яке в процесі використовує рідину, та суху грануляцію, яка не потребує рідини. Тип вибору процесу вимагає глибоких знань фізико-хімічних властивостей АФІ, ДР, необхідних властивостей сипучості та вивільнення. Серед сучасних технологій варто відзначити роликове ущільнення, високе зсувне змішування та гранулювання

в псевдозріженому шарі. Найпоширенішими сучасними технологіями грануляції є пневматична суха грануляція, зворотна волога грануляція, грануляція в парах, суха грануляція з активованою вологістю, грануляція з термічною адгезією, грануляція при заморожуванні та введення в піноутворювач або гранулят з пінопласту. Існують численні інші підходи, які використовуються рідше, такі як грануляція з розплаву, екструзійна грануляція, ротаційна грануляція, промивання [121].

Волога грануляція – це процес перетворення порошкоподібного матеріалу в гранули певної величини, що необхідно для покращення сипучості порошкової суміші, пресованості, запобігання розшаруванню, забезпечення точності дозування та зменшення запиленості робочих приміщень. Метод вологого гранулювання включає такі стадії: 1) змішування порошоків; 2) зволоження порошоків розчином зв'язувальних речовин і перемішування; 3) гранулювання вологої маси та калібрування; 4) висушування вологих гранул та калібрування; 5) опудрення сухих гранул [122].

В процесі вологої грануляції дослідниками було порівняно вплив зволожувачів різної в'язкості (води та розчинів зв'язувачих речовин) на формування гранул. Виявлені відмінності у формі пояснюються режимами росту гранул та показують, що легше контролювати форму гранул, отриманих з використанням розчинів зв'язуючих речовин. Грануляція водою є придатною для твердих самоемульгуючих систем доставки ліків [123].

На сьогодні розроблено новий процес зворотної вологої грануляції, що включає в себе занурення композиції сухих порошоків у зв'язуючий розчин, а потім контрольований розподіл з утворенням гранул. Цей підхід підходить для погано розчинних у воді АФІ та може проводитись у високошвидкісному змішувачі. В результаті одержують гранули з меншим середнім розміром та сферичною поверхнею, що покращує сипучість, рівномірним змочуванням та ерозією гранул у порівнянні зі звичайною вологою грануляцією при нижчих концентраціях зв'язуючого матеріалу. Метод зворотної вологої грануляції також знижує ризик неконтрольованого зростання гранул, збільшує рівномірний контакт між АФІ та

гідрофільним полімером для кращого розчинення, що доведено результатами розчинення таблеток [124].

На підставі результатів дослідження впливу швидкості обертання змішувача на процес грануляції та аналізу модифікованого капілярного числа зроблено припущення, що волога грануляція керується в'язкими силами, тоді як зворотня фаза керується капілярними силами. Навпаки, процес вологої грануляції важко контролювати через зміни розміру гранул, що залежить від експериментальних змінних [125].

Отримання таблеток методом пресуванням з попередньою вологою грануляцією є досить трудомісткий і дорогим процесом. В ході технологічного процесу вода діє як зв'язуюча речовина, що дозволяє таблеткам зберігати їх міцність і цілісність. Проте змочування, сушіння і аналіз гранул вимагає більш значного часу, робочої сили та механізмів у порівнянні з методом прямого пресування [126].

При використанні методів прямого пресування та вологої грануляції отримували таблетки ставудину високої якості, що відповідають вимогам офіційних специфікацій за міцністю, розпаданням та розчиненням. Таблетки, одержані методом прямого пресування, розпадалися дуже швидко, 100 % АФІ вивільнялося впродовж 20 хв. У випадку методу вологої грануляції таблетки давали відносно нижче розпадання, розчинення було повним через 60 хв [127].

У зв'язку із тенденціями на оптимізацію технологічного процесу та зменшення часу на проведення технологічних операцій, виробники переходять на метод сухої грануляції: брикетування та ущільнення (роликове компактування). Брикетування в основному використовується у харчовій промисловості, а роликове компактування широко використовується в фармацевтичній промисловості як альтернатива вологої грануляції [128]. Ця технологія визнана більш рентабельною та продуктивною, покращує властивості гранул, що, в свою чергу, сприятиме процесу таблетування. Основною метою компактування є поліпшення характеристик текучості порошку, уникнення грануляційної індукованої деградації вологою, поліпшення стабільності продукту, запобігання сегрегації, зменшення насипного об'єму, що призводить до мінімізації обсягу для зберігання, а отже підвищує ефективність транспортування та

зменшує потенційну небезпеку для довкілля, зменшує витрати на виробничий процес [129].

Суха грануляція або компактування застосовується у тих випадках, коли АФІ в присутності води або в процесі сушки при підвищеній температурі змінюють свої фізико-хімічні властивості, розкладаються або втрачають фармакологічну активність. Компактування може бути використане, якщо матеріали мають достатні когезійні властивості з утворенням гранул [128]. Компактування є технологією сухого гранулювання, в якій порошок, що містить АФІ та ДР ущільнюються між двома протилежно обертальними валками шляхом застосування механічного тиску [130]. Порівнюючи з вихідним порошком, гранули після ущільнення характеризуються значно кращою текучістю, вищою щільністю внаслідок зменшення об'єму. Процес ущільнення на валках істотно впливає на розподіл часток за розмірами, сипучістю, однорідністю, пресованістю, ущільненням порошкових мас, а тому може вплинути на розчинення, час розпадання, стійкість до роздавлювання, стираність та інші параметри таблетки. Основними параметрами компактування є тиск ущільнення та спосіб його застосування, умови, швидкість проведення процесу [129].

Параметри процесу роторного ущільнення демонструють суттєвий вплив на властивості гранул, а в результаті - якісні характеристики готового продукту. На прикладах було продемонстровано вплив параметрів ущільнення (гідравлічний тиск, розмір сита, відстань між роликками і швидкість обертання роликів) для якісних характеристик готового продукту [131]. Результати досліджень, проведених на трьох препаратах, підтверджують, що параметри компактування мають значний вплив на фармако-технологічні властивості гранулятів. Запропоновано оптимальні параметри компактування для досліджуваних препаратів [132].

При вологому або сухому гранулюванні маленькі частинки з великою площею поверхні скупчуються і формують велику частинку, що приводить до зменшення поверхневої області й потенційно уповільнює розпадання. Гранульовані частинки з часом також можуть цементуватися і сповільнити подальший розпад гранул і розчинення АФІ. Це особливо важливо для багатошарових таблеток, коли в деяких



випадках необхідно створити проміжний шар з плацебо, щоб уникнути взаємодії між ними. Тому в процесі таблетування слід проводити постійні перевірки та частий відбір проб, щоб не допустити перемішування порошків, що містяться в різних шарах [133].

Нами систематизовано матеріал щодо характеристики процесу компактування, його переваг та умов застосування, виділено параметри процесу, узагальнено теорії компактування, наведено характеристику обладнання для ущільнення, продемонстровано ключові характеристики матеріалу при використанні у фармацевтичній промисловості [134].

### 1.5 Особливості виготовлення шипучих таблеток і гранул

Різновидом багатокомпонентних систем можна вважати шипучі (швидкорозчинні, газообразуючі або еффервесцентні) ТЛФ – таблетки, гранули, порошки, мікросфери, капсули та інші [135, 136].

Таблетки «шипучі» – таблетки без оболонки, основну масу яких складають кислоти і карбонати або гідрокарбонати, що швидко реагують у присутності води з виділенням вуглецю діоксиду. Ці таблетки призначені для розчинення або диспергування у воді перед застосуванням [137]. Відповідно до визначення, запропонованого FDA (США), шипучі таблетки – це таблетки, призначені для розчинення або диспергування у воді перед застосуванням [138].

Шипучі ЛЗ з кожним роком користуються все більшою популярністю серед споживачів, клініцистів і технологів. Це обумовлено рядом вагомих переваг. Вони забезпечують швидше вивільнення АФІ з ЛФ, в результаті чого забезпечується висока швидкість та повнота всмоктування, що підвищує біологічну доступність і пришвидшує час настання терапевтичної дії, зменшує подразнюючу дію на слизову шлунково-кишкового тракту і збільшує кількість спожитої рідини. Шипучі ЛФ добре сприймаються пацієнтами, тому що в них поєднані переваги таблетки (портативність, точне дозування) і можливість більш легкого прийому (немає необхідності ковтати таблетку) [139, 140]. Вони дають можливість переведення у

розчин важкорозчинних сполук шляхом солетворення та солюбілізації діоксидом вуглецю, корегування неприємних органолептичних властивостей діючих речовин. Шипучі ЛФ дозволяють поєднати компоненти, які реагують між собою [141, 142]. Вони є перспективною ЛФ для серцево-судинних, спазмолітичних, болезаспокійливих, відхаркувальних та інших фармакологічних груп, а також для педіатричної та геріатричної практики [143].

Раніше нами розглянуто питання створення та дослідження шипучих таблеток, які значно відрізняється за складом та технологією від традиційних таблеток [144]. Це підкреслює необхідність більш детального розгляду сучасних аспектів створення вітчизняних шипучих ЛФ і розробки єдиної методології виробництва.

При виготовленні шипучих таблеток головними компонентами є газоутворююча суміш кислотної та лужної фракції, які підбирають індивідуально для кожного препарату, але в більшості випадків складають 80-95 % від загальної маси [145]. Найчастіше використовують сухі органічні кислоти з карбонатами і/чи гідрокарбонатами лужних і лужноземельних металів. Так, для шипучих таблеток парацетамолу, ібупрофену і кофеїну як шипучі речовини були вибрані лимонна кислота та натрію гідрокарбонат [142].

Найпоширенішим кислотним компонентом є лимонна кислота безводна (Е 330). Деколи її можуть замінити аскорбіновою чи адипіновою кислотами [144]. Спостерігали поодинокі випадки використання фумарової, яблучної й тартарової кислот. Фумарова кислота може бути використана у вигляді більш розчинних солей, зокрема натрію і калію фумаратів [145]. В якості кислотного джерела можуть виступати органічні кислоти – винна, бурштинова, а також кислотні ангідриди – здебільшого лимонний, бурштиновий і глютаміновий. Винну, адипінову і фумарову кислоти, як правило, використовують у невеликих кількостях через їх низьку розчинність у воді. Кислотна фракція ще може бути представлена солями кислот, такими як натрію дигідрофосфат, натрію дигідроцитрат, натрію дигідротартрат, дінатрій дигідропірофосфат, натрію сульфід [141, 145].

В якості карбонатної фракції на теперішній час використовують карбонати або гідрокарбонати лужних і лужноземельних металів або їх суміші. Лужну фракцію

газоутворюючої суміші формують найчастіше натрію гідрокарбонат (Е 500) самостійно або з одночасним поєднанням з натрію карбонатом безводним [144]. Як альтернатива можуть бути використані гідрокарбонати і карбонати калію. Численні літературні дані вказують на те, що у якості лужного компонента використовують також карбонати кальцію, магнію, гліцин карбонат натрію, лізин карбонат натрію, аргінін карбонат натрію, калію ацесульфам та інші [141].

Солі натрію (натрію цитрату дигідрат та мононатрію цитрат безводний) використовують як синергіст антиоксидантів, буфер, стабілізатор кислотності, утримувач вуглекислого газу. Натрію гідрофосфат безводний додається в якості регулятора кислотності. Регулятором вологості виступає натрію сульфат безводний. До складу шипучих таблеток також вводять натрію бензоат як консервант. Для отримання шипучих таблеток також використовують натрію докузат і натрію хлорид [144].

З метою попередження взаємодії фракцій, використовують високомолекулярні сполуки (синтетичні похідні та природні полімери – крохмаль, желатин, гідровані мальтодекстрини, похідні целюлози, полівінілпіролідон (ПВП) і його похідні (колідон 25, колідон 30, колідон 90, плаздон S 630, колікут МАЕ 100 Р), поліетиленгліколі (ПЕГ), полівініловий спирт, шелак та інші) [145]. Також гургам з трагакантовою гумою та ПВП були використані як зв'язувальний агент, який приховує смак [146, 147]. До складу шипучих таблеток виробники додають повідон, кросповідон, диметикон, диметикон кальцію силікат 70/30, гліцерилкаприлокапрат, ПЕГ 6000, крохмаль кукурудзяний, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), желатин. Як ДР використовуються рибофлавін-5-фосфат, натрію а-токоферолу і олія соєва гідрогенізована [144].

Приймаючи до уваги той факт, що маса шипучих таблеток досить велика і коливається у межах 2-4 г, важливим етапом на стадії розробки є вибір наповнювача, до якого висуваються певні вимоги, головні з яких: високі показники розчинності у воді, низькі значення гігроскопічності, добра пресованість, задовільна сипучість. За даними літератури як наповнюючі речовини у виробництві шипучих таблеток використовують цукри (декстрати, глюкоза, лактоза) і поліюли (сорбіт,

маніт). У шипучих таблетках цукри виконують роль не тільки структуроутворювачів, а й коригентів смаку. Відмічено, що до складу шипучих таблеток входить сорбіт, лактоза безводна, лактоза моногідрат, маніт, гліцин, сахароза, глюкоза безводна, мальтодекстрин. Для отримання шипучих таблеток у якості наповнювача використовували крохмаль прежелатинізований [148].

Враховуючи обставину, що шипучі ЛФ після розчинення у воді утворюють розчин, одним з важливих питань є вибір оптимальних коригентів смаку, запаху і кольору. Так, у якості коригентів смаку, використовуються природні водорозчинні речовини – сахароза, лактоза, ксиліт, D-глюкоза, сорбіт, маніт, гліцин. Проте у більшості рецептур шипучих таблеток можна зустріти штучні підсолоджувачі, серед яких аспартам, цикламати, натрієві та калієві солі сахарину. Лідерами серед коригентів смаку є натрію сахарин, аспартам, натрію циклакат, лимонний смак «BSL» код 119, до складу якого входять олія лимонна натуральна, натуральний/ідентичний до натурального смак лайму, маніт, мальтодекстрин, глюконолактон, сорбіт, акація. Так, гіркий смак ципрофлоксацину і парацетамолу маскується натрію сахарином. Крім того, шипучий ефект лимонної кислоти, винної кислоти та натрію гідрокарбонату призводить до покращення смаку препарату [146, 147]. Для маскування гіркого смаку ранітидину гідрохлориду найбільш ефективним був аспартам [140]. Використання комплексу 2-гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрину та манітолу з включенням у тверду дисперсію дозволяє маскувати гіркий і кислий смак левоцетиризину гідрохлориду [143].

З метою покращення органолептичних властивостей до складу шипучих таблеток додаються природні та штучні фруктові аромати у сухих формах (апельсин, лимон, ананас та ін.). Найпоширенішим ароматизатором у шипучих таблетках є лимонний. Близькими до нього ароматами характеризуються апельсиновий, мандариновий і лайм. Популярними є фруктові запахи: ароматизатор ожиновий В, ароматичні фруктові добавки «Малина», «Грейпфрут», «Червоні фрукти» та ароматизатор фруктовий змішаний. Вони є унікальними для кожного ЛЗ. Наприклад, ароматизатор ванілін підвищує чутливість при прийомі шипучих таблеток ципрофлоксацину [147]. Для шипучих таблеток ранітидину гідрохлориду

найбільш ефективними були м'ятний та апельсиновий ароматизатори [140]. Полуниця з бананом, яка використовувалася як ароматизатор, підвищує смакові якості шипучих таблеток парацетамолу [146]. У випробуванні шипучих таблеток калію цитрату прийнятними були комбінації смаків апельсин - лимон і полуниця - малина [149].

При виборі коригентів забарвлення слід враховувати здатність барвників змінювати колір під впливом рН розчину. Для виготовлення шипучих таблеток перевагу надають каротину та хлорофілу [145]. Також використовують спеціальний червоний АС, Quinoline Yellow Lake та порошок соку червоного буряка [144].

Однією з важливих проблем у технології шипучих таблеток, пов'язаних зі специфікою їх складу, є адгезія компонентів грануляту до металічної поверхні прес-інструменту, що створює певні труднощі при виробництві. З метою усунення зазначених недоліків особливої уваги потребує вибір ковзних та змащувальних водорозчинних речовин. Прикладами таких речовин є силіконізований натрію бензоат, натрію ацетат, кислота фумарова, ПЕГи з молекулярною масою 4000 та більше, гліцин, D та L-лейцин. Використання стеаратів металів (кальцію та магнію), які входять до складу багатьох таблеток, у технології таблеток шипучих недоцільно, що пояснюється їх нерозчинністю у воді, неприємним мильним смаком і гідрофобними властивостями, що призводить до уповільнення часу розпадання. За літературними даними ліпофільні стеарати магнію та кальцію можна замінювати на більш гідрофільний натрію стеарилфумарат [145]. З метою усунення адгезійних властивостей порошкових сумішей використовують ковзні (кремнію діоксид, тальк) та змащувальні речовини (натрію лаурисульфат, магнію стеарат) [144].

Нами встановлено, що для отримання шипучих таблеток необхідно використовувати від 5 до 15 компонентів [150].

З розвитком інтересу до шипучих таблеток на фармацевтичному ринку виробники пропонують готові суміші для їх виготовлення. Одним з таких продуктів є Sorb-Cel® бразильської фірми Blanver Pharmaquímica. Він має відмінні властивості розчинності, запобігаючи утворенню поверхневого «шару». Переваги використання Sorb-Cel®: відсутність цукру і лактози; швидкість і відтворюваність; відмінна

стисливість; високе поглинання і відмінні смакові властивості; може бути забарвлений, що запобігає виникненню реакції під час зберігання; однорідна і стабільна маса; висока сумісність з АФІ, такими як: натрію сульфат хондроїтину, глюкозаміну сульфат, аскорбінова кислота і цинк, парацетамол, ібупрофен, піроксикам, алюмінію гідроксид, магнію гідроксид, кальцію карбонат й інші. Використання Sorb-Cel дозволяє уникнути зважування і змішування окремих компонентів, що прискорює виробництво шипучих складів. Відомо три марки: Sorb-Cel R, Sorb-Cel M, що використовуються для отримання шипучих таблеток і порошків, а також Sorb-Cel E для використання в технології тільки порошків. До їх складу входять манітол, повідон, лимонна кислота моногідрат і натрію карбонат, а марки відрізняють додатковим компонентом: лактоза (Sorb-Cel R), ПЕГ 4000 (Sorb-Cel M), сорбіт (Sorb-Cel E). Рекомендована кількість становить 40-90 % маси [151].

Для отримання шипучих таблеток вивчена можливість використання Sorb-Cel [152]. За допомогою різних типів Sorb-Cel і його комбінацій з іншими ДР було розроблено склад і технологію шипучих таблеток [153].

Виробництво шипучих таблеток, незважаючи на близькість по формі, значно відрізняється від традиційних не тільки по складу, а й за технологією. Для створення шипучих таблеток використовуються методи прямого пресування та гранулювання.

Технологія методом прямого пресування є простою, надійною та недорогою [154]. Шипучі таблетки, приготовлені цим методом, відповідають фармакопейним стандартам, мають стабільну якість і гарний смак [155].

При формулюванні шипучих гранул дозованих і шипучих таблеток використовували методом вологої грануляції [156, 138]. Результати досліджень показують, що суміші гранул, отримані методом вологої грануляції, характеризуються кращою сипучістю у порівнянні зі порошковими сумішами для прямого пресування [140, 142], що призводить до отримання таблеток з більшою міцністю [149].

Для отримання грануляту основними способами є окреме гранулювання та сумісне. Метод окремого гранулювання кислотної та карбонатної фракцій (комбінований) полягає в розділенні компонентів кислотної та основної

природи [157]. Він є багатоплановий, технологічно важкий, потребує додаткового устаткування, може викликати явище мармуровості на поверхні таблетки, але він дозволяє вводити до складу ЛФ компоненти, які вміщують вологу. Сумісне вологе гранулювання всіх компонентів здійснюється з використанням у якості гранулюючих агентів неводних розчинів зв'язуючої речовини (наприклад спиртові). Цей метод може бути рекомендовано для сухих речовин нейтрального характеру, стабільних під дією слабких кислот та лугів [145].

З метою попередження взаємодії фракцій, гранулювання проводять з використанням водних або спиртових розчинів різних високомолекулярних сполук. Слід зауважити, що залишкова вологість грануляту при виробництві шипучих таблеток не повинна перевищувати 1 %, що попередить можливість реакції між компонентами під час зберігання. В останні роки, з метою підвищення стабільності ЛЗ у шипучих таблетках, використовуються речовини, які знижують поглинання таблетною масою вологи повітря. Прикладами таких речовин є натрію сульфат і натрію карбонат, які можна зустріти у рецептурі багатьох шипучих таблеток. Варто зазначити, що в технології шипучих таблеток можуть бути використані так звані гідрофобізатори, які під час нанесення у вигляді розчинів у неводних легколетких розчинниках утворюють плівки на поверхні часток грануляту, що перешкоджає потраплянню вологи і реакції між газоутворюючими компонентами [144].

Низька вологість композицій АФІ з ДР підтримує стабільність шипучих дозованих гранул. Дослідження показали, що продукт стабільний (відсутність деградації та змін у таблетках) при змінних температурі та вологості [156]. При цьому вивчають втрату в масі при висушуванні і сипучість суміші (кут відкосу, текучість, насипну густину, індекс стисливості, середній розмір частинок та співвідношення Гауснера). Шипучі таблетки оцінюють за однорідністю маси, висотою, стійкістю до роздавлювання, стираністю, часом розпадання, рН розчину, вміст води, вмістом двоокису вуглецю, однорідністю вмісту та розчиненням [138, 142, 158].

Додатково шипучі таблетки розглядаються як плаваючі системи. Вони класифікуються на системи, що містять леткі рідини, матричні таблетки та

газогенеруючі системи [159]. Шипучі плаваючі таблетки було розроблено методом прямого пресування [160-162]. Оскільки шипучі таблетки в результаті хімічної реакції виділяють вуглекислий газ, тим самим зменшуючи щільність пероральної системи доставки ліків, препарат залишається плавати на поверхні шлункового вмісту протягом тривалого періоду часу і вивільняється повільно з бажаною швидкістю, тому його можна використовувати для продовження часу витримки шлунку для поліпшення біодоступності препарату [163, 164, 160].

Таким чином, на підставі проведеного літературного пошуку можна зробити висновок, що сучасний розвиток вітчизняної промисловості та розширення номенклатури ДР дозволяє відтворювати досвід іноземних виробників з питань створення шипучих ЛФ. Останнє, в свою чергу, дозволить поповнити арсенал вітчизняних ліків безпечними, ефективними та більш доступними за ціною новими ЛЗ [144].

#### 1.6 Технологічні основи складання рецептури і використання допоміжних речовин при розробці комбінованих твердих лікарських форм

При створенні ЛФ використовують широкий асортимент ДР. Перелік речовин, що можуть використовуватися для виробництва ЛЗ в Україні регламентований наказом МОЗ від 19.06.2007 р. № 339 і включає 586 найменувань. Вибір ДР у виробництві ТЛФ визначається їх фізико-хімічними, технологічними властивостями, кількостями, а також поліфункціональним призначенням [165, 122]. Згідно вибірки ДР, що використовуються при виробництві таблеток без оболонки, в залежності від їх технологічних властивостей і функціонального призначення, найчастіше вводять наповнювачі (22,8 %), розпушувачі (21,4 %), змащувальні речовини (18,6 %), ковзні речовини (15,8 %), зв'язуючі речовини (11,3 %). Частка ЛЗ, у склад яких введено коригенти кольору, консерванти, газоутворюючі речовини, ароматизатори, підсолоджувачі, антиоксиданти, розчинники, коригенти смаку та інші ДР коливається від 4,4 % до 0,16 % [166].



З метою досягнення необхідної середньої маси таблеток, а також для забезпечення технологічних властивостей маси для таблетування і фармако-технологічних показників готової ЛФ використовують наповнювачі. Серед них найчастіше застосовують цукри (лактоза, сахароза, глюкоза) і полістироли (маніт, сорбіт), МКЦ, полісахариди (крохмалі картопляний, кукурудзяний), неорганічні солі, високомолекулярні сполуки [80, 167, 188].

У 50 % опрацьованих найменувань ЛЗ як наповнювач використовують лактозу моногідрат [166]. Через недостатню текучість порошку та/або властивості ущільнення вона може не підходити для постійного використання без модифікації [110].

Друге місце серед наповнювачів посідає МКЦ різних марок [166]. Раціональний вибір типу МКЦ доцільно здійснювали в залежності від властивостей АФІ. Поряд з добре відомими типами МКЦ (101, 102) заслуговують уваги зразки МКЦ з низьким вмістом води (МКЦ 103, 112, 113, 122, 132), що важливо при отриманні таблеток на основі сухих рослинних екстрактів. МКЦ 200 дозволяє суттєво збільшити механічну міцність таблеток, МКЦ 250 раціонально використовувати для АФІ з дрібним розміром часток. Тип МКЦ 500 - продукт з найбільшим розміром частинок (середнє значення розміру частинок 270 нм), який найбільше підходить для субстанцій, які погано сиплються, покращуючи здатність таблетної маси до пресування. Силікатні марки МКЦ Просолв 50 і Просолв 90, які мають добру текучість, раціонально використовувати для отримання таблеток прямим пресуванням [152]. Порівняльна оцінка доводить, що нові зразки МКЦ володіють значно кращими технологічними властивостями у порівнянні з традиційними марками МКЦ 101 і МКЦ 102. Їх використання дозволяє суттєво покращити текучість порошкових мас, стійкість таблеток до роздавлювання і стираність, а також досягти необхідного часу розпадання [153, 169]. При використанні Просолв 50 отримано оптимальні результати за значенням однорідності дозування, стійкості до роздавлювання та стираності, однак час розпадання отриманих таблеток перевершував фармакопейні вимоги, що корегується шляхом зменшення питомого тиску пресування [170]. При використанні Просолв 90 спостерігається нижча

текучість і швидше вивільнення АФІ з препаратів *in vitro* порівняно з Cellactose 80 [105].

Маніт використовується для прямого пресування і вологої грануляції [166].

При порівняльній оцінці ДР встановлено, що Galen IQ 721 підходить для прямого пресування таблеток, оскільки має вищу густину і сипучість порошку в порівнянні з Pharmatose M200, забезпечує кращу стійкість до роздавлювання і розпадання, але демонструє нижчі змащувальні властивості, ніж Alfacel 102 [171].

Встановлено, що стиснення сагового крохмалю є меншою, ніж його прежелатинізованих форм, і компресія зростає зі збільшенням періоду прежелатинізації. Найбільш стисливим є Avicel® PH 101, потім Spreß® B820, крохмаль прежелатинізований саговий, та крохмаль саговий. Що стосується механічних властивостей, виявлено, що Avicel® PH 101 має найвищу стійкість до роздавлювання та стираність, а потім Spreß® B820, крохмаль прежелатинізований саговий та крохмаль саговий [172].

При введенні до складу таблеток до 15 % крохмалю прежелатинізованого встановлено, що збільшення його кількості в складі порошкових мас від 4 % до 10 % значення насипної густини зростає, а при вмісті від 10 % і вище – не змінюються. При додаванні більшої кількості цієї ДР погіршується однорідність дозування маси таблеток, зменшується стійкість до роздавлювання, підвищується стираність і суттєво зменшується час їх розпадання. Уже при введенні 3 % крохмалю прежелатинізованого час розпадання таблеток складав менше 1 хв [173].

Арсенал ДР для прямого пресування поповнився солями кальцію, магнію та натрію. Найчастіше виробники використовують кальцію гідрофосфат безводний, кальцію карбонат, кальцію фосфат, кальцію гідрофосфат дигідрат, кальцію сульфат. Створені спеціальні типи магнію карбонату і магнію оксиду, що регулюють фармако-технологічні показники таблетних мас [167].

Серед розпушуючих речовин фармацевтичні виробники найчастіше у склад рецептури ЛФ вводять крохмалі природного походження. У групі розпушувачів у таблетках без оболонки найчастіше зустрічаються крохмаль кукурудзяний і картопляний [166]. Зарубіжні виробники також використовують крохмаль

прежелатинізований, поліплаздон типу XL та XL-10 [167]. До лідерів у групі дезінтеграторів також входять натрій крохмальгліколят та натрій кроскармелоза [166, 81]. Особливості застосування та характеристика дезінтеграторів при виробництві таблеток висвітлено нами у роботі [174].

Набутий досвід з використання різних типів нових розпушуючих речовин - крохмалю прежелатинізованого (Lycatab C, Starch 1500, StarCap 1500), натрію крохмальгліколяту, натрій карбоксиметилцелюлози, плаздонів (плаздон K-17, плаздон K-25, плаздон K-29/32), поліплаздонів (XL, XL-10) у виробництві таблеток. Деякі із вказаних ДР характеризуються доброю текучістю і здатністю до пресування, що дозволяє отримувати таблетки прямим пресуванням із АФІ з високою чутливістю до вологи [152].

При порівнянні супердезінтегрантів кросповідону, натрію кроскармелози, камеді гелевої та бананового порошку таблетки, що містили кросповідон, виявилися найкращими за швидкістю розпадання [175].

Для формування ородисперсних таблеток і досягнення швидкого початку дії найкращі результати за часом розпадання і повнотою розчинення показало додавання 8 % кросповідону, що має переваги над використанням натрію кроскармелози та натрію крохмальгліколяту [176, 177].

З метою поліпшення розчинності погано розчинного препарату в ородисперсних таблетках встановлене оптимальне співвідношення карведилолу, нікотинаміду і ПВП K30 (1:5:3), в якому тверда дисперсія існує в аморфній формі та забезпечує помітне збільшення насиченості та швидкості розчинення АФІ [178].

З даних про розчинення таблеток з використанням різних типів і концентрацій супердезінтеграторів, розчинність погано розчинного АФІ посилюється методом коаморфної дисперсії, використовуючи полікарбонову кислоту (аскорбінову кислоту безводну) як копромер. Цей ефект може бути пов'язано з утворенням нових фаз між АФІ і конформером через Н-зв'язки, таким чином полегшуючи перетворення кристалічного препарату в гнучку коаморфну систему, що характеризується підвищеною розчинністю та відсотковим розчиненням. Використання коаморфної системи оланзапін-аскорбінова кислота в молярному

співвідношенні (1:2) у композиціях швидкорозчинних таблеток у присутності супердезінтегратора призвела до швидкого часу розпаду та пришвидшення розчинення, що підвищує оральну біодоступність АФІ [179].

Для маскування гіркого смаку натрію диклофенаку сформовано перорально розчинні таблетки, що містять мікросфери АФІ з Eudragit EPO у різних співвідношеннях з використанням різних супердезінтегрантів. Одержані дані показали, що збільшення їх співвідношення призвело до укрупнення розміру мікросфер і сповільнення вивільнення препарату як в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої, так і в фосфатному буфері рН 6,8. Розчинні таблетки, що містять кроспівідон, показали більш високий рівень вивільнення у порівнянні з іншими супердезінтегрантами. Крім того, перорально розчинні таблетки мали високий рівень смакових якостей [180].

Природніми дезінтегрантами, що використовувалися в при дослідженні швидкорозчинних таблеток, є клітковина подорожника (іспагула) та банановий порошок. З отриманих результатів *in vitro* розчинення можна зробити висновок, що таблетки з 8 % клітковиною подорожника показали швидке вивільнення 97,68 % АФІ [181].

Серед зв'язуючих речовин беззаперечним лідером є ПВП [167]. Друге місце посідають похідні целюлози: ГПМЦ (гіпромелоза), гідроксипропілцелюлоза, етилцелюлоза, ацетилфталілцелюлоза, натрію карбоксиметилцелюлоза. На третьому місці знаходиться желатин [166]. Для виробництва таблеток також застосовують альгінати [81].

Гранули парацетамолу, отримані зволоженням розчином модифікованого крохмалю, показали більш повільне настання пластичної деформації завдяки високому середньому вихідному тиску і найменшу загальну пластичну деформацію, що свідчить про кореляцію між рівняннями стиснення Heckel і Kawakita, забезпечують високу міцність таблеток. ПВП забезпечує найбільшу початкову пластичну деформацію, тому може бути корисними для мінімізації проблем пресування. Кукурудзяний крохмаль мав найвищу загальну пластичну деформацію, що виникає під час стиснення [182].

В рамках технологічного експерименту вивчалися карбоксиметилкрохмаль, крохмаль прожелатинізований (крохмаль 1500 і лікотаб PGS), натрій крохмальгліколят, колідон CL, поліплаздон XL-10, колідон K25, колідон K30, колідон K90, плаздон K29/32, плаздон S 630, полікоат IR, карбоксиметилцелюлоза. Більшість із даних ДР проявляють високі розпушуючі та зв'язуючі властивості. Особливої уваги заслуговують плаздон S 630 і полікоат IR, так як для них характерні технологічні властивості, що дозволяють отримати таблетки як методом прямого пресування, так і вологою грануляцією [153].

Проведені дослідження із вивчення технологічних властивостей магнію алюмометасилікату виробництва компанії Fuji Chemical Industry Co., Ltd. (Японія) торгових марок неусілін US2 і UFL2, що суттєво впливають як на властивості порошкових мас, так і на фармако-технологічні властивості готових таблеток. Їх раціонально використовувати в якості сухої зв'язуючої і розпушуючої речовини у виробництві таблеток прямим пресуванням, яким необхідно надати високу стійкість до роздавлювання. Неусілін UFL2 адсорбує до 10 % олій, а також поглинає до 30 % інших рідких компонентів, тому його використання є доцільним при створенні багатокомпонентних таблеток з рідкою фазою [152]. Неусілін у поєднанні з МКЦ та іншими ДР дозволив отримати таблетки з фітоекстрактами [153].

При введенні до складу таблеток ацетосукцинату гідроксиметилцелюлози (Shin-Etsu AQOAT, фірми Shin-Etsu Chemical Co, Японія), який рекомендується для створення кишково-розчинного водного покриття і водного пролонгованого покриття, методом прямого пресування отримали таблетки, розчинні в кишківнику. Стійкість готової ЛФ у штучному шлунковому соці впродовж 2 годин забезпечували Shin-Etsu AS-LF і AS-MF. Збільшення кількості Shin-Etsu AS-MF подовжувало час розпадання [152].

У групі змащуючих речовин перевагу отримують солі стеаринової кислоти: магнію стеарат та кальцію стеарат [166]. Виробники також використовують стеаринову кислоту і натрію лаурилсульфат [81].

Щодо ковзних речовин, то найбільше використовують кремній діоксид колоїдний безводний (аеросил), тальк і магнію карбонат [81, 166]. Встановлено, що

ПЕГ 4000 відповідає більшій частині фізичних властивостей ДР для отримання таблеток методом прямого пресування [183].

Новим ефективним напрямком використання методу прямого пресування є розробка ДР шляхом використання двох або більше існуючих. Запропонована нова концепція для поліпшення функціональності ДР, а також маскування небажаних властивостей окремих ДР за допомогою желатинізації крохмалю картопляного в присутності ПЕГ 1500. Одержаний продукт нерозчинний у воді та водних розчинах з рН 1,2; 4,5 та 7,4. Він виявляє високий набряк (445 %) у воді, має відмінну сипучість. Таблетки ацеклофенаку та ібупрофену, одержані методом прямого пресування, використовуючи суспензію крохмаль-ПЕГ, були хорошої якості, швидко розпадалися протягом 15 секунд [184].

Одержано новий наповнювач за допомогою желатинізації крохмалю рисового в присутності ПЕГ 1500 та аеросилу. Новий ексципієнт є кристалічним, дискретним, тонким і вільно текучим порошком, нерозчинним у воді та водних розчинах з рН 1,2; 4,5 та 7,4 і в органічних розчинниках. В ньому виявляється високий набряк (500 %) у воді. Розроблений новий наповнювач демонстрував відмінні властивості сипучості сумішей з досліджуваними АФІ: парацетамол, ацеклофенак, сульфаметоксазол. Одержані таблетки виявились м'якими і крихкими. Поєднання нової ДР з Lubritose (1:1) та Starch 1500 (1:1), показали хорошу сипучість, а таблетки мали хорошу якість щодо вмісту АФІ, міцності, стирання, часу розпадання (15-30 секунд) та характеризувались швидким розчинення [185].

Для прямого пресування погано стисливих ліків на прикладі парацетамолу розроблено новий багатофункціональний фармацевтичний наповнювач, приготовлений компактуванням желатинізованого крохмалю кукурудзяного з натрію карбоксилметилцелюлозою та МКЦ у співвідношенні (2:1:1). ДР демонструвала відмінні властивості сипучості (кут відкосу 25 °) з високим вмістом вологи (9 %), хорошим індексом набряку (15,10) та потужністю гідратації (5,26). Порошкова суміш також мала хорошу сипучість, сформовані таблетки були хорошої якості за однорідністю маси, міцністю, кількісним вмістом та часом розпадання, але крихкі [186].

Наповнювач, одержаний за допомогою желатинізації крохмалю картопляного (49 частин) в присутності ПВП (1 частина), є кристалічним, дискретним і вільно сипучим порошком, нерозчинним у воді, водних розчинах з рН 1,2; 4,5 та 7,4 та в органічних розчинниках. Ця ДР демонструвала високий набряк (284 %). З використанням цього наповнювача методом прямого пресування одержано таблетки, що швидко розпадалися протягом 3,5 хв [187].

Нещодавно розроблено новий модифікований крохмаль з використанням крохмалю фосфату для формування таблеток методом прямого пресування. Таблетки мають хорошу якість щодо кількісного вмісту, міцності, розпадання. Всі таблетки швидко розпалися протягом 3,5 хв. З ЛФ вивільнялось 100 % АФІ протягом 20 хвилин [188].

З метою отримання композицій для таблеток методом прямого пресування розроблено та охарактеризовано наповнювач, приготований з крохмалю кукурудзяного, нанесеного на суміш МКЦ і *Caesalpinia* камеді (каустичної смоли). Отримана ДР була гранульована, вільнотекуча та полігональна. Її використовують як наповнювач, зв'язуючу речовину і дезінтегрант. Таблетки відповідали якості за однорідністю маси, кількісним вмістом, стійкістю до роздавлювання, розпаданням і розчиненням. Запропонована ДР є перспективною для низько і середньодозових препаратів з негайним вивільнення [189].

При вивченні впливу двох взаємодоповнюючих наповнювачів, а саме Cellactose 80 та Prosolv SMCC HD 90, на характеристики слабо текучого і стискувального АФІ аторвастатину кальцію у порівнянні з іншими наповнювачами встановлено, що це поєднання покращує сипучість сумішей, час розкладання, міцність та швидкості вивільнення АФІ [105].

Комбінація наповнювачів, таких як маніт і МКЦ, забезпечує прийнятну міцність і розчинення таблеток в порожнині рота. Найкращий профіль вивільнення *in vitro* був отриманий системою, що містить 35 мг натрію крохмалюгліколяту, 20 мг манітолу та 60 мг МКЦ [190].

Для прямого пресування таблеток вивчили комбіновані ДР, які отримані на основі модифікацій лактози, цукрів та інших інгредієнтів - Ludipress LCE, Ludipress,

Ludiflash, StarLac, F-MELT, Cellactose 80, Comprî Sugar®. Особливістю поведінки вказаних ДР є те, що при їх використанні потрібно здійснювати підбір раціональних інших ДР, які би зменшували силу виштовхування таблеток з матриці тощо. У більшості випадків це 3-4-компонентна система різних ДР [152]. Використання спеціальних типів цукрів (компрі-цукор, лудіфлеш, лудіпрес, перлітол 200 СД, партек СІ 400, партек 500, неосорб) дозволило створити таблетки для розжовування та защічні таблетки [153].

Для успішного виділення високорозчинних у воді ЛЗ одержано багатофункціональну ДР, до складу якої входить суміш гліцерил моностеарату та кальцій гідрофосфату, гранульована ПВП К30 [191].

Для швидкого розпаду ородисперсних таблеток використовували різні концентрації двох супердезінтегрантів: натрію кроскармелози та полакриліну калію під торговою маркою Кугон-Т134. Було встановлено, що найкращою є композиція, що містить 6 % Кугон-Т134 та 2 % натрію кроскармелози [192].

За допомогою поєднання супердезінтегрантів (натрію крохмальгліколяту та натрію кроскармелози) методом прямого пресування було сформовано ородисперсні таблетки, що швидко розпадалися, мали прийнятні показники розчинення *in vitro*, стійкості до роздавлювання і стираності [193].

Для сповільнення вивільнення АФІ розроблено новий полімер, приготований прямим пресуванням з використанням Eudragit RSPO у поєднанні з ГПМЦ 100 CPS, етилцелюлозою та гідроксипропілцелюлозою, що має перевагу за тривалістю вивільнення над окремими полімерами [194].

З метою розробки ДР використовували відновлюючі полімери, такі як поліетиленоксид (Polyox® WSR 301) та ГПМЦ (Methocel® К4М). Одержаний методом роликового компактування наповнювач із співвідношення полімерів (7:3) та (8:2) показав хороші фізико-хімічні властивості та відсутність будь-яких хімічних змін. Дослідження вказує на те, що використання такого наповнювача має додаткову перевагу перед монополімером і може використовуватися у композиції для тривалого вивільнення АФІ, незалежно від типу розчинності АФІ. Причому



початкове вивільнення контролювалися поліетиленоксидом, а ГПМЦ контролює пролонговане вивільнення [195].

Хоча ДР є інертними речовинами, але при формуванні рецептури потрібно враховувати їх можливу взаємодію. Так, суміш крохмалю та натрію хлориду демонструє нижчу стійкість до роздавлювання таблеток, ніж її окремі компоненти. При зберіганні при відносній вологості 60 % таблетки натрію хлориду зміцнюються з часом, тоді як таблетки з суміші крохмалю та натрію хлориду слабшають [197].

### 1.7 Використання математичного планування експерименту та штучних нейронних мереж при створенні твердих лікарських форм

Створення ЛЗ передбачає вивчення багатфакторних залежностей, особливо коли це стосується АФІ із специфічними фармако-технологічними властивостями. Інший аспект, який вимагає значних кількостей експериментальних досліджень, – створення спеціальних типів ТЛФ. В Україні дуже рідко ведуться, а в окремих випадках відсутні, дослідження із створення таблеток з пролонгованим чи модифікованим вивільненням АФІ, ородисперсних, шипучих та ін. Спеціальні типи таблеток вимагають ще більшої кількості експериментальних досліджень з огляду на відсутність ґрунтовних досліджень з їх розробки і відсутність вітчизняного досвіду їх виробництва [197].

Нами набутий досвід із використання основних положень математичного планування експерименту (МПЕ), при розробці оптимальних складів та технології ЛП. В залежності від фізичних та технологічних властивостей АФІ опрацьовано дизайн досліджень, що дозволяє провести порівняльну оцінку ДР, встановити можливу взаємодію між ними, здійснити відбір найбільш раціональних і встановити оптимальні їх кількості в складі. Перед початком експериментальної роботи раціонально використовувати апріорне ранжування, особливо коли робляться перші кроки із створення ЛП.

Перший етап експериментальних досліджень включає підбір раціональних ДР для створюваних ТЛФ. Значний перелік ДР, які є на фармацевтичному ринку,

спонукає до використання спеціальних планів дисперсійного аналізу. Опрацьований алгоритм вибору раціонального плану експерименту та його статистична обробка дає можливість не тільки скоротити кількість експериментальних досліджень, але й отримати інформацію про взаємодію між рівнями досліджуваних факторів, що при традиційному однофакторному дослідженні практично неможливо отримати [197, 152]. За допомогою методу дисперсійного аналізу вивчено вплив ДР з різних функціональних груп на фармако-технологічні показники таблеток і капсул [198-200]. За результатами експерименту побудовано ранжовані ряди переваг, визначено значущі фактори та вибрано кращі ДР.

На другому етапі вивчають вплив кількості ДР на фармако-технологічні властивості ТЛФ [152]. Для експериментальних досліджень раціонально використовувати метод випадкового балансу, за допомогою якого можна суттєво скоротити кількість факторів і відібрати для подальших досліджень найбільш значущі [197]. Дослідження з застосуванням МПЕ успішно використовуються для оптимізації різноманітних технологічних процесів. Основною перевагою МПЕ порівняно з класичними методами дослідження є можливість одночасного вивчення великої кількості факторів [201]. Використовуючи підходи МПЕ, а саме, метод випадкового балансу, авторами [202-204] вивчено вплив кількісних факторів на основні показники якості ЛЗ. Визначено найбільш суттєві чинники, які впливають на формуляцію і основні показники якості розроблених препаратів у формі суспензій [202, 203] і таблеток [204].

Завершальним третім етапом є процедура оптимізації, тобто встановлення оптимального співвідношення ДР в складі та технології ТЛФ. Для цього використовують плани регресійного аналізу, за допомогою яких отримують математичні моделі і встановлюють взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та фармако-технологічними показниками ТЛФ. Побудова на основі рівнянь регресії ліній рівного виходу в системі координат дозволяє знайти оптимальний склад [197, 152]. Використовуючи метод регресійного аналізу, проведено вивчення трьох кількісних факторів, кожен з яких взято на п'яти рівнях з використанням симетричного композиційного ротатбельного уніформ-плану

другого порядку. Використовуючи МПЕ, реалізовано мінімальну кількість експериментальних серій і отримано вичерпні дані про вплив досліджуваних факторів на фармако-технологічні властивості сухої суміші, маси після компактування і таблеток. Взаємозв'язок між вивченими кількостями ДР і показниками якості описані рівняннями регресії [205]. Запропоновано оптимальний склад таблеток [206-209]. У роботах [210, 211] із застосуванням планів математичного планування експерименту було досліджено вплив кількісних факторів на основні фармако-технологічні показники таблеток, що дозволило виявити та обґрунтувати співвідношення ДР для розробки оптимального складу ТЛФ. На прикладі оптимізації складу швидко розчинних таблеток клоназепаму була запропонована математична модель і перевірена шляхом контролю фармако-технологічних показників [212].

В процесі фармацевтичної розробки слід керуватися настановами ICH Q8, ICH Q9, ICH Q10, ICH Q11 та нормативними документами CQA, CMA і CPP, що в кінцевому результаті підвищить ефективність проведення досліджень при створенні ТЛФ та в подальшому – його реєстрацію [197].

Одночасно з впровадженням МПЕ розроблялися машинні інструментарії навчання. Понад двадцять років тому появились перші статті з використанням штучних нейронних мереж (ШНМ) у фармацевтичній технології [213]. ШНМ підтримують процеси прийняття рішень і дають велику вигоду в часі при вирішенні задач для фармацевтичної промисловості. ШНМ - це біологічно натхненні комп'ютерні програми, призначені для імітації способу, в якому людський мозок обробляє інформацію [214, 215].

Зарубіжними науковцями набутий досвід використання ШНМ при вирішенні задач фармацевтичної технології. Так, за допомогою ШНМ проаналізовано вплив факторів на вивільнення *in vitro* натрію диклофенаку з матричних таблеток [216], описаний взаємозв'язків між сировиною та вихідними властивостями таблеток раміприлу [217], для створення ородисперсних таблеток ондансетрону [218], для прогнозування вивільнення диклофенаку натрію з цеолітів [219], для оптимізації вивільнення сульфату сальбутамолу з гідрофільних матричних композицій [220],

для прогнозування вивільнення дев'яти антигіпертензивних препаратів під час діалізу на основі властивостей ЛЗ та умов проведення діалізу [221], створення та оцінки двошарової плаваючої таблетки баклофену [222], для розробки матричних таблеток метформіну гідрохлориду з пролонгованим вивільненням [223], створення пористих таблеток осмотичного насосу для кислоти сальвінолової [224].

Українськими дослідниками проведені дослідження з розробки матричних таблеток з пролонгованим вивільненням, що містять екстракт порошку листя чорниці, використовуючи ШНМ [225].

## Висновки до розділу 1

1. Наведено переваги і недоліки комбінованих препаратів. Виділено напрямки їх створення при поєднанні АФІ, що застосовуються в одній схемі лікування, коли одна діюча речовина підсилює дію іншої або якщо одна діюча речовина запобігає/зменшує вираженість побічної реакції іншої. Описано приклади клінічного застосування комбінованих ЛЗ.

2. З метою усунення труднощів при поєднанні декількох АФІ розглянуто вплив взаємодії між компонентами системи. Охарактеризовано придатні ТЛФ для комбінованих препаратів, зокрема таблетки із плівковим покриттям, одношарові таблетки, двошарові таблетки, тришарові таблетки, таблетки із пресованим покриттям і тверді желатинові капсули.

3. Показано особливості методів прямого пресування, вологої та сухої грануляції, що використовують у виробництві ТЛФ. Метод прямого пресування має переваги, але висуває ряд вимог до таблетної маси. За допомогою вологої грануляції можна розділити несумісні компоненти. Сучасною альтернативою методу вологої грануляції є компактування.

4. Шипучі таблетки і гранули можна розглядати як багатоконпонентні системи, оскільки до їх складу входить газоутворююча суміш. Описано сучасні аспекти створення шипучих ТЛФ. Продемонстровано використання Sorb-Cel для отримання шипучих таблеток.

5. Проведено порівняльний аналіз традиційних і нових ДР з груп наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі речовини, змащувальні та ковзні речовини, що використовуються для отримання ТЛФ. Охарактеризовано напрямки покращення фармако-технологічних властивостей препаратів за допомогою поєднання декількох ДР однієї функціональної групи та розробки нових речовин шляхом використання двох або більше існуючих ДР.

6. Опрацьовано дизайн досліджень з використанням основних положень МПЕ, що дозволяє вивчити вплив ДР на фармако-технологічні показники ТЛФ, провести порівняльну оцінку досліджуваних ДР, встановити можливу взаємодію між ними, здійснити відбір найбільш раціональних і встановити оптимальні їх кількості в складі.

*Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Демчук МБ, Васенда ММ, Чубка МБ, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблеткованих лікарських препаратів. Повідомлення 2. Використання різних видів допоміжних речовин при одержанні таблеток методом прямого пресування. *Фармацевтичний часопис*. 2010;1(10):76-80 (Особистий внесок – проведення порівняльних експериментальних досліджень і опис результатів експерименту по МКЦ, характеристика методу прямого пресування).

2. Басакіна ІІ, Дмитрієвський ДІ, Тригубчак ОВ, Коріневська ГМ, Грошовий ТА. Сучасний стан створення виробництва та дослідження таблеткованих лікарських препаратів. Повідомлення 4. Сучасні аспекти створення та виробництва шипучих таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2010;4(16):82-6 (Особистий внесок – маркетингові дослідження шипучих таблеток, аналіз літературних джерел по використанню допоміжних речовин при створенні шипучих таблеток).

3. Тригубчак ОВ, Равлів ЮА, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 10. Характеристика режимів пресування таблетованих лікарських препаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013;2(26):137-41 (Особистий внесок – літературний

пошук, аналіз інформації та експериментальних досліджень, написання статті і подача до друку).

4. Ежнед МА, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 18. Особливості застосування та характеристика дезінтеграторів при виробництві таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2015;2(34):130-5 (Особистий внесок – пошук і аналіз первинних матеріалів, узагальнення даних, корекція статті).

5. Yuryeva OO, Naida YV, Tryhubchak OV, Kondratova YuA, Gureyeva SN, Goy AV. Influence of roller compaction parameters on properties of granules and quality characteristics of finished product. *Journal of global pharma technology*. 2017; 6(9): 90-102 (Особистий внесок – показано вплив параметрів компактування, описано результати експерименту, побудовано графіки).

6. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Бегей НС, Найда ЮВ. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 28. Характеристика процесу виробництва і дослідження багатошарових таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2018;1:152-60 (Особистий внесок – опрацювання первинних джерел, написання статті).

7. Грошовий ТА, Равлів ЮА, Тригубчак ОВ, Цимбалюк АВ, винахідники; Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, патентовласник. Таблетований засіб на основі кріоліофілізованої шкіри свині з лецитином. Патент України № 90662. 2014 Черв. 10 (Особистий внесок – участь в експериментальних дослідженнях, статистична обробка результатів експерименту, опис результатів дослідження).

В рамках даного розділу також опубліковано 2 статті [260, 150] та 8 тез [81, 109, 112, 132, 152, 153, 166, 167].

## Розділ 2

# МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ, ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В наведеному розділі запропоновано алгоритм процесу створення і дослідження комбінованих твердих лікарських форм. Описано загальну методологію встановлення доцільності поєднання АФІ, диференційованого підходу до вибору складу і технології в залежності від взаємодії між компонентами, біофармацевтичного та фармакологічного вивчення, розрахунку техніко-економічних витрат.

Об'єктами дослідження було вибрано порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 і 2 шарів, АСК, аторвастатин кальцію, парацетамол, аскорбінову кислоту, фенілефрину гідрохлорид, феніраміну малеат.

Наведено основні характеристики діючих речовин і ДР, які використовувались при проведенні експериментальних досліджень. Описано фармакоекономічні, технологічні, фізико-хімічні, фармакологічні та статистичні методи вивчення.

### 2.1 Алгоритм дослідження

Створення ЛП включає ряд послідовних етапів, а саме: постановка проблеми в медико-соціальному аспекті, визначення напрямку, цілей і завдань досліджень на основі патентного пошуку, аналізу спеціальної літератури, вивчення попиту і пропозицій конкурентних препаратів на фармацевтичному ринку, розробка складів ЛЗ у відповідність до сучасних вимог, оптимізація технологічних процесів, стандартизація, фармакологічне вивчення. Для реалізації поставлених цілей в області розробки комбінованих ЛП необхідно теоретичне науково-методологічне обґрунтування і створення алгоритму дій.

Методологічний підхід базується на виконанні комплексу теоретичних, технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних і фармакологічних досліджень, які забезпечують отримання сучасних, якісних, ефективних і безпечних ЛЗ.

Розроблена узагальнена схема етапів розробки комбінованих ТЛФ, наведена на рисунку 2.1.

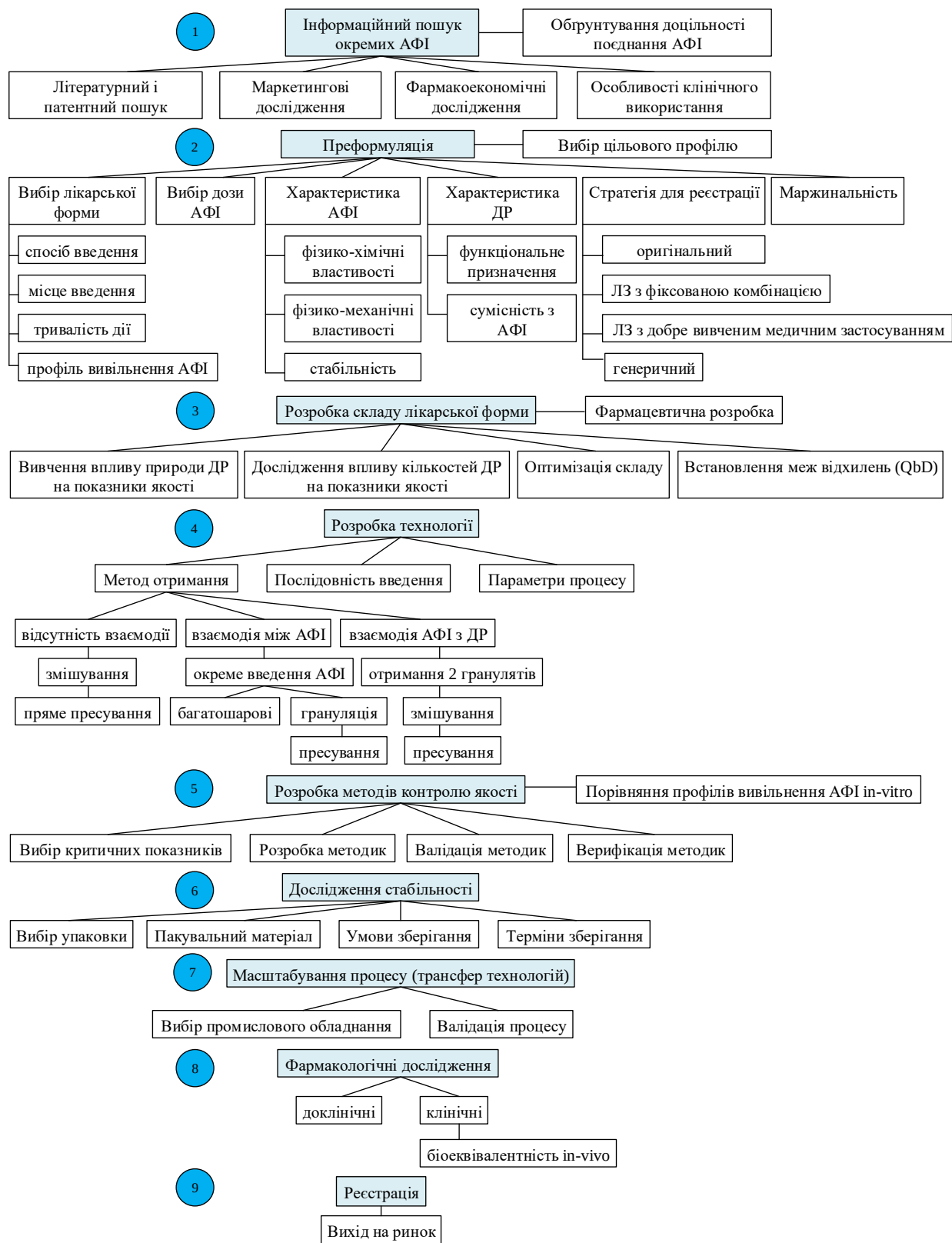


Рис. 2.1 Алгоритм теоретичного та експериментального обґрунтування, створення і дослідження комбінованих ТЛФ



Цей алгоритм включає декілька блоків, кожен з яких завершується отриманням проміжного продукту, що забезпечує постановку завдань для кожного наступного етапу.

На першому етапі досліджень проводиться обґрунтована оцінка можливого практичного застосування комбінованого засобу. Створення ЛЗ вимагає виявлення сучасних підходів до лікування та профілактики процесів різної етіології, аналіз ринку ЛП, що застосовуються для цих цілей. На основі інформаційного пошуку окремих АФІ проводиться обґрунтування доцільності поєднання діючих речовин. Блок включає проведення пошуку літературних і патентних даних, маркетингових досліджень. Доцільність поєднання підтверджується фармакоекономічними методами.

На етапі преформуляції здійснюється вибір цільового профілю продукту. Отримані дані дозволяють оцінити стан та перспективи створення комбінованих ТЛФ, вибрати унікальні властивості і стратегію по їх розробці.

Цей блок включає основні етапи досліджень:

- вибір оптимальної ЛФ;
- обґрунтування концентрацій діючих компонентів у складі ЛФ;
- врахування особливості АФІ та ДР;
- визначення стратегії для реєстрації;
- підрахунок економічної вигоди (маржинальність).

Фармацевтична розробка включає встановлення складу ЛФ, що потребує проведення фармако-технологічних та біофармацевтичних досліджень, які є об'єктивними показниками ефективності та якості при виробництві, зберіганні та застосуванні ЛФ.

При розробці технології препаратів особливістю комбінованих ТЛФ є визначення методу отримання в залежності від взаємодії АФІ між собою та з ДР. Для комбінованих ЛЗ, що містять відомі діючі речовини, які раніше використовувались у медичній практиці як окремі препарати у тих самих ЛФ, дозах та відповідному співвідношенні для досягнення тієї самої терапевтичної мети (ЛЗ з фіксованою комбінацією) встановлюється відсутність будь-якої взаємодії між

складовими на стадії виробництва і протягом строку зберігання комбінованого ЛЗ, яка може вплинути на ефективність та безпеку. Досліджується послідовність введення компонентів та встановлюються параметри процесу.

З метою стандартизації отриманого продукту проводиться вибір критичних показників, розробляються методики контролю якості та їх валідація чи верифікація. Для прогнозування поведінки препарату в організмі вивчаються профілі вивільнення АФІ *in vitro*.

При дослідженні стабільності розроблених ЛФ здійснюється вибір упаковки, пакувального матеріалу, умов та термінів зберігання, що контролюються запропонованими раніше методиками контролю. Результатом фармацевтичної розробки є створення якісної і стабільної ЛФ.

В подальшому проводиться трансфер технології до промислових масштабів.

Кінцевою точкою розробки комбінованих ТЛФ є фармакологічне вивчення. Воно передбачає проведення фармакологічних та клініко-експериментальних досліджень. У випадку створення ЛЗ з добре вивченим медичним застосуванням результати доклінічних досліджень та клінічних випробувань, які містяться у модулях 4 та 5 реєстраційного досьє, замінюють відповідними даними загальнодоступної наукової інформації. При розробці генеричного ЛЗ біоеквівалентність порівнюють з оригінальним.

Останній блок присвячений розробці нормативної документації та подання її на затвердження. Після реєстрації препарат виходить на ринок.

Запропонована методологія може бути використана в організації та вдосконаленні навчального процесу при підготовці фахівців з відповідними професійними компетенціями. В основі цього методологічного етапу застосовується моделювання в навчальному процесі професійної діяльності з розробкою проектів по створенню ЛПІ або виконання окремих фрагментів цієї процедури [226, 227].

## 2.2 Об'єкти дослідження

### **Порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині**

#### **Технологічний процес виготовлення подрібненого субстрату кріоліофілізованої шкіри свині**

В основу технологічного процесу отримання подрібненого субстрату кріоліофілізованої шкіри свині покладена технологія ксенодермотрансплантатів із шкіри свині, розроблена проф. Бігуняком В. В. [228]. Вказана технологія з 2003 року впроваджена в промислове виробництво «Ксеноімплантатів із шкіри свині ліофілізовані ТУ У 14049636.001-98» в Україні. До взятого за основу технологічного процесу виготовлення первинного субстрату із шкіри свині внесені відповідні зміни, зумовлені особливостями вимог до подрібненого субстрату кріоліофілізованої шкіри свині як субстанції.

#### *Підготовка шкіри*

Висічення клаптів шкіри проводять з туші свині після її забою. Шкіру відмивають перевареною водою кімнатної температури з господарським милом. При цьому користуються марлевими серветками. На донорських ділянках зі шкіри тварини збивають волосяний покрив, а шкіру просушують марлевими серветками. Суху шкіру двічі обробляють 96 % спиртом етиловим, після чого операційне поле обкладають стерильними простирадлами за загальноприйнятими правилами. Користуючись електродерматомом зрізають шкіру тварини з товщиною клаптя від 0,2 мм до 0,3 мм включно (1 шар). Далі, електроножом відділяють залишки шкіри товщиною 2-3 мм від підшкірно-жирової клітковини (2 шар).

#### *Кріоконсервування клаптів ксеношкіри*

У стерильних умовах клапті ксеногенної шкіри поміщають у поліетиленові пакети і заливають водним розчином консерванту, до складу якого входять моносахарид, трьохатомний спирт і жовток курячого яйця. В розчині консерванту клапоть шкіри розправляють, видаляють повітря з пакету, який герметично закривають і витримують упродовж 3 годин при температурі 4-6 °С. По завершенні етапу еквілібрації пакет із біосировиною вносять на 10 хв у пари рідкого азоту, після чого переносять у посудину Дьюара для довготривалого зберігання.

### *Повторне очищення шкірного сировинного субстрату*

Витримані в посудині Дьюара клапті шкіри свині в поліетиленових пакетах виймають із посудини і занурюють у стерильний ізотонічний розчин натрію хлориду для розмороження, на яке зазвичай затрачають до 8 год при температурі в межах від 37 °С до 40 °С. Після цього клапті шкіри ополіскують у дистильованій воді, обережно віджимають і розкладають на стерильних лотках.

### *Ліофілізація клаптів ксеношкіри*

Вакуумне висушування – ліофілізацію кріоконсервованого і повторно очищеного біосировинного субстрату у вигляді клаптів шкіри свині проводять у сублімаційній камері, наприклад, LZ-45.2, згідно інструкції. Після цього лотки з клаптями ксеношкіри завантажують на касетні етажерки, які вміщують у камеру субліматора і здійснюють процес вакуумного висушування. При цьому вакуумна помпа установки забезпечує при температурі мінус 45 °С тиск в камері на рівні 4 Па. Ліофілізацію здійснюють упродовж 3 год відповідно до умов технологічного регламенту. Основні технологічні параметри процесу ліофілізації контролюють за допомогою системи датчиків та індикаторів.

### *Подрібнення кріоліофілізованого субстрату шкіри свині*

В ТОВ «Інституті біомедичних технологій» відпрацьовано методику подрібнення кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару з використанням ножового млина, технічні параметри якого визначають відповідно до конкретних завдань подрібнення біоорганічної сировини. Принцип дії використаного в роботі млина полягає у подрібненні клаптів шкіри стальним ножом при швидкісному його обертанні (3000 хв<sup>-1</sup>). Млин складається із електродвигуна в корпусі, на якому змонтовано пластмасовий стакан, в який засипають попередньо подрібнений на клаптики висушеного шкірного субстрату розміром 1 см. На валу електродвигуна закріплено дволезовий ніж. Шкіру подрібнюють наступним чином: попередньо очищений стакан млина наповнюють на три чверті подрібненими клаптиками сухої шкіри (об'ємом приблизно 500 мл), після чого закривають кришкою відповідно до інструкції, підключають до електромережі і вмикають пускову кнопку. Процес

подрібнення триває 5 хв. Після повної зупинки обертання ножа млин від'єднують від електромережі, відкривають кришку і висипають подрібнений порошок.

Паралельно подрібнюють порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару на шнековому млині.

Конгломерати неправильної форми розміром 2-5 см кріоліофілізованої ксенодерми свині 2 шару подрібнюють за допомогою шнекового та ножового млинів впродовж 10 хвилин при швидкості обертання ножів 10 обертів/с.

Отримані порошки кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 і 2 шарів просіюють через сито з діаметром отворів 1 мм. Крупну фракцію повторно подрібнюють.

### **Порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару**

Це аморфний сухий грубодисперсний, гігроскопічний порошок сірого кольору з окремими жовто-коричневими частинками (рис. 2.2, 2.3). Допускається наявність нещільно злежалих грудочок, які розсипаються при легкому натисканні. Смак специфічний, властивий продукту, без сторонніх смаків і присмаків, без ознак осалювання. Запах специфічний, властивий продукту, проте без стороннього.



Рис. 2.2 Зовнішній вигляд подрібненого порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару



Рис. 2.3 Мікрофотографія порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару (збільшення в 300 разів)

Світлооптичний аналіз порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару показав, що частинки мають неправильну форму рваних клаптиків тканин і відрізняються за розміром. В складі кріоліофілізованого порошку ксенодерми

1 шару фрагменти представлені переважно епідермісом, що являє собою пласт епітеліальних клітин та сосочковим шаром дерми. При проведенні мікроскопічних досліджень ліофілізованої шкіри в епідермісі й сосочковому шарі дерми не відмічено ознак аутолітичних і некробіотичних змін та глибоких порушень їх структури. В основній масі клітин добре збережені ядра і цитоплазма епідермоцитів та фібробластів, і лише у незначній частині клітин наявні пікноз та вакуолізація.

Дослідження методом лазерної дифракції, показують, що порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару складається з часток, 90 % яких мають розмір до 1970 мкм, 50 % - до 885 мкм, а 10% - до 347 мкм. Діаграма розподілу розміру часток наведена на рисунку 2.4.

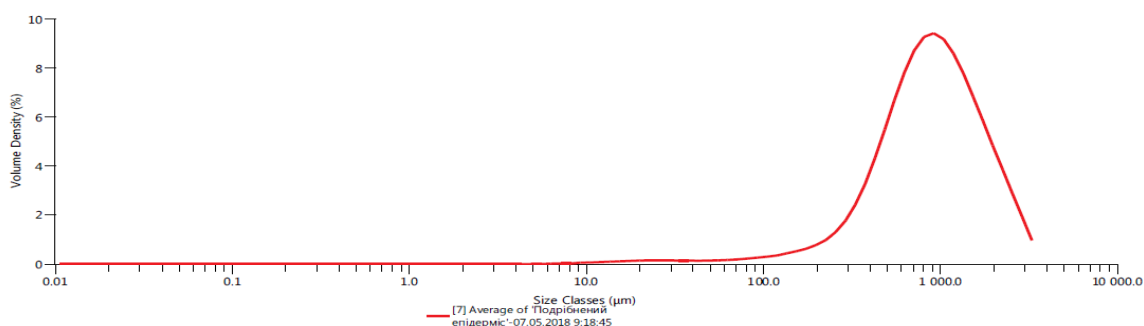


Рис. 2.4 Розподіл розміру часток порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару

Для розробки складу та технології таблеток вивчали фармако-технологічні властивості порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару. Результати досліджень наведені в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

**Фармако-технологічні показники порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару**

| Назва показника, вимірювання | Значення |
|------------------------------|----------|
| Насипна густина, г/мл        | 0,2941   |
| Густина після усадки, г/мл   | 0,3738   |
| Індекс Карра, %              | 21,32    |
| Текучість, с/100 г           | 25,8±7,5 |
| Кут відкосу, °               | 44,7±2,9 |

Одержані дані показують погану сипучість порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару та велику кількість дрібної фракції, що не дозволяє отримати таблетки методом прямого пресування.

### Порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині 2 шару

За зовнішнім виглядом є грубодисперсним порошком жовтого кольору з поодинокими коричневими вкрапленнями, зі специфічним запахом та смаком, властивих продукту. Порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині 2 шару складається з частинок неправильної форми розміром 0,5-2,0 см. Це масивні сполучнотканинні конгломерати та уламки дермального шару шкіри. Макро- та мікрофотознімки подрібненого порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 2 шару показано на рис. 2.5, 2.6.



Рис. 2.5 Зовнішній вигляд порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 2 шару

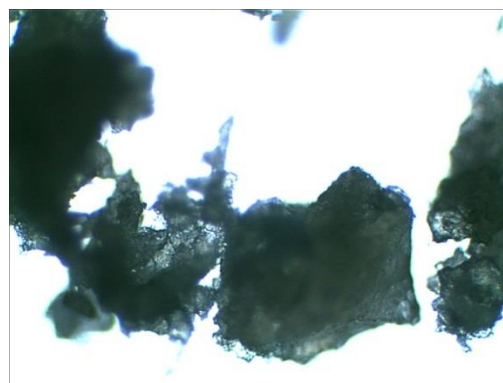


Рис. 2.6 Мікрофотографія порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 2 шару (збільшення в 80 разів)

Розмір часток цього порошку характеризується  $D_{10} = 650$  мкм,  $D_{50} = 1200$  мкм,  $D_{90} = 2270$  мкм (рис. 2.7).

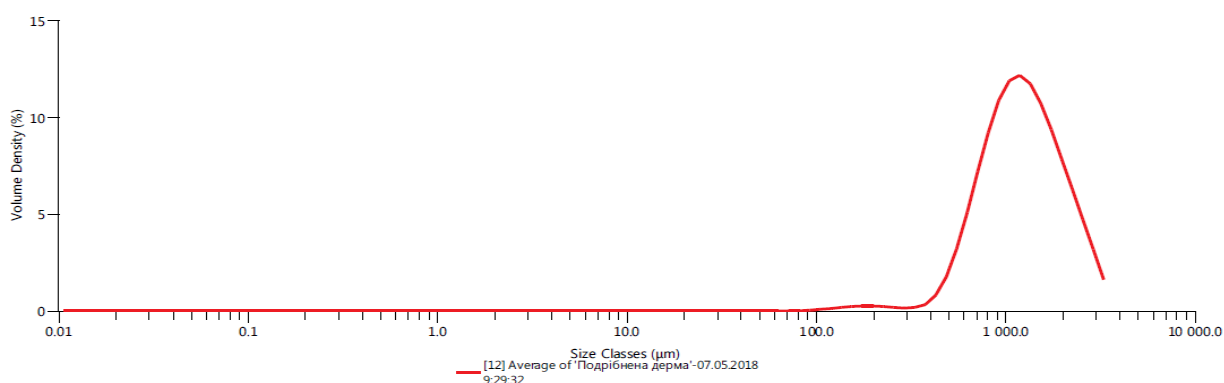


Рис. 2.7 Розподіл розміру часток порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 2 шару

Результати фармако-технологічних випробувань порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 2 шару дослідження показано у вигляді таблиці 2.2.

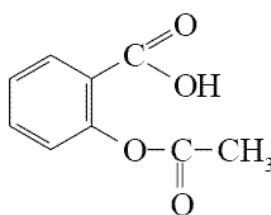
**Технологічні характеристики порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 2 шару**

| Назва показника, вимірювання | Значення |
|------------------------------|----------|
| Насипна густина, г/мл        | 0,3472   |
| Густина після усадки, г/мл   | 0,4348   |
| Індекс Карра, %              | 20,15    |
| Текучість, с/100 г           | 6,5±2,6  |
| Кут відкосу, °               | 48,5±1,0 |

Наведені дані підтверджують, що порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині 2 шару складається переважно з крупних частинок, які забезпечують хороші показники сипучості, що необхідно при отриманні таблетки методом прямого пресування.

**Ацетилсаліцилова кислота**

Хімічна назва: 2-(ацетилокси)бензойна кислота. Брутто формула:  $C_9H_8O_4$ . Молярна маса: 180,16 г/моль.



Структурна формула АСК:

Це кристалічний порошок білого кольору або безбарвні голчасті кристали без запаху, але у вологому середовищі (наприклад, контакт з повітрям) набуває запаху ацетатної кислоти. Стійка у сухому повітрі, у вологому поступово гідролізує з утворенням ацетатної і саліцилової кислот. Мало розчинна у воді, розчинна у гарячій воді, легко розчинна в 96 % спирті, розчинна в ефірі та бензолі [229]. Розчинність одного граму: у воді при температурі 25 °С – 300 мл, при температурі 37 °С – 100 мл; у 96 % спирті 5 мл; у хлороформі 17 мл; в ефірі 10-15 мл. Розчини мають кислу реакцію. Розкладається у киплячій воді та при розчиненні у лужних розчинах. Неорганічні солі АСК добре розчинні у воді, проте такі розчини нестійкі та за цих умов АСК швидко гідролізується.



При проведенні досліджень використовували АФІ виробництва Shandong Xihua Pharmaceutical Co. Ltd. China, постачальник Indukerh Chemie AG.

Порошок АСК досліджували під мікроскопом при збільшенні у 80 разів. Загальну панораму частин сфотографовано і зображено на рис. 2.8.

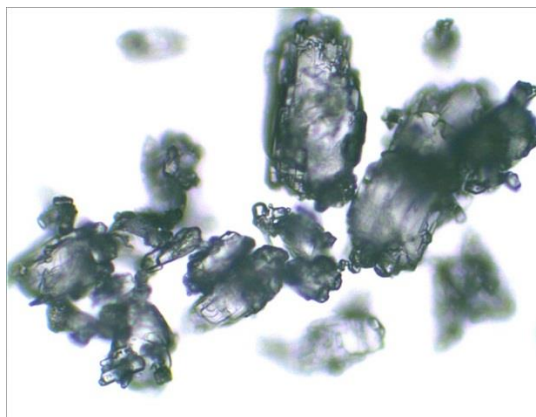


Рис. 2.8 Мікрофотознімок порошку АСК (збільшення в 300 разів)

За даними кристалографії АСК є кристалічним порошком, представленим частинками овальної форми з рівними краями та різним розміром. Методом лазерної дифракції проведено дослідження розміру часток порошків АСК, на основі якого побудовано діаграму, наведену на рис. 2.9.

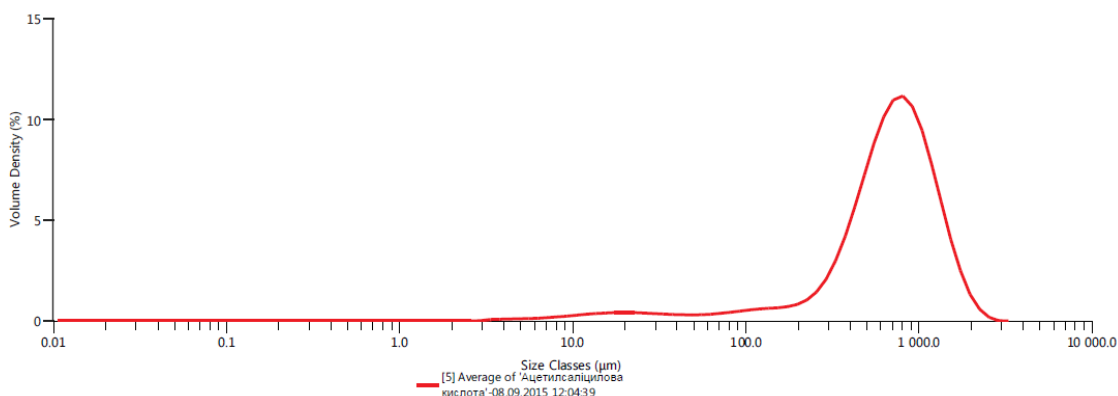


Рис. 2.9 Діаграма розподілу порошку АСК за розміром часток

Кумулятивний розподіл часток АСК за розміром D10 становить 219 мкм, середній діаметр D50 рівний 703 мкм. Діаметр сфери, яка ділить зразки мас в 90 %, коли частинки розташовані на висхідній масовій основі, визначається значенням 1330 мкм [112].

Для розробки складу та технології таблеток вивчали фармако-технологічні властивості порошку АСК. Результати дослідження фармако-технологічних показників порошку наведені в табл. 2.3.

**Фармако-технологічні показники порошку АСК**

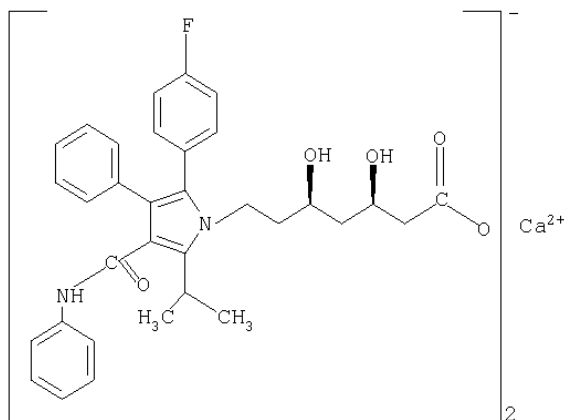
| Назва показника, вимірювання | Значення      |
|------------------------------|---------------|
| Насипна густина, г/мл        | 0,6667±0,0230 |
| Густина після усадки, г/мл   | 0,8571±0,0571 |
| Індекс Карра, %              | 24,84±2,30    |
| Текучість, с/100 г           | 7,7±1,5       |
| Кут відкосу, °               | 37,2±2,9      |

Одержані дані показують, що порошок АСК характеризується доброю текучістю та іншими показниками, що забезпечують отримання таблеток методом прямого пресування.

**Аторвастатин кальцію**

Хімічна назва: [R(R\*R\*)]-2-(4-фторфеніл)-β, δ-дигідрокси-5-(1-метилетил)-3-феніл-4-[(феніламіно)карбоніл]-1Н-пірол-1-гептанат кальцію. Брутто формула: C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Ca. Молярна маса: 1209,42 г/моль.

Структурна формула аторвастатину кальцію:



Відомо щонайменше чотири кристалічні форми (Форма I, Форма II, III Форма і Форма IV), що відрізняються за показниками розчинності та біодоступності [230].

При проведенні досліджень використовували АФІ у формі аторвастатину кальцію тригідрату виробництва Bioson Limited, Індія. Аторвастатин кальцію – це білий або майже білий кристалічний порошок, нерозчинний у водних розчинах зі значеннями рН 4 і нижче, незначно розчинний у дистильованій воді, фосфатному

буфері з рН 7,4 та ацетонітрилі, мало розчинний в етанолі, легко розчинний в метанолі.

На рис. 2.10 наведено мікрофотознімок порошку аторвастатину кальцію тригідрату.

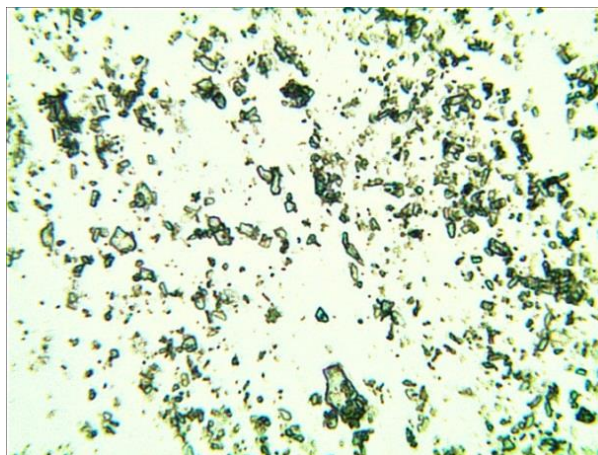


Рис. 2.10 Мікрофотознімок порошку аторвастатину кальцію (збільшення у 600 разів)

На рисунку 2.11 наведено результати вимірювання розмірів частинок порошку аторвастатину кальцію.

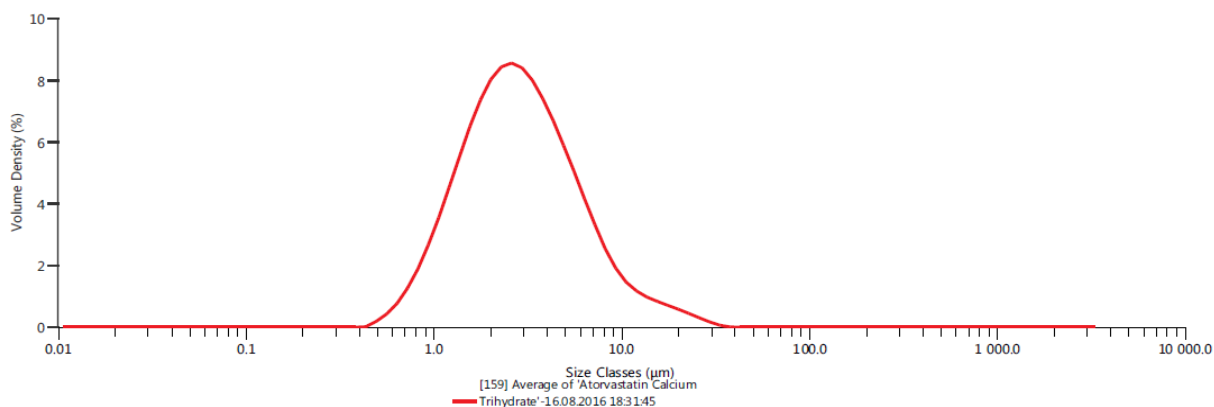


Рис. 2.11 Розподіл часток порошку аторвастатину кальцію за розмірами

Проведені дослідження демонструють, що аторвастатин кальцію є дрібнокристалічним порошком. Діаметр, при якому 10 % від маси зразка складається з частинок з діаметром, меншим, ніж 1,17 мкм. Середнє значення розподілу часток по розміру становить 2,76 мкм. Величина D90 рівна 7,39 мкм.

Для розробки складу та технології таблеток вивчали фармако-технологічні властивості порошку аторвастатину кальцію. Результати дослідження фармако-технологічних показників порошку наведені в табл. 2.4.

**Фармако-технологічні показники порошку аторвастатину кальцію**

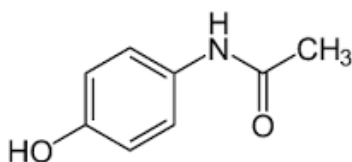
| Назва показника, вимірювання | Значення      |
|------------------------------|---------------|
| Насипна густина, г/мл        | 0,2034±0,0067 |
| Густина після усадки, г/мл   | 0,2812±0,0014 |
| Індекс Карра, %              | 27,69±2,43    |
| Текучість, с/100 г           | 0             |
| Кут відкосу, °               | 2,9±0,8       |

При створенні комбінованої ЛФ слід враховувати, що аторвастатин кальцію є за хімічною будовою основою, тому може взаємодіяти з АСК. Крім того, він має гіркий смак. Одержані дані показали, що аторвастатин кальцію тригідрат характеризується поганою сипучістю. Значення величин насипної густини та густини після усадки, а також індексу Карра, текучості й кута відкосу вказують на неможливість отримання таблеток методом прямого пресування.

**Парацетамол**

Хімічна назва: N-(4-гідроксифеніл)ацетамід. Брутто формула:  $C_8H_9NO_2$ . Молярна маса: 151,17 г/моль.

Структурна формула парацетамолу:



Парацетамол – це білий чи білий з кремовим або рожевим відтінком кристалічний порошок. Легкорозчинний у спирті, нерозчинний у воді. Розчинність парацетамолу г/100 г розчинника: вода - 1,4; кипляча вода - 5; етанол - 14,4; хлороформ - 2; ацетон - розчинний; діетиловий ефір - злегка розчинний; бензол - не розчиняється [229].

При проведенні досліджень використовували АФІ виробництва Hebei Jiheng (Group) Pharmaceutical Co. Ltd, Китай.

На рис. 2.12 наведено мікрофотознімок порошку парацетамолу.



Рис. 2.12 Мікрофотознімок порошку парацетамолу (збільшення в 600 разів)

За даними кристалографії парацетамол є аморфним порошком, представлений частинками довгастої форми голки. На рисунку 2.13 наведено результати вимірювання розмірів частинок порошку парацетамолу.

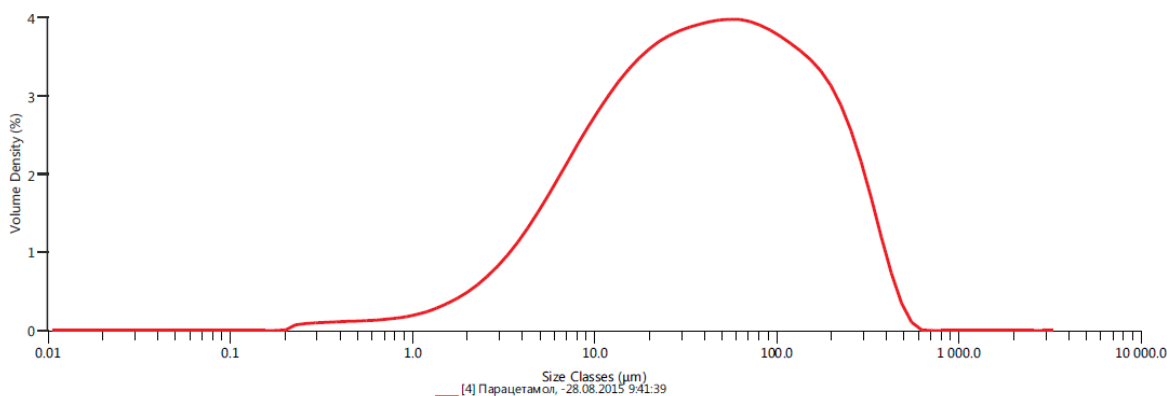


Рис. 2.13 Діаграма розподілу часток порошку парацетамолу за розмірами

Проведені дослідження показують, що  $D_{10} = 5,84$  мкм,  $D_{50} = 40,4$  мкм, який відповідає середньому розміру часток, а  $D_{90} = 208$  мкм [112].

Для розробки складу та технології таблеток вивчали фармако-технологічні властивості порошку парацетамолу. Результати дослідження фармако-технологічних показників порошку наведені в табл. 2.5.

Таблиця 2.5

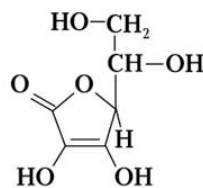
#### Фармако-технологічні показники порошку парацетамолу

| Назва показника, вимірювання | Значення            |
|------------------------------|---------------------|
| Насипна густина, г/мл        | $0,3850 \pm 0,0127$ |
| Густина після усадки, г/мл   | $0,5934 \pm 0,0101$ |
| Індекс Карра, %              | $54,20 \pm 2,48$    |
| Текучість, с/100 г           | 0                   |
| Кут відкосу, °               | $11,6 \pm 4,6$      |

Отже, парацетамол має погану сипучість. Значення величин насипної густини та густини після усадки, а також індексу Карра, текучості й кута відкосу вказують на неможливість отримання таблеток методом прямого пресування.

### Аскорбінова кислота

Хімічна назва: (5R)-5-[(1S)-1,2-дигідроксіетил]-3,4 дигідроксифуран-2(5H)-один. Брутто формула:  $C_6H_8O_6$ . Молярна маса: 176,12 г/моль.



Структурна формула аскорбінової кислоти:

Аскорбінова кислота – це білий кристалічний порошок без запаху кислого смаку. Легко розчинна у воді (1:3,5), повільно розчинна в етанолі (1:30), абсолютному спирті (1:50), гліцерині (1:100), пропіленгліколі (1:20). Розчинність у воді: 80 % при 100°C; 40 % при 45°C. Практично не розчиняється в ефірі, бензолі, хлороформі, петролейному ефірі, маслах, жирах. Під впливом повітря і світла поступово темніє. У сухому вигляді стабільна на повітрі, водні розчини на повітрі швидко окислюються [229].

При проведенні досліджень використовували АФІ швейцарського виробництва DSM Nutritinal Products.

На рисунку 2.14 наведено мікрофотознімок порошку аскорбінової кислоти.

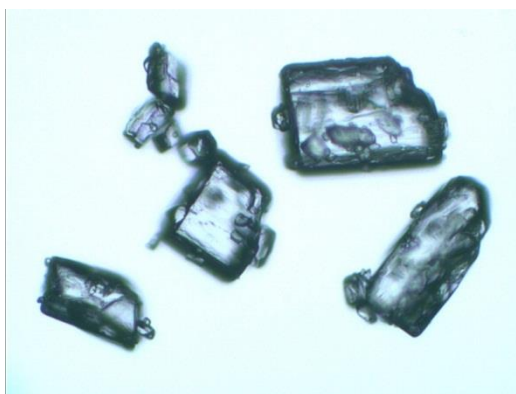


Рис. 2.14 Мікрофотознімок порошку аскорбінової кислоти (збільшення в 300 разів)

За даними кристалографії аскорбінова кислота є кристалічним порошком. Складається з кубічних кристалів з рівними краями. На рисунку 2.15 наведено результати вимірювання розмірів частинок порошку аскорбінової кислоти.

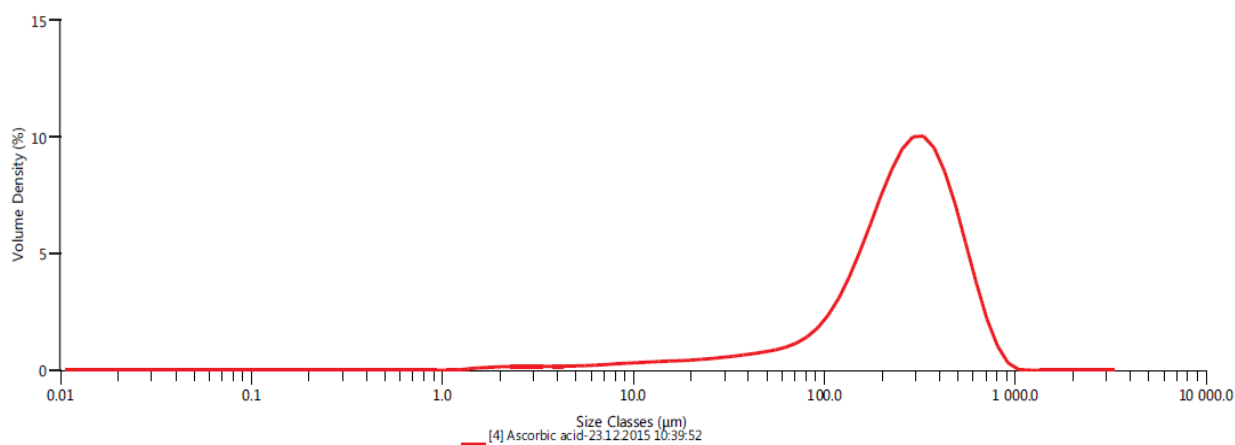


Рис. 2.15 Розподіл часток порошку аскорбінової кислоти за розмірами

Аналіз рисунку свідчить, що величина  $D_{10}$  рівна 72,8 мкм,  $D_{50} = 265$  мкм,  $D_{90} = 523$  мкм [112].

Для розробки складу та технології таблеток вивчали фармако-технологічні властивості порошку аскорбінової кислоти. Результати дослідження фармако-технологічних показників порошку наведені в табл. 2.6.

Таблиця 2.6

#### Фармако-технологічні показники порошку аскорбінової кислоти

| Назва показника, вимірювання | Значення            |
|------------------------------|---------------------|
| Насипна густина, г/мл        | $0,9329 \pm 0,0074$ |
| Густина після усадки, г/мл   | $1,1545 \pm 0,0115$ |
| Індекс Карра, %              | $23,76 \pm 0,23$    |
| Текучість, с/100 г           | $11,4 \pm 0,8$      |
| Кут відкосу, °               | $38,3 \pm 2,7$      |

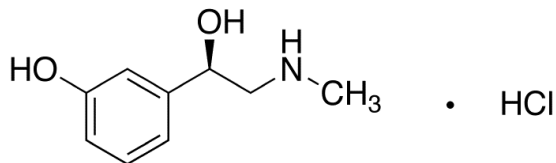
Одержані дані показали, що аскорбінова кислота має хорошу сипучість. Значення величин насипної густини та густини після усадки, а також індексу Карра, текучості й кута відкосу вказують на можливість отримання таблеток методом прямого пресування. Це є дуже актуальним, оскільки аскорбінова кислота є термолабільною речовиною.

## Фенілефрину гідрохлорид

Хімічна назва: (1R)-1-(3-гідроксифеніл)-2-(метиламіно)етанолу гідрохлорид.

Брутто формула:  $C_9H_{14}ClNO_2$ . Молярна маса: 203,7 г/моль.

Структурна формула фенілефрину гідрохлориду:



Фенілефрину гідрохлорид – білий або білий з ледь жовтим відтінком кристалічний порошок без запаху. Легко розчинний у воді, етанолі, нерозчинний в етері.  $T_{пл} = 142\text{--}146\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; рН 1%: водного розчину від 5,0 до 6,0; питоме оптичне обертання 2 % водного розчину субстанції  $[\alpha]^{20}_D$  від  $-43^{\circ}$  до  $-47^{\circ}$ . Зберігають у щільно закупореному контейнері, в захищеному від світла місці [229].

Для експериментальних досліджень використовували АФІ виробника Unichem Laboratories, Індія.

За даними лазерної дифракції порошку фенілефрину гідрохлорид розмір частинок можна відобразити наступним співвідношенням:  $D_{10} = 10,6\text{ мкм}$ ,  $D_{50} = 87,3\text{ мкм}$ ,  $D_{90} = 208\text{ мкм}$ . На рисунку 2.16 наведено результати вимірювання розмірів частинок порошку фенілефрину гідрохлориду.

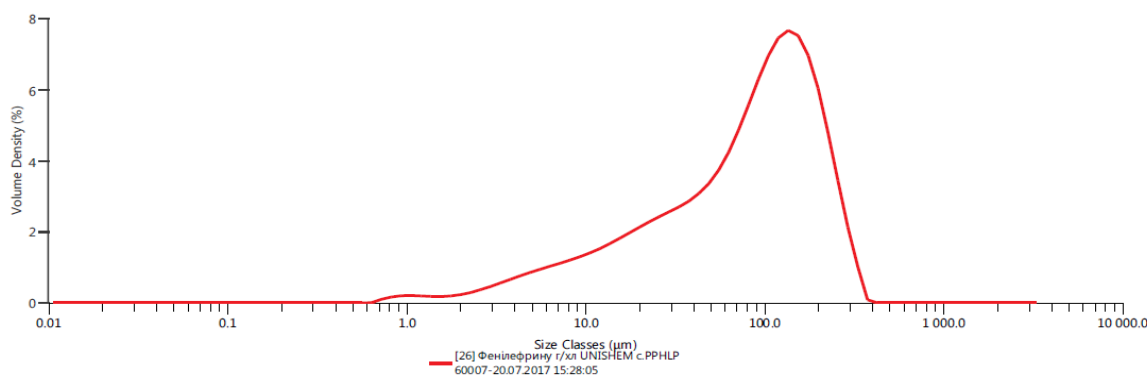


Рис. 2.16 Розподіл розміру часток порошку фенілефрину гідрохлориду

Результати дослідження фармако-технологічних показників порошку фенілефрину гідрохлориду наведені в табл. 2.7.



**Фармако-технологічні показники порошку фенілефрину гідрохлориду**

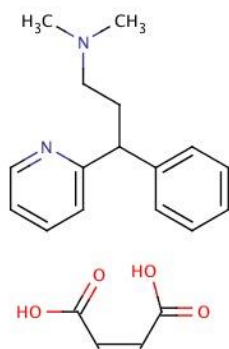
| Назва показника, вимірювання | Значення      |
|------------------------------|---------------|
| Насипна густина, г/мл        | 0,6551±0,0703 |
| Густина після усадки, г/мл   | 0,8758±0,0963 |
| Індекс Карра, %              | 25,19±0,19    |
| Текучість, с/100 г           | 23,7±1,9      |
| Кут відкосу, °               | 41,5±3,8      |

Одержані дані показали, що фенілефрину гідрохлорид має хорошу сипучість. Експериментальні значення фармако-технологічних показників підтверджують можливість отримання саше без застосування додаткових технологічних прийомів.

**Феніраміну малеат**

Хімічна назва: (3RS)-N,N-диметил-3-феніл-3-(піридин-2-іл)пропан-1-аміну(Z)-бутендіоат. Брутто формула:  $C_{16}H_{20}N_2 \cdot C_4H_4O_4$ . Молярна маса: 356,4 г/моль.

Структурна формула феніраміну малеату:



Феніраміну малеат – білий або майже білий кристалічний порошок. Температура плавлення від 106 °С до 109 °С. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний в 96 % спирті, в метанолі та в метиленхлориді. При розчиненні 0,20 г речовини в 20,0 мл води рН розчину буде від 4,5 до 5,5. Зберігають в захищеному від світла місці [229].

Для експериментальних досліджень використовували АФІ виробника Supria Litescience Ltd., Індія.

За розміром часток порошок феніраміну олеату характеризується  $D_{10} = 49,1 \mu\text{м}$ ,  $D_{50} = 188 \mu\text{м}$ ,  $D_{90} = 426 \mu\text{м}$ . На рисунку 2.17 наведено результати вимірювання розмірів частинок порошку феніраміну малеату.

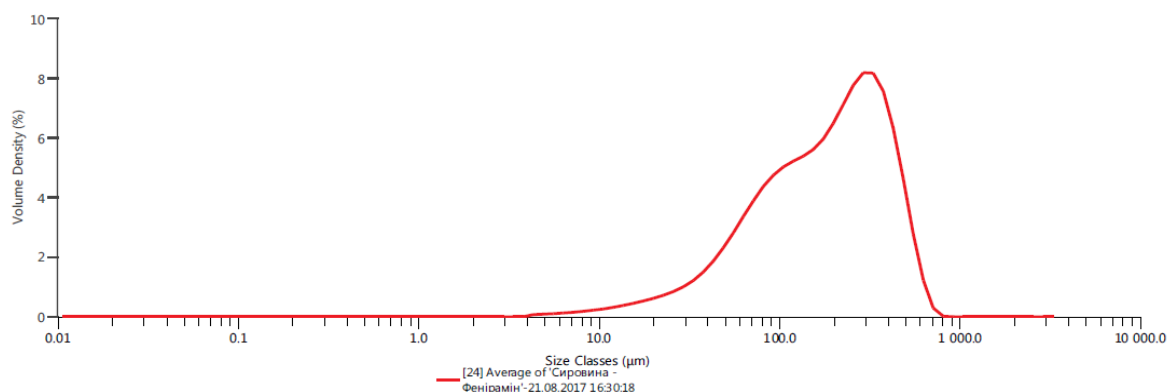


Рис. 2.17 Розподіл розміру часток порошку феніраміну мале ату

Результати дослідження фармако-технологічних показників порошку феніраміну малеату наведені в табл. 2.8.

Одержані дані показали, що феніраміну малеат має хорошу сипучість. Експериментальні значення фармако-технологічних показників підтверджують можливість отримання саше без застосування додаткових технологічних прийомів.

Таблиця 2.8

#### Фармако-технологічні показники порошку феніраміну малеату

| Назва показника, вимірювання | Значення |
|------------------------------|----------|
| Насипна густина, г/мл        | 0,6916   |
| Густина після усадки, г/мл   | 0,9635   |
| Індекс Карра, %              | 28,22    |
| Текучість, с/100 г           | 29,6±3,8 |
| Кут відкосу, °               | 40,9±4,4 |

### 2.3 Характеристика допоміжних речовин

У процесі досліджень і розробки оптимальних складів ТЛФ використовували ДР, що дозволені до медичного застосування і відповідають вимогам чинної нормативної документації [165, 231, 232]. Використані ДР умовно об'єднували в групи, залежно від хімічної природи речовин та їх функціонального впливу на технологічні параметри порошкових мас чи таблеток. Використовували 29 наповнювачів на основі МКЦ, лактози, сорбіту, маніту, сахарози, фруктози,

ксиліту, мальтітолу, крохмалів, неорганічних солей; 11 розпушувачів, 4 ковзних та 8 змащувальних речовин, а також стабілізатор, 4 барвники, 2 підсолоджувачі, 9 ароматизаторів. В якості зв'язуючих речовин вивчали лецитин соняшниковий та ГПМЦ різної в'язкості. Газоутворюючу суміш складали натрію гідрокарбонат, лимонна і яблучна кислоти. Додатково вивчали багатокомпонентні суміші Sorb-Cel. Особливої уваги заслуговують неусіліни на основі алюмосилікату магнію, ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози під торговою назвою Shin-Etsu AQOAT AS-MF. ДР та їх характеристика наведено в додатку Б.

## 2.4 Методи дослідження

Для досягнення поставленої мети і вирішення завдань використовували маркетингові, фармакоекономічні, фармако-технологічні, фізико-хімічні, фізичні, хімічні, фармакологічні та статистичні методи.

### **Методи маркетингового аналізу**

Оцінку кон'юнктури ринку проведено за даними Державного реєстру лікарських засобів України [102] та інших 42 держав світу, враховуючи анатомо-терапевтично-хімічну класифікацію [233]. В роботі були використані загальнонаукові методи: аналізу, синтезу та порівняння.

При розрахунку економічних показників використовували витратну модель ціноутворення. В її основі лежать витрати підприємства на виробництво і реалізацію товару. Ціна розраховується, виходячи із суми постійних і змінних витрат на одиницю продукції й запланованого прибутку з урахуванням нижнього порогу ціни. При опосередкованому збуті ціна продажу кінцевому споживачу збільшується на розмір націнки, яка залежить від особливостей товару (сезонність, мода, новизна), а також еластичності попиту за цінами. Витратний метод не враховує ринкових факторів (характер попиту, рівень платоспроможності попиту, політику конкурентів), а ціна, визначена за таким методом, практично завжди завищена і в конкурентній ситуації має негативні наслідки для продавця. Однак є й позитивні

оцінки цієї моделі: якщо в рамках однієї галузі всі виробники використовують витратний метод ціноутворення, цінова конкуренція мінімальна, а ціни більш реальні й виключають прибуток за рахунок покупців.

Згідно даного методу ціна визначається за формулою:

$$\text{Ц} = \text{С} + \text{П}, \quad (2.1)$$

де Ц – ціна одиниці товару, грн; С – собівартість одиниці товару, грн; П – величина прибутку, яку бажає отримати підприємство від реалізації одиниці товару, грн.

Найпоширенішим метод ціноутворення, що належить до витратної моделі є метод надбавок. Ціну товару визначають додаванням до витрат на його виробництво і збут певної надбавки [234, 235].

### **Фармакоекономічні методи дослідження**

Для встановлення найбільш раціональної схеми лікування використовували методи фармакоекономічного аналізу, а саме: мінімізації витрат, «витрати – ефективність» і «витрати – корисність (утилітарність)».

Метод мінімізації витрат – вид фармакоекономічного аналізу, пов'язаний з вибором препарату чи методу лікування з мінімальними затратами при однаковій терапевтичній ефективності [236].

Метод «витрати-ефективність» передбачає зіставлення вартості та ефективності методів лікування. Одиницею аналізу «витрати-ефективність» є коефіцієнт «витрати-ефективність», який показує витрати на кожну одиницю ефективності. Він обчислюється за формулою [236]:

$$\text{CER} = \text{C} / \text{Ef}, \quad (2.2)$$

де CER – коефіцієнт «витрати-ефективність»;

С – витрати на курс лікування препаратом, грн;

Ef – ефективність лікування препаратом, %.

Фармакоекономічний аналіз «витрати-корисність» дозволяє визначити показник збільшення кількості років життя пацієнта за якістю:

$$\text{CUR} = \text{C} / \text{Ut}, \quad (2.3)$$

де CUR - коефіцієнт «витрати-корисність», Ut – показник корисності [236].

### Фармако-технологічні методи дослідження

При характеристиці якості отриманої ЛФ враховували фармако-технологічні вимоги до порошкових мас. Визначення цих параметрів відповідало загальним статтям Державної Фармакопеї України (ДФУ): насипна густина, густина після ущільнення, індекс Карра, текучість порошків, кут відкосу, розмір часток, втрата в масі при висушуванні [137, 229, 237, 238].

Таблетки отримували на лабораторній таблетній машині типу НТМ-01Е (ТОВ «Адоніс», Україна) і роторному таблетному пресі Korsch XL 100, Німеччина та оцінювали за такими показниками як: пресування, зовнішній вигляд, однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираність, розпадання, розпадання кишково-розчинних таблеток. Для шипучих таблеток додатково визначали час впливання таблеток, прозорість, смак і запах розчину [137, 229, 237, 238].

Насипну густину та густину після усадки визначали шляхом вільного висипання 100 г досліджуваної речовини в градуйований скляний циліндр на приладі для визначення насипної густини SVM 202, фірми Erweka, Німеччина за стандартними методиками (ДФУ видання 2 (1), п. 2.9.34, С. 473 - 476). Проводили 1250 зіскоків циліндра і фіксували відповідні об'єми з точністю до найближчої позначки [237].

Критерієм визначення якості сипучості таблетної маси є індекс Карра, що розраховується за формулою:

$$\text{Індекс Карра} = \frac{\text{густина після усадки} - \text{насипна густина}}{\text{густина після усадки}} \times 100\% \quad (2.4)$$

Отримане значення індексу Карра в межах від 12 до 16 відповідає «хорошій» сипучості, від 18 до 21 - «середній», від 23 до 35 - «поганій» сипучості по даній градації [237, 238, 131].

Текучість визначали за допомогою методу швидкості течії через насадку (ДФУ видання 2 (1), п. 2.9.36, С. 477 - 481) [237] та кута відкосу з допомогою приладу для визначення сипучості порошків GTB, фірми Erweka, Німеччина. Для визначення кута відкосу порошок поміщали у лійку приладу при закритій заслінці. Вмикали прилад і відкривали заслінку. Після повного висипання порошку прилад за

допомогою лазера вимірював кут, що утворився між конусом та площиною поверхні. Результат відображався на екрані приладу і роздруковували.

Мікроскопічне дослідження порошків вивчали за допомогою світлового мікроскопа MICROmed SEO SCAN та фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera з системою виводу зображення на монітор комп'ютера (ДФУ видання 2 (1), п. 2.9.37, С. 481 - 483) [237].

Для визначення розміру часток використовували методи лазерної дифракції та ситового аналізу.

Лазерну дифракцію (ДФУ видання 2 (1), п. 2.9.31, С. 458 - 464) [237] проводили на приладі Mastersizer 3000 фірми Malvern Panalytical Ltd, Німеччина. Метод заснований на аналізі результатів вимірювання інтенсивності світла, розсіяного лазерного променя, що проходить через дисперсний зразок часток. Потім дані аналізуються для розрахунку розміру часток. Традиційно метод дозволяє вимірювати частки в діапазоні від 0,01 мкм до 3,5 мм.

Ситовий аналіз виконували згідно вимогам ДФУ видання 2 (1), п. 2.9.12, С. 422-423 [238] на приладі Retsch AS 200. В роботі використовували набір сит з діаметром отворів 2 мм, 1 мм, 710 мкм, 500 мкм, 355 мкм, 180 мкм, 125 мкм, 90 мкм, 63 мкм і піддон. Прилад з 100 г порошку вмикали на 5 хв при струшуванні з амплітудою 1 кожні 10 с. Порошок, що залишився на кожному ситі зважували і виражали у відсотках.

При визначенні втрати в масі при висушуванні (Європейська Фармакопея, 9 видання, п. 2.2.32, С. 53-54) [238] використовували обладнання фірми Mettler Toledo НВ 43. Досліджувану речовину в кількості 0,5-2,0 г рівномірно поміщають у відтаровану плоскодонну чашку і висушують при температурі від 100 °С до 105 °С до постійної маси. Результат виражають у вагових відсотках.

Пресування характеризує здатність частинок порошку до когезії під тиском з утворенням стійкого міцного спресованого продукту. Для оцінки процесу пресування використовували комплексний показник (за п'ятибальною шкалою), який враховував рівномірність заповнення матриці, здатність підлипати, силу виштовхування.

Зовнішній вигляд таблеток визначали візуально при денному освітленні, розглядаючи їх на білому фоні. Якість поверхні спресованих таблеток оцінювали за зовнішнім виглядом. При розгляданні поверхні таблеток звертали увагу на цілісність, гладкість і блискучість поверхні, рівність країв, блискучість і стан кромки, наявність включень присвоювали таблеткам оцінку по п'ятибальній шкалі.

Визначення однорідності маси таблеток проводили за методикою ДФУ видання 2 (1), п. 2.9.5, С. 409-410. При цьому обчислювали відносне стандартне відхилення у відсотках після зважування окремо кожної з 20 відібраних таблеток [237].

Випробування таблеток на стійкість до роздавлювання проводили згідно за методикою ДФУ видання 2 (1), п. 2.9.8, С. 411-412 на приладі моделі ТВН 450, фірми Erweka, Німеччина. Нормативний показник для таблеток діаметром 12 мм («Комбідерм») – не менше 50 Н, для 8 мм (АСК з аторвастатином) – не менше 25 Н, для 17 мм (шипучі АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти) – не менше 50 Н [237, 137].

При визначенні стираності (ДФУ 2(1), п. 2.9.7, С. 410) використовували прилад для визначення стійкості до стирання таблеток барабанного типу з однією лопаттю TAR 200, фірми Erweka, Німеччина. Таблетки витримали випробування, якщо на їх поверхні не було сколів або тріщин, а втрата в масі не перевищувала 1,0 % [237].

Дослідження на розпадання таблеток проводили згідно з методикою, наведеною в ДФУ 2(1), п. 2.9.1, С. 395 на приладі для визначення розпадання таблеток ZT 33, фірми Erweka, Німеччина. Для розпадання таблеток як середовище використовували воду Р температури  $(37 \pm 2)$  °С. Відмічали час зберігання таблеток твердими у приладі «качаючий кошик» [237].

Розпадання кишковорозчинних таблеток (ДФУ, п. 2.9.1, С. 151, С. 530) випробовували на приладі «качаючий кошик». Як середовище використовували 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої. Температура випробування –  $(37 \pm 2)$  °С. Прилад вмикали на 1 годину і досліджували стан таблеток. Жодна з таблеток не повинна виявляти ознак розпадання. Через 60 хвилин промивали кошик з

досліджуваними таблетками водою і замінювали кислоту фосфатним буферним розчином рН 6,8 і відмічали час розпадання таблетки [137].

Для шипучих таблеток розпадання визначали як час відсутності шипіння навколо будь-яких частинок таблетки в стакані з 200 мл води температури  $(20 \pm 2)$  °C [137].

Додатково секундоміром відмічали час впливання таблеток в хвиликах.

Прозорість, запах і смак розчину оцінювали органолептично по п'ятибальній шкалі.

### **Фізико-хімічні, фізичні та хімічні методи дослідження**

Для ідентифікації та кількісного визначення АФІ, що входять до складу розроблених комбінованих ТЛФ, використано фармакопейні методи з модифікацією відомих методик.

Для контролю якості порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го та 2-го шарів проведено вивчення макро- та мікроелементного складу методом атомно-абсорбційної спектроскопії (ДФУ видання 2 (1), п. 2.2.23) [237].

Для ідентифікації та кількісного визначення суми амінокислот у таблетках «Комбідерм» використано метод спектрофотометрії (ДФУ видання 2 (1), п. 2.2.25) [237].

Визначення якісного складу та кількісного вмісту амінокислот в порошках кріоліофілізованої ксенодерми свині проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). У кількісному аналізі таблеток АСК з аторвастатином, шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти, порошку для орального розчину «Цитрік» використано ВЕРХ. Для визначення продуктів розкладання або взаємодії речовин в розроблених комбінованих ТЛФ встановлено специфічні домішки та їх кількості на момент випуску і в процесі зберігання напівпродуктів та готового препарату. Розроблено умови їх аналізу методом ВЕРХ (ДФУ видання 2 (1), п. 2.2.29) [237].

Рентгеноструктурний аналіз застосовано для встановлення елементного складу речовин у таблетках АСК з аторвастатином.



При визначенні аскорбінової кислоти в порошку для орального розчину «Цитрік» використано титриметричний метод [137].

### **Фармакологічні методи дослідження**

Доклінічні дослідження таблеток «Комбідерм» було проведено на базі ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України». Експерименти виконано на білих нелінійних щурах масою 180-220 г, вирощених у розпліднику віварію. Умови утримування тварин відповідали правилам, які рекомендовані Європейською конвенцією із захисту хребетних тварин, що використовуються для наукових цілей (Страсбург, 1986).

Досліди проводили відповідно до положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та вимог комісії з біоетики ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол № від 10.05.2018).

Гостру токсичність вивчали при внутрішньошлунковому шляху введення. Специфічну фармакологічну активність таблеток «Комбідерм» визначали за противиразковою та цукрознижувальною діями на моделях у щурів.

Дослідження гіпоглікемічних властивостей проводили відповідно до методичних рекомендацій з експериментального вивчення нових гіпоглікемічних засобів [239].

### **Методи математичного планування експерименту та штучних нейронних мереж**

При постановці та проведенні експериментів застосовували методи математико-статистичного планування експерименту (дисперсійний аналіз, функцію бажаності, метод випадкового балансу, регресійний аналіз) [201, 240-242].

Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими методиками з використанням стандартних комп'ютерних програм Excel [243].

На основі експериментальних даних часткових факторних дослідів синтезовано штучні нейронні мережі, навчання яких дозволило визначити показники таблеток, що не були реалізовані [213-225].

## Висновки до розділу 2

1. Запропоновано алгоритм роботи, що включає дев'ять блоків: інформаційний пошук окремих АФІ; преформуляція; розробка складу ЛФ; розробка технології; розробка методів контролю якості; дослідження стабільності; масштабування процесу (трансфер технологій); фармакологічні дослідження та реєстрація. Кожен з них завершується отриманням проміжного продукту, що забезпечує постановку завдань для кожного наступного етапу.

2. Описано технологічний процес виготовлення подрібненого субстрату кріоліофілізованої шкіри свині. Вперше проведено порівняльну оцінку фармако-технологічних властивостей порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 і 2 шарів.

3. Представлено фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості АФІ: АСК, аторвастатину кальцію, парацетамолу, аскорбінової кислоти, фенілефрину гідрохлориду та феніраміну малеату.

4. Наведено характеристику ДР, використаних в роботі.

5. Описано особливості маркетингових, фармакоекономічних, технологічних, фізико-хімічних, фізичних, хімічних, фармакологічних та статистичних методів дослідження.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Тригубчак ОВ, Гурєєва СМ, Юр'єва ОО, Лисенко ОС, Гой АМ. Підходи до створення комбінованих твердих лікарських форм. *Ліки України плюс*. 2018;1(34):20-3 (Особистий внесок – виконання експериментальних досліджень,

формування методологічних підходів до створення комбінованих твердих лікарських форм, підготовка статті до друку).

Матеріали, описані в даному розділі, опубліковані у матеріалах конференцій [243].

### Розділ 3

## МАРКЕТИНГОВІ ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ.

### ОБґРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ОБ'ЄКТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В цьому розділі проведено вибір об'єктів дослідження як приклад різних напрямків стратегії реєстрації комбінованих препаратів: оригінальний, ЛЗ з фіксованою комбінацією АФІ, ЛЗ з добре вивченим медичним застосуванням і генеричний препарат.

Оригінальний препарат вибрано за рахунок унікального природнього поєднання АФІ та незаповненої ніші асортименту для найпоширеніших захворювань. Потенційним противиразковим та цукрознижувальним засобом можуть бути таблетки «Комбідерм» на основі поєднання порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 і 2 шарів.

Підтверджено доцільність одночасного призначення ЛЗ з фіксованою комбінацією АСК з аторвастатином, які часто вводять у схеми лікування ІХС. Відмічено відсутність такого вітчизняного препарату.

Довготривале клінічне застосування АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти дозволило встановити ефективність та безпечність частого одночасного використання для лікування застудних захворювань у формі комбінованих шипучих таблеток.

Відсутність аналогів Терафлю фірми Novartis Consumer Health S.A., Швейцарія (за кількісним складом АФІ) підтверджує доцільність розробки вітчизняного комбінованого генеричного порошку для орального розчину.

3.1 Маркетингові дослідження комбінованих твердих лікарських форм в Україні

Станом на 01.10.2017 в Україні зареєстровано 13030 ЛЗ, з яких 3967 – вітчизняні, 9063 – іноземні [102]. При аналізі фармацевтичного ринку встановлено,

що комбіновані препарати становлять 21 %. Найбільшу частку складають ЛЗ з груп R – Засоби, що впливають на респіраторну систему, B – Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез, G – Засоби, що впливають на сечо-статеву систему і статеві гормони та C – Засоби, що впливають на серцево-судинну систему [233] (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

### Результати аналізу ринку комбінованих ЛЗ в Україні

| АТС-група | Всього | Комбіновані препарати | Відсоток від кількості препаратів у АТС-групі, % | Комбіновані ТЛФ | Частка в групі, % |
|-----------|--------|-----------------------|--------------------------------------------------|-----------------|-------------------|
| A         | 1552   | 359                   | 23,13                                            | 257             | 17,42             |
| B         | 536    | 152                   | 28,36                                            | 23              | 1,56              |
| C         | 1756   | 466                   | 26,54                                            | 411             | 27,86             |
| D         | 663    | 148                   | 22,32                                            | 10              | 0,68              |
| G         | 560    | 150                   | 26,79                                            | 120             | 8,14              |
| H         | 145    | 7                     | 4,83                                             | 4               | 0,27              |
| J         | 1445   | 251                   | 17,37                                            | 192             | 13,02             |
| L         | 750    | 13                    | 1,73                                             | 6               | 0,41              |
| M         | 706    | 109                   | 15,44                                            | 43              | 2,92              |
| N         | 1630   | 306                   | 18,77                                            | 253             | 17,15             |
| P         | 65     | 3                     | 4,62                                             | 1               | 0,07              |
| R         | 991    | 300                   | 30,27                                            | 146             | 9,90              |
| S         | 250    | 60                    | 24,00                                            | 3               | 0,20              |
| V         | 129    | 31                    | 24,03                                            | 6               | 0,41              |
| сума      | 11178  | 2355                  | 21,07                                            | 1475            | 100               |

З таблиці видно, що найбільшу частку в групі складають засоби, що впливають на серцево-судинну систему (C), за рахунок переважно різноманітних комбінацій гіпотензивних препаратів, до складу яких входять діуретики (гідрохлортіазид, індапамід), бета-адреноблокатори (бісопролол, небіволлол, атенолол, метопролол), блокатори кальцієвих каналів (амлодипін, ніфедипін, лерканідипін), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (каптоприл, еналаприл, лізиноприл, периндоприл, раміприл, квінаприл), антагоністи рецепторів ангіотензину II (лозартан, валсартан, ірбесартан, кандесартан, телмісартан, олмесартан, азилсартан), та гіпохолестеринемічних засобів (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) [244-248]. Зустрічається потрійна комбінація раміприлу 10 мг / 5 мг / 2,5 мг з аторвастатином 20 мг і АСК в низькій дозі 100 мг (ТРИНОМІЯ, капсули тверді фірми Ferrer Internacional, S.A., Іспанія).

В групі А – засоби, що впливають на ШКТ і метаболізм, – найчастіше зустрічається поєднання метформіну з іншими гіпоглікемічними засобами та полівітамінами. Додатково група А комбінованих ТЛФ наповнена антацидами (магнію чи кальцію карбонату і алюмінію гідроксиду); препаратами омепразолу; симетикону; анальгетичними та антиспастичними засобами (метамізолу натрію, парацетамолу, дротаверину); електролітами (натрію сульфату, натрію хлориду, калію хлориду, натрію гідрокарбонату, натрію цитрату); ентеросорбентами на основі макроголу; пробіотиками; ферментними препаратами (ліпаза, панкреаза, амілаза); а також рослинними компонентами. На ринку відсутні препарати і дієтичні добавки на основі амінокислот, що є аналогами кріоліофілізованої ксенодерми свині [249, 250].

Група N – засоби, що діють на нервову систему – включає різноманітні комбінації анальгетиків на основі метамізолу натрію та нестероїдних протизапальних препаратів, таких як парацетамол, АСК, напроксен, диклофенак, ібупрофен; а також психотропних препаратів з димедролом, фенобарбіталом, кофеїном, кодеїном, хлорамфеніколом, фенілефріном/псевдоефедріном. Найчастішою комбінацією є парацетамолу, фенілефрину гідрохлориду, феніраміну малеату, кислоти аскорбінової у пакетиках саше. Зареєстровано також поєднання леводопи з бенсеразидом чи карбідопою і ентакапоном; пірацетаму з цинаризином; заспокійливі рослинні суміші.

Протимікробні засоби для системного застосування (J) включають різноманітні комбінації антибіотиків, зокрема ампіциліну, піперациліну, сульбактаму, цефтриаксону, цефепіму, цефоперазону, іміпенему, сульфаметоксазолу і триметоприму, цефтазидиму, ципрофлоксацину, офлоксацину; аміносаліцилату з ізоніазидом, рифампіцином, піразинамідом, етамбутолом (протитуберкульозні); ламівудину та зидовудину / абікавіру / невірапіну, емтрицитабіну та тенофовіру дизопроксилу, лопінавіру та ритонавіру, ледіпасвіру та софосбувіру (протівірусні).

Більшість комбінованих ЛЗ випускаються у ТЛФ. Комбіновані ТЛФ становлять 62,63 % від усіх комбінованих препаратів. Аналіз ТЛФ дозволив отримати їх діаграму розподілу, зображену на рис. 3.1.

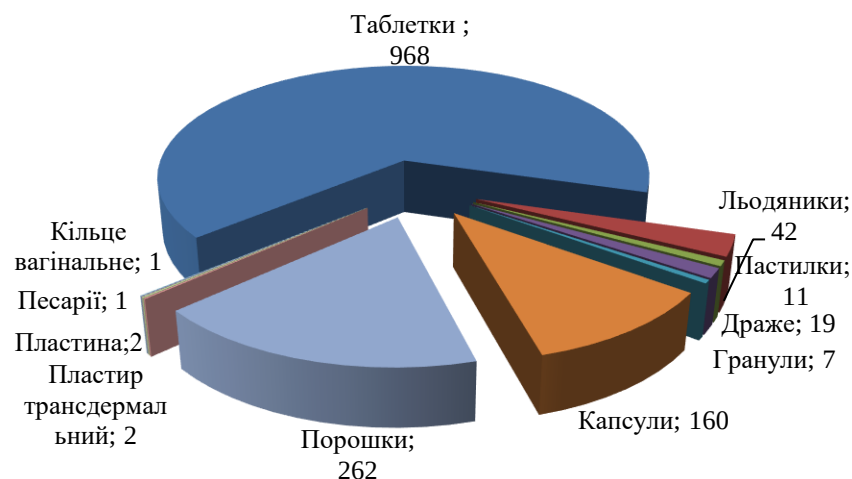


Рис. 3.1 Розподіл ТЛФ серед комбінованих препаратів

Як видно з рисунку, більшість комбінованих ТЛФ представлено у формі таблеток (65,63 %). Це пов'язано з рядом переваг таблеток. Вони дозволяють точно дозувати лікарські речовини і маскувати неприємні органолептичні характеристики (смак, запах, забарвлюючу здатність тощо). При використанні цієї ЛФ досягається локалізація дії АФІ шляхом нанесення оболонки спеціального складу, розчинних в кислому або лужному середовищі. Таблетки можуть забезпечити пролонгування дії лікарської речовини; регулювати послідовне вивільнення деяких лікарських речовин протягом визначеного проміжку часу [251].

Детальний розподіл комбінованих таблеток за ЛФ наведено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

### Розподіл комбінованих таблеток за ЛФ

| Лікарська форма                                            | Кількість | %     |
|------------------------------------------------------------|-----------|-------|
| Таблетки, вкриті плівковою оболонкою                       | 523       | 54,03 |
| Таблетки без оболонки                                      | 321       | 33,16 |
| Таблетки жувальні                                          | 34        | 3,51  |
| Таблетки для розсмоктування                                | 24        | 2,48  |
| Шипучі таблетки                                            | 17        | 1,76  |
| Таблетки вагінальні                                        | 13        | 1,34  |
| Комбінований набір (табл. шлунковорозчинні + таблетки в/о) | 9         | 0,93  |
| Таблетки сублінгвальні                                     | 7         | 0,72  |
| Таблетки з модифікованим вивільненням                      | 6         | 0,62  |
| Таблетки, що диспергуються                                 | 6         | 0,62  |
| Таблетки пролонгованої дії                                 | 3         | 0,31  |
| Каплети, вкриті оболонкою                                  | 2         | 0,21  |
| Таблетки кишковорозчинні                                   | 1         | 0,10  |
| Таблетки розчинні                                          | 1         | 0,10  |
| Таблетки, вкриті цукровою оболонкою                        | 1         | 0,10  |
| Всього                                                     | 968       | 100   |

Результати аналізу демонструють, що серед комбінованих таблеток більшість препаратів представлені у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Друге місце серед комбінованих ТЛФ за кількістю препаратів займають порошки, що становлять 17,76 %. Їх детальний розподіл показано у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

### Розподіл комбінованих порошків за ЛФ

| Лікарська форма                          | Кількість | %     |
|------------------------------------------|-----------|-------|
| Порошок для орального розчину/суспензії  | 97        | 37,02 |
| Порошок для розчину для ін'єкцій/інфузій | 91        | 34,73 |
| Збір                                     | 38        | 14,50 |
| Порошок для інгаляцій                    | 19        | 7,25  |
| Порошок ліофілізований                   | 10        | 3,82  |
| Порошки для зовнішнього використання     | 5         | 1,91  |
| Порошок дозований                        | 1         | 0,38  |
| Порошок для інтраназального застосування | 1         | 0,38  |
| Всього                                   | 262       | 100   |

Проведені дослідження свідчать, що порошки найзручніше використовувати для орального розчину/суспензії чи для приготування розчину для ін'єкцій/інфузій.

Серед комбінованих препаратів у ТЛФ значну кількість (10,85 %) становлять капсули. Крім традиційних капсул (150 препаратів) на ринку є 8 комбінованих ЛЗ у формі м'яких капсул. Зустрічаються також поодинокі вагінальні та ректальні капсули.

Інші комбіновані ЛЗ характеризуються малочисельними групами.

При виборі ЛФ для комбінованих препаратів слід звертати увагу на шлях і місце введення, особливості всмоктування АФІ, одноразову дозу, період повторних доз, тривалість лікування та споживчі характеристики готового продукту [252].

## 3.2 Оцінка медичного забезпечення хворих цукровим діабетом

З метою розширення арсеналу комбінованих препаратів було проведено маркетинговий аналіз асортименту антидіабетичних ЛЗ, представлених на фармацевтичному ринку України.



Відповідно до міжнародної АТС-класифікації антидіабетичні ЛП належать до групи А «Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм» та становлять підгрупу А10 «Антидіабетичні препарати» [253]. За даними «Державного реєстру ЛЗ України» [102] встановлено, що серед 12745 препаратів, зареєстрованих в Україні, антидіабетичні ЛЗ нараховують 206 торгових назв (без врахування кількості в упаковці). До цієї групи відноситься 49 препаратів на основі інсулінів і аналогів для ін'єкцій та 157 пероральних гіпоглікемічних ЛЗ.

Для лікування ЦД на фармацевтичному ринку України зареєстровано лише одиничні представники кожної АТС-групи. Слід відмітити, що за тривалістю дії інсуліни розділено нерівномірно: 16 препаратів короткої дії, 14 ЛЗ середньої тривалості дії, проте лише 4 представники інсулінів тривалої дії [253]. Також на ринку представлено 15 комбінацій інсулінів короткої і середньої тривалості дії для ін'єкцій. Переважаюча більшість усіх груп інсулінів презентується інсуліном людським. Групи інсулінів короткої і середньої тривалості дії характеризується поодинокими представниками свинячого інсуліну (Монодар®), інсуліну ліспро (Хумалог®) та інсуліну аспарагін (Новорапід® Флекспен®). Інсуліни і аналоги для ін'єкцій тривалої дії представлено 3 ЛЗ на основі інсуліну гларгін і 1 – інсуліном детемір (Левемир® Флекспен®).

Пероральні гіпоглікемічні препарати характеризуються насиченістю в межах підгруп. На українському фармацевтичному ринку бігуаніди представлено 38 ЛЗ на основі метформіну. Асортимент похідних сечовини найширше демонструють препаратами гліметіриду, що нараховує 50 найменувань. Досить широкий вибір ЛЗ на основі гліклазиду (16 позицій). Сульфонаміди представлені 5 препаратами глібенкламиду і 1 – гліквідону (Глюренорм®). Часто зустрічаються комбінації пероральних гіпоглікемічних препаратів [254]: метформін та сульфонаміди (12 ЛЗ), метформін з ситагліптином (Янумет™) і метформін з вільдагліптином (Гальвусмет®). Тіазолідиндіони представлено 10 препаратами на основі піоглітазону. Серед інгібіторів дипептидил пептидази-4 (dpp-4) [255] тричі зустрічається ситагліптин (Янувія™), 1 раз вільдагліптин (Гальвус®) та двічі саксагліптин (Онліза). До інших гіпоглікемічних препаратів за виключенням

інсулінів відноситься ЛЗ гуарової камеді (Гуарем), 2 репаглінід (Новонорм®) і ліраглутид (Віктоза®). Для лікування ЦД також використовують препарати інгібіторів альдозоредуктази (ізодибут під торговою назвою Ізодибут®) та інші засоби, що включають 8 фітопрепаратів (на основі плодів розторопші плямистої, стулок плодів квасолі, пагонів чорниці звичайної чи суміші подрібненої лікарської рослинної сировини).

Результати вивчення асортиментної структури антидіабетичних ЛЗ свідчать про те, що 68% препаратів імпортується з 21 країни світу. Географія країн-виробників досить широка і включає країни Євразійського та Південно-Американського континентів (рис. 3.2). Лідируючі позиції займає Індія, яка постачає на територію України 35 препаратів аналізованої групи. Широкий асортимент антидіабетичних ЛЗ представлено з Німеччини (16 торгових назв), Польщі (16 найменувань), Франції (14), Данії (10) та Італії (8).

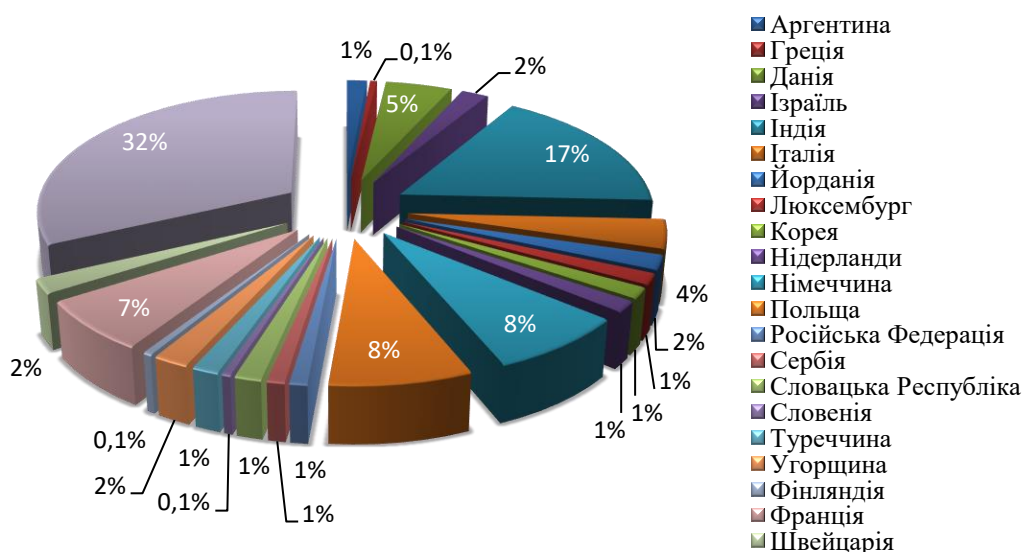


Рис. 3.2 Діаграма співвідношення антидіабетичних ЛЗ залежно від країни-виробника

Дані аналізу рисунку свідчать про те, що частка українських виробників для антидіабетичних препаратів становить 32 %. Проте більшість підгруп антидіабетичних препаратів не мають вітчизняних аналогів. Асортимент вітчизняних ЛЗ для лікування ЦД формують 12 фірм-виробників.

Слід підкреслити, що у переліку зареєстрованих препаратів для лікування ЦД розподіл між країнами-виробниками відрізняється всередині групи. Так, інсуліни та

аналоги для ін'єкцій, що становлять 59,18 % асортименту досліджуваної групи, виготовляються в Данії, Франції, Німеччині, Індії, Російській Федерації та в Україні. Відсутні вітчизняні аналоги у групах препаратів, що містять інсулін лізпро, інсулін аспарагін, інсулін гларгін, інсулін детемір.

Пероральні гіпоглікемічні препарати на український ринок в основному постачаються з-за кордону. Найбільшу частку імпорتنих ЛЗ для лікування ЦД 2 типу складає Індія, що пропонує 32 препарати. Значна кількість препаратів пропонується кількома фірмами з різних країн світу, переважно з Європейського регіону, для якого характерний високий рівень розвитку фармацевтичної індустрії. Польща займає 8,28 % сегменту ринку пероральних гіпоглікемічних ЛЗ, Німеччина – 6,37 %, Італія та Франція – по 5,10 %, Швейцарія та Угорщина – по 2,55 %. Виробництво препаратів на основі глімепіриду (Гліанов®) здійснює йорданська фірма «Аль-Хікма Фармасьютикалз». Препарати метформіну гідрохлориду в Україну ввозяться виробником з Ізраїлю «Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд». По 3 найменування ЛЗ імпортується з Аргентини, Люксембургу, Кореї, Нідерландів, Словацької Республіки, Туреччини. «Галеніка а.д.» постачає 2 препарати з Сербії. В Україну пероральні гіпоглікемічні препарати ввозять з Греції, Данії, Словенії, Фінляндії.

Поряд з високоефективними препаратами пацієнти позбавлені можливості приймати інші препарати, оскільки існує монополія деяких препаратів імпортного виробництва. Вітчизняні виробники пропонують лише генеричні заміни деяких діючих речовин. Українські підприємства виготовляють 46 препаратів на основі метформіну гідрохлориду, глібенкламід, гліклазиду, глімепіриду, комбінацію метформіну гідрохлориду і глібенкламід, піоглітазону, ізодибуту та лікарської рослинної сировини. Групи ізодибуту та інших ЛЗ формують виключно вітчизняні виробники. До вітчизняних підприємств, які виробляють ЛП цих груп відносяться: ПАТ «Фармак», ТОВ «Кусум Фарм», ПрАТ «Технолог», ТОВ «Фармекс Груп», ТОВ «Фарма Старт», ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», ПрАТ «По виробництву інсулінів «Індар», ПАТ «Луганський хіміко-фармацевтичний завод», ПрАТ «Ліктрави», ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», ВАТ «Лубнифарм».

На фармацевтичному ринку України представлені антидіабетичні препарати пропонуються в різних ЛФ, зокрема: таблетки, гранули, порошки, розчини та суспензії для ін'єкцій. Таблетована форма представлена простими таблетками, таблетками, вкритими оболонкою, таблетками пролонгованої дії і таблетками з модифікованим вивільненням. Усі препарати досліджуваної групи випускаються у формі розчинів чи суспензій. Результати аналізу асортименту ЛЗ, представлених на рис. 3.3, вказують на розподіл препаратів за ЛФ та шляхом введення з урахуванням кількості пропозицій цієї форми на ринку.

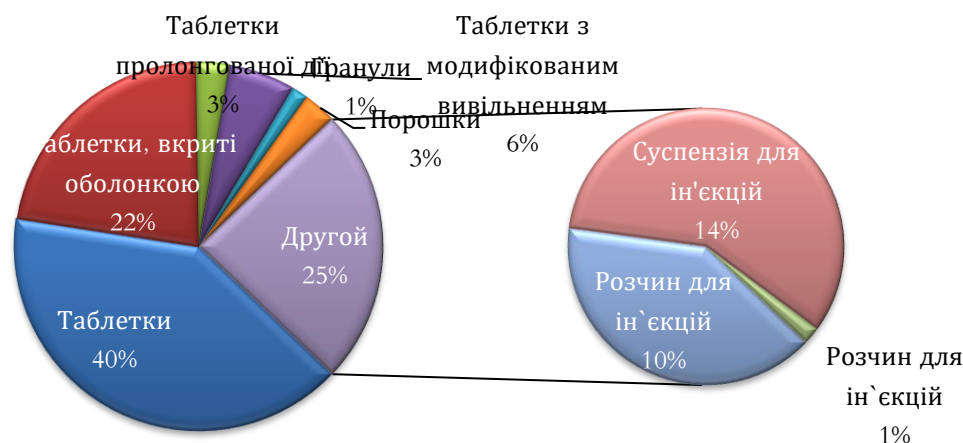


Рис. 3.3 Пропозиції ЛФ антидіабетичних препаратів на фармацевтичному ринку України

Препарати групи інсулінів та аналогів для ін'єкцій випускаються в двох ЛФ. 59,18 % асортименту представлено у вигляді суспензії для ін'єкцій, 40,82 % – у формі розчину для ін'єкцій. Суспензії для ін'єкцій розфасовано у флакони (17 позицій), картриджі у картонній упаковці (20), картриджі, вкладені в багатодозові одноразові шприц-ручки (7). З числа розчинів для ін'єкцій пропонується 16 препаратів інсулінів короткої дії та 4 тривалої дії. Більшість ЛЗ випускається одночасно у декількох формах упаковки: у флаконах – 9 торгових найменувань, в картриджах – 10, картриджах, герметично вмонтованих в одноразові шприц-ручки – 5, шприц-ручки – 3.

Серед зареєстрованих пероральних гіпоглікемічних препаратів у кількісному співвідношенні переважають ТЛФ: таблетки складають 93,63 %, гранули – 1,91 %, порошки – 3,82 %, в той час як рідкі становлять лише 0,64 %. Це пояснюється

зручністю застосування та точністю дозування таблеток. На теперішній час відзначається чітка тенденція до підвищення ефективності фармакотерапії при лікуванні ЦД 2 типу. Пропозиції таблетованих гіпоглікемічних засобів розділені між таблетками (83 препарати), таблетками, вкритими оболонкою (46), таблетками пролонгованої дії (6) й таблетками з модифікованим вивільненням. 12 найменувань на основі гліклазиду випускаються у формі таблеток з модифікованим вивільненням діючої речовини.

У формі порошку пропонується 6 ЛЗ на основі лікарської рослинної сировини, включаючи стулки плодів квасолі, плоди чорниці та 4 збори. Гранули представлені 3 торговими назвами. Гуарем випускається у гранулах по 5 г у пакетах та по 500 г у контейнерах з мірною ложкою. Гранули, одержані з плодів розторопші плямистої, випускаються під торговими марками Сілісем® і Гіпоглісіл®. Вони розфасовані у пакетах однодозових, однодозових спарених та у баночках з мірною ложечкою. Поряд з тим, гіпоглікемічні засоби випускаються у формі розчину для ін'єкцій. Так, Віктоза® пропонується у картриджах, вкладених у попередньо заповнену багатодозову одноразову шприц-ручку, а також заповнені шприц-ручки в картонній коробці.

Таким чином, проведені дослідження показали, що ринок антидіабетичних ЛЗ характеризується неоднорідністю асортиментних груп, високою концентрацією і монополізацією виробництва, низькою конкуренцією та незначною долею випуску препаратів, яка припадає на вітчизняних виробників [256].

На підставі середньозважених роздрібних вартостей пероральних цукрознижувальних засобів в Україні провели порівняльний аналіз витрат на лікування препаратами на основі метформіну, глібенкламід, гліквідону, гліклазиду, глімепіриду, піоглітазону, ситагліптину, саксагліптину, репаглініду, лираглутиду, інших засобів та встановили, що найменш витратними є ЛЗ на рослинній основі.

Відповідно до загальноприйнятих міжнародних клінічних рекомендацій, першим кроком медикаментозної терапії є застосування метформіну. За оцінками лікарів ендокринологів в Україні найбільш ефективним і економічно вигідним є препарат глібенкламід, а для хворих що мають ниркову недостатність гліуренорм.

Найбільш ефективним і економічно вигідним за оцінкою лікарів ендокринологів в Україні, які покращують якість життя і попереджають ускладнення ЦД – глібенкламід, гліпізид, гліквідон, метформін.

За фармакоекономічними показниками для пероральних гіпоглікемічних препаратів ранжований ряд переваг має наступний вигляд: глібенкламід > гліпізид > хлорпропамід > гліклазид > толбутамід.

Враховуючи проведені дослідження, сучасний фармацевтичний ринок України потребує розширення за рахунок нових груп ЛЗ, раціонального використання пероральних цукрознижувальних засобів згідно вимог Міжнародної Діабетичної Федерації [257, 258].

Проведений аналіз сегменту ринку медичної техніки і виробів медичного призначення в Україні дозволив узагальнити картину медичного забезпечення хворих ЦД. Результати дослідження доводять, що зараз в Україні є такі ж можливості контролювати рівень цукрів у біологічних рідинах, як у європейських країнах. Тому, використовуючи сучасні методи діагностики і лікування, люди з ЦД можуть жити стільки ж, як і ті, у кого немає діабету [259].

Оскільки вітчизняна фармація розвивається переважно за рахунок створення переважно генеричних препаратів, з метою підвищення розвитку фармацевтичної промисловості в Україні слід розширити напрямки розробки вітчизняних ЛЗ [260].

### 3.3 Аналіз пропозицій та попиту на комбіновані лікарські засоби ацетилсаліцилової кислоти в Україні

На фармацевтичному ринку України зареєстровано 71 ЛЗ на основі АСК, серед яких 52 % комбіновані [102]. Препарати на основі АСК відносяться до трьох фармакотерапевтичних груп: антитромботичні засоби (B01), анальгетики (N02), протизапальні та протиревматичні засоби (M01) [233]. При аналізі досліджуваного сегменту ринку України встановлено, що найчастіше зустрічаються комбінації АСК з парацетамолом і кофеїном (45,9 %), магнію гідроксидом (18,9 %), бісопрололом (10,8 %), кислотою аскорбіновою (8,1 %), клопідогрелем (5,4 %). Присутні також

поодинокі препарати АСК з дипіридамолом – АГРЕНОКС®; кислотою амінооцтовою – АЛЬКА-ПРИМ®; кислотою лимонною безводною, натрію гідрокарбонатом – АЛКА-ЗЕЛЬТЦЕР®; фенілефрин бідартратом та хлорфеніраміном малеатом – АСПІРИН® КОМПЛЕКС. Такі тенденції розвитку фармацевтичного сектору України приводять до розширення показів до застосування та підвищення фармакологічної активності ЛЗ. Діаграма співвідношення препаратів АСК з іншими діючими речовинами на ринку України наведена на рисунку 3.4.

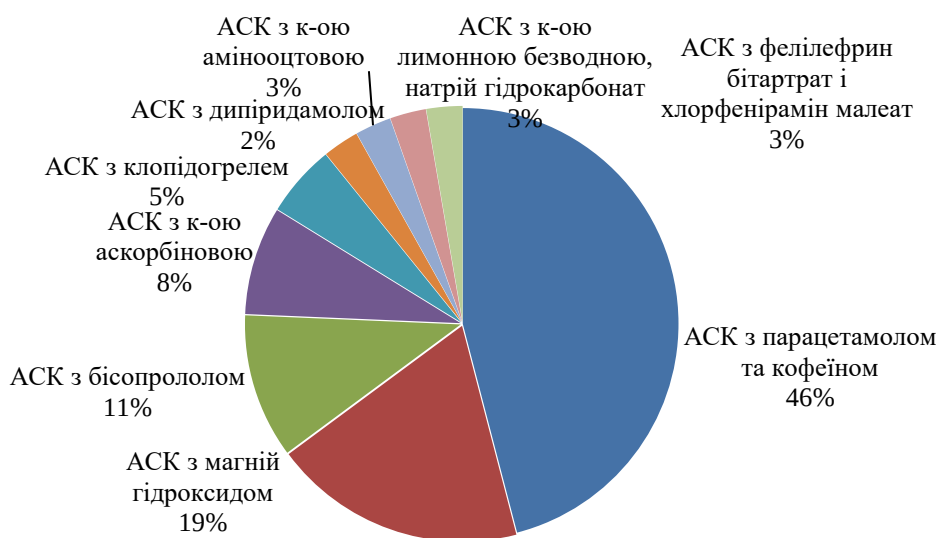


Рис. 3.4 Діаграма співвідношення препаратів АСК з іншими діючими речовинами на ринку України

ЛЗ дослідної групи випускаються переважно у формі таблеток (73 %), причому 9 препаратів покриті плівковою оболонкою, а 5 – шипучі таблетки. 24 % комбінованих ЛЗ на основі АСК мають форму капсул. Ексклюзивною ЛФ в даній групі є порошок шипучий для орального розчину, що представляє АСПІРИН® КОМПЛЕКС.

Переважає більшість (56,76 %) комбінованих препаратів АСК, що зареєстровані на фармацевтичному ринку, виготовляється в Україні.

Серед вітчизняних виробників домінуючі позиції посідають ТОВ «Фарма Старт» за рахунок пропозиції 6 ЛЗ і ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» – 4 препарати аналізованої групи. ПАТ «Фітофарм», ПАТ «Київський вітамінний завод» та ПАТ «Лубнифарм» пропонують на ринок по 2 ЛЗ. ПАТ «Хімфармзавод «Червона

зірка», ПАТ «Фармак», ПАТ «Монфарм», ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», ПАТ «Київмедпрепарат» виготовляють по 1 комбінованому препарату на основі АСК.

Лідерами серед імпортерів є Польща (13,5 %), яка представлена фармацевтичною фірмою «ПОЛЬФАРМА» С.А., та Німеччиною, що займає 10,8 % і розділена між компаніями Байєр Біттерфельд ГмбХ (2 препарати), Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, мібе ГмбХ Арцнайміттель – по 1 пропозиції. Частка імпортих ЛЗ Франції (Брістол-Майєрс Сквибб, Санофі Вінтроп Індастріа) та Індії (Акумс Драгс & Фармасьютікалс ЛТД, Мепро Фармасьютікалз Пвт. Лтд.) становить по 5,4 %, а Іспанія (Керн Фарма С.Л.), США (Новартіс Консьюмер Хелс, Інк.) й Естонія (ТОВ «Віталє-ХД») постачають 1 препарату [261].

Для збору інформації доцільності використання препаратів АСК в комбінації з іншими речовинами склали анкету, наведену в додатку В.

З метою визначення попиту на комбіновані ЛЗ АСК проводили анкетування провізорів аптек Тернопільської, Хмельницької та Київської областей. Провізори відповіли на 12 запитань анкети і після ознайомлення з переліком ЛЗ, які використовуються в медичній практиці, упорядкували їх в порядку зменшення попиту хворих. Допускалося декільком препаратам присвоювати один і той же ранг. Можна було доповнювати перелік препаратів, якщо він, на думку респондента, був неповним. Якщо з наведених ЛЗ провізори не використовували в практиці, просили напроти цього препарату поставити знак «—» [201].

В результаті опрацювання анкет встановлено, що в 97,5 % опитаних аптек таблетки АСК користується попитом. Найчастіше аптеки в місяць замовляють таблетки АСК в обсязі 50 і більше упаковок - 62,5 %. Для здійснення реалізації в 37,5 % аналізованих аптеках замовляють таблетки АСК більше 20 упаковок щомісяця. Люди похилого віку в 3 рази частіше купують препарати з АСК у порівнянні з дорослими. Покупка таблеток АСК завжди здійснюється без рецепта лікаря.

Комбіновані таблетки АСК також користується попитом серед споживачів, проте 12,5 % опитаних відмічають меншу його інтенсивність. У 75 % опитаних



аптек за місяць продається більше 10-15 комбінованих препаратів АСК, 12,5 % – 5 упаковок і 12,5 % – менше 5 упаковок. 36 кваліфікованих спеціалістів (90 % респондентів) вважають доцільним комбінувати АСК з іншими речовинами (вітаміном С, кофеїном, парацетамолом, магнію гідроксидом).

При рекомендації хворому ліків 62,5 % провізорів враховує важкість захворювання, 25 % – країну виробника, а 12,5 % – ціну препарату. 95 % респондентів вважають, що варто приймати АСК для профілактики інфаркту, 2 провізори відмічають лише інколи таку необхідність. При виборі препаратів АСК за країнами-виробниками 55 % опитаних надають перевагу Німеччині, інші 45 % – Польщі. Про можливу ульцерогенну дію комбінованих препаратів АСК повідомляють хворому всі респонденти, причому 87,5 % зазвичай надають вичерпну відповідь, а 12,5 % не уточнюють цю інформацію.

Комбінації, до складу яких входить АСК, що користуються найбільшим попитом визначали за допомогою методу апріорного ранжування. Результати анкетного опитування наведено в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

**Препарати АСК та їх комбінації, що користуються найбільшим попитом  
(за даними анкетування)**

| Назва препарату (склад діючих речовин)                                                          | Ранг (кількість респондентів) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| АСК / монопрепарат (АСК 500 мг)                                                                 | 1 місце (35)                  |
| Цитрамон (АСК 240 мг + парацетамол 180 мг + кофеїн 30 мг)                                       | 2 місце (33)                  |
| Аскофен (АСК 300 мг + парацетамол 100 мг + кофеїн 50 мг)                                        | 3 місце (30)                  |
| Кардіомагніл (АСК + магнію гідроксид)                                                           | 4 місце (29)                  |
| Копацил (АСК 300 мг + парацетамол 100 мг + кофеїн 50 мг)                                        | 5 місце (27)                  |
| Упсарин Упса з вітаміном С (АСК + аскорбінова кислота)                                          | 6 місце (25)                  |
| Алька – Прим (АСК + амінооцтова кислота)                                                        | 8 місце (22)                  |
| Алька-Зельцер (АСК + лимонна кислота + натрію гідрокарбонат)                                    | 7 місце (24)                  |
| Антигрипін (АСК + аскорбінова кислота + рутин + натрію метамізол + димедрол + кальцію глюконат) | 9 місце (20)                  |
| Кординорм плюс (АСК + бісопрололу фумарат)                                                      | 10 місце (19)                 |
| Агренокс (АСК + дипіридамо́л)                                                                   | 11 місце (17)                 |

На основі даних таблиці можна сказати, що найбільшим попитом користуються таблетки АСК по 500 мг; Цитрамон (АСК 240 мг + парацетамол 180 мг + кофеїн 30 мг) та Аскофен (АСК 300 мг + парацетамол 100 мг + кофеїн 50 мг).

Таке співвідношення попиту та пропозиції комбінованих ЛЗ АСК вимагає обґрунтованого вибору раціонального препарату для фармакотерапії.

Проведені фармакоекономічні дослідження комбінованих ЛП АСК дозволяють обґрунтувати раціональність застосування комбінованих препаратів АСК з аскорбіною кислотою, парацетамолом і кофеїном, дипіридамолом, бісопрололом [262].

На підставі аналізу 9 видань Державних формулярів ЛЗ України (2009-2017 рр.) [263] встановили, що комбіновані препарати АСК доцільно використовувати з кислотою аскорбіною, дипіридамолом чи магнію гідроксидом. Досліджувані ЛЗ відносяться переважно до групи II, що вміщує лише деякі препарати, зареєстровані в Україні, які повторюються з року в рік. Це свідчить про врахування достовірних даних доказової медицини щодо їх застосування при складанні Державного формуляру ЛЗ України.

#### 3.4 Характеристика комбінованих препаратів ацетилсаліцилової кислоти за кордоном

В ході роботи проаналізували ринок комбінованих ЛЗ АСК 28 країн Євросоюзу, Ліхтенштейну, Норвегії, Швейцарії, Білорусії, Російської Федерації, Казахстану, Єгипту, Марокко, Сирії, Індії, Австралії, Канади, США та інших країн африканського континенту [264]. Розподіл аналізованих препаратів наведено на рисунку 3.5.

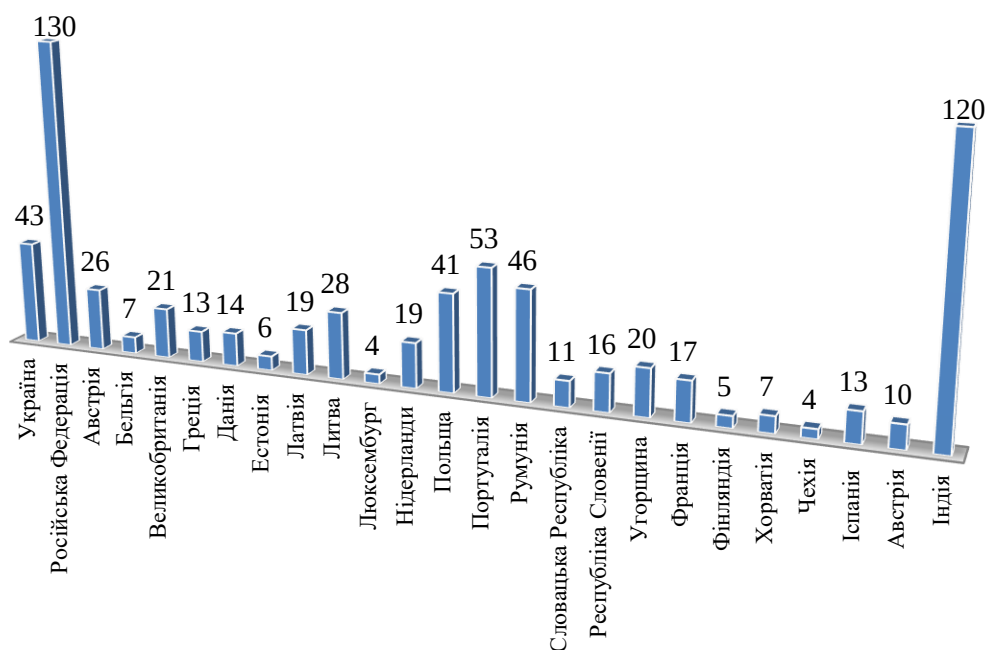


Рис. 3.5 Співвідношення комбінованих препаратів АСК в аналізованих країнах

Аналіз асортименту комбінованих препаратів дозволив встановити, що АСК також комбінують з правастатином (Pravadual – Португалія, Франція), розувастатином (Rozucor ASP, Unistar – Індія), аторвастатином (A Vin AS, Aspivas, Atchol ASP, Atofast-AS, Aztor-ASP, CV Pill, Duocad, Lipicure AS, Liponorm-ASP, Lower A, Mactor ASP, Modlip ASP, Tonact ASP – Індія), аторвастатином і клопідогрелем (Lipikind Plus, Noklot CV, Stagrel-AV – Індія), аторвастатином і раміприлом (Trinomia – Іспанія, RIL – АА, Avopril AS – Індія), аторвастатином, метопрололом і раміприлом (Zycad 4 – Індія), гідрохлортіазидом, атенололом, раміприлом і симвастатином (Polysar – Індія), езомепразолом (Аханум – Іспанія, Латвія, Португалія, Румунія, Словенія, Угорщина, Onnuu – Італія), метоклопрамідом (Migraмах – Великобританія, Migpriv – Італія, Угорщина, Франція), кодеїну фосфатом (Boots Aspirin and Codeine Tablets BP, Dispersible Co-codaprin Tablets BP – Великобританія, Codis® - Великобританія, Австралія, Kodimagnyl "DAK" – Данія, Ascodan® – Польща, Disprin Forte® – Австралія), кодеїну фосфатом і магнію гідроксидом (Kodimagnyl Ikke-stoppende "DAK" – Данія), кодеїном і парацетамолом (Casfen, Gridor, Veganine – Португалія, Novacetol ср – Франція, Codopyrin – Індія), кодеїном і кофеїном (Cofena, Dolviran – Португалія, Alnagon NEO – Словацька республіка, Sedaspir ср – Франція), кодеїном, кофеїном і парацетамолом (Casfen,

Gripirinal – Португалія), парацетамолом і аскорбіновою кислотою (Afebryl – Бельгія, Португалія, Isofebril vitamine C – Франція, Grippal+C, Ratiopharm – Німеччина, Neo-Nisidina C – Італія), Thomapyrin mit Ascorbinsäure (Австрія, Болгарія), кофеїном, кофеїном і аскорбіновою кислотою (Antigrippine – Португалія), кофеїном і тіаміном (Vicalmon – Португалія), кальцію лактат глюконатом (Ascalcin® – Польща), аскорбіновою кислотою і кальцію лактат глюконатом (Polopiryna C Plus, Ascalcin® Plus – Польща), борною кислотою і пероксидом цинку (Cremoldermina (Nго Gorduroso) – Португалія), саліциловою кислотою, камфорою, ментолом і амонію саліцилатам (Radian B Pain Relief Spray – Великобританія, Topical Products for Joint and Muscular Pain – Мальта), алюмінію гідроксидом і магнію гідроксидом (Ponotex “ADELCO” – Греція, Ascriptin A/D – Сирія), етилсаліциламід і кофеїн (Etopiryna®, Etomar, FluControl Symptom – Польща), діфенідраміну гідрохлоридом і кофеїном (Gripin – Сирія), декстропропаксіфену напсілатом і кофеїном (Pamoxene, Sedaforte – Сирія), ізосорбітом моонітратом (Ismorin, ISO A, Isoloprin, Monosprin, Nitren, Solosprin, Vasoprin – Індія), ізосорбітом динітратом (Asmod – Індія) та інші. На ринку Російської Федерації представлено АСК в поєднанні з нітрогліцерином (Спаскард) в аптечці невідкладної самодопомоги при серцевому приступі як набір таблеток і капсул [265].

Проведені дослідження світового ринку препаратів АСК дозволяють виділити АФІ, що поєднуються з АСК в одній ЛФ та перейняти досвід аналізованих країн щодо комбінування АСК з іншими речовинами. Це дасть можливість вивчити доцільність розширення вітчизняного ринку новими комбінаціями АСК.

### 3.5 Наукове та експериментальне обґрунтування доцільності розробки таблеток ацетилсаліцилової кислоти з статином

#### 3.5.1 Фармакоепідеміологічна характеристика препаратів ацетилсаліцилової кислоти в комбінації з статином

Сучасні дослідження показують, що на початковому етапі вторинної профілактики серцево-судинних захворювань у приблизно 75 % випадків

призначають статини та використовують їх у змішаних групах первинної/вторинної профілактики в 60 % пацієнтів. Подібні дані спостерігаються для терапії АСК, що включено в базову схему призначень від 50 % до 70 % для змішаної групи первинної/вторинної профілактики [266].

При аналізі рандомізованих контрольованих досліджень, що оцінювали ефекти комбінованої терапії фіксованою дозою АСК і аторвастатину, встановлено незначні переваги комбінованої терапії у порівнянні з групами плацебо чи монотерапії на смертність, а також на серцево-судинні ускладнення. Побічні ефекти були поширені як при монотерапії (32 %), так і в контрольній групі (27 %), причому для учасників з комбінованою терапією фіксованою дозою становили 16 %. Комбінована терапія з фіксованою дозою покращувала дотримання режиму застосування багатьох препаратів на 44 % порівняно з контролем [267].

Комбіновані таблетки, що містять АСК, статин та гіпотензивні препарати, продемонстрували безпеку, суттєве зниження ризику серцево-судинних ускладнень та покращення режиму дотримання прийому ліків при профілактиці серцево-судинних захворювань. Очікується, що довготривале застосування таких ЛЗ у формі «rolupill» призведе до зниження ризику серцево-судинних захворювань, як мінімум, на 50-60 %, а з урахуванням їх додаткових переваг на оцінку відносного зменшення ризику в серцево-судинних захворюваннях як з модифікації способу життя, так і комбінованої таблетки становитиме 70-80 %. Реалізація цієї стратегії може уникнути декількох мільйонів смертельних та нефатальних випадків серцево-судинних ускладнень щороку в усьому світі [268-271].

Комбіновані ЛЗ АСК з статином зареєстровані в Австрії, Іспанії, Індії, Португалії, Словенії, Франції та США [264]. Вони відрізняються торговими марками та вміщують різні АФІ з групи статинів у різних дозах. Деякі комбіновані препарати додатково поєднані з антигіпертензивними засобами (додаток Г.1).

Дані показують, що найчастіше АСК комбінують з аторвастатином. Такі ЛЗ зареєстровані в Індії, де є ще поєднання АСК і аторвастатину з клопідогрелем, раміприлом і метопрололом. В Україні, Австрії та Іспанії також зустрічається

потрійна комбінація раміприлу 10 мг / 5 мг / 2,5 мг з аторвастатином 20 мг і АСК в дозі 100 мг (ТРИНОМІЯ, капсули тверді фірми Ferrer Internacional, S.A., Іспанія).

В Словенії АСК поєднують з симвастатином, а також додатково з раміприлом. На індійському ринку відмічено капсули POLYCAP, що вміщують 100 мг АСК, 20 мг симвастатину, 5 мг раміприлу, 50 мг атенололу та 12,5 мг гідрохлортіазиду.

ЛЗ АСК з розувастатином зареєстровані в Індії та Словенії. Їх поєднують у співвідношенні 75:10 у формі таблеток і капсул.

Відмічено поодинокі препарати АСК з правастатином в Португалії, Франції та США. Особливістю цих таблеток є різне дозування компонентів (81 мг/325 мг + 20 мг/40 мг/80 мг) [272].

Проведений аналіз світового фармацевтичного ринку дозволив встановити, що для профілактики інсультів та інфарктів випускаються переважно комбіновані препарати АСК з статинами (симвастатин, аторвастатин, розувастатин і правастатин) [273]. Їх комбінація може використовуватись при гіперхолестеринемії, атеросклерозі, коронарних і церебральних захворюваннях, наприклад, інфаркті міокарду, вторинному інфаркті міокарду, ішемії міокарду, стенокардії, застійній хворобі серця, інфаркті головного мозку, тромбозі судин головного мозку, церебральній ішемії і тимчасових ішемічних атаках.

### 3.5.2 Науково-обґрунтований вибір активного фармацевтичного інгредієнту з групи статини для розробки комбінованих таблеток

Згідно «Державного реєстру ЛЗ України» на фармацевтичному ринку зареєстровано понад 170 найменувань гіполіпідемічних ЛЗ групи статинів [102]. Для їх детального аналізу визначили відсоткове співвідношення розподілу гіполіпідемічних засобів у залежності від складу АФІ (рис. 3.6).



Рис. 3.6 Діаграма розподілу гіполіпідемічних засобів за складом АФІ

З діаграми видно, що найбільшу кількість препаратів займають ЛЗ на основі аторвастатину, їх відсоток складає 51 %, за ним слідують симвастатин з 31 %, розувастатин 16 % і найменшу кількість препаратів з ловастатином – 2 %.

Рисунок 3.7 показує зареєстровані ЛФ гіполіпідемічних препаратів.

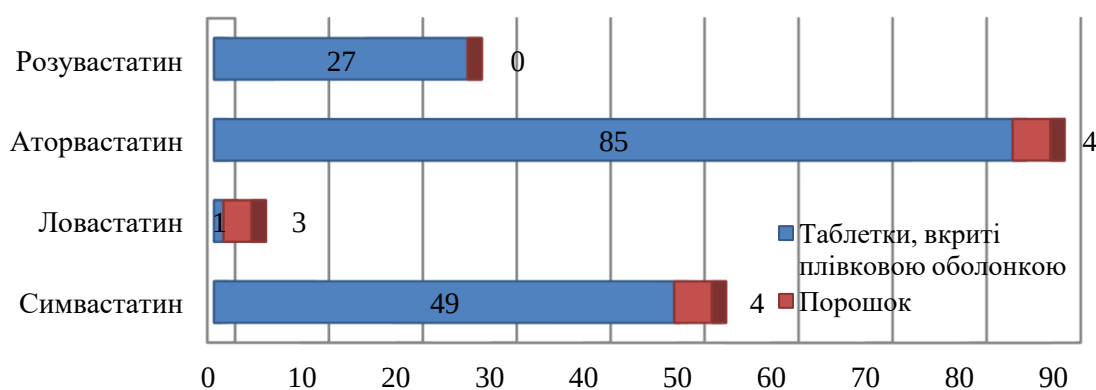


Рис. 3.7 Діаграма розподілу гіполіпідемічних засобів у залежності від кількості препаратів за ЛФ

Виходячи з даних даної діаграми, можемо зробити висновок, що домінуючою ЛФ є таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Інтенсивний розподіл ринку гіполіпідемічних препаратів проводять Індія з 19 %, Україна 17 %, Словенія 11 %, Чеська республіка 8 %. Ще по 7 % займають препарати Китаю та Угорщини. Німеччина імпортує в Україну 5 % ЛЗ досліджуваної групи. Отже, гіполіпідемічні препарати в Україну поставляють більшість країн Європи та Азії, хоча брендівих фірм на ринку є дуже мало, це може

бути зумовлено їх високою собівартістю, тому вітчизняний ринок захоплюють більш дешеві аналоги.

Частка вітчизняних гіполіпідемічних засобів на ринку складає 17 %. Її поділяють між собою 7 виробників, з яких три є безперечними лідерами. Це – ПрАТ «Фармацевтична компанія «Дарниця», ТОВ «Фармекс Груп» та ТОВ «Кусум Фарм», які займають по 25 % кожна. Слідом за ними іде ПАТ «Київмедпрепарат» 11 % та ПАТ «Фармак» 6 %.

Для науково-обґрунтованого вибору найменш вартісного препарату з групи статинів при доведеній однаковій терапевтичній ефективності використовували метод «мінімізація витрат». Аналізуючи проведені розрахунки, можемо зробити висновок, що найбільш економічно вигідним серед симвастатинів є ЛЗ Симвакард табл. п/о 40 мг блістер №28, Zentiva (Чеська Республіка), що потребує (89,21±1,29) грн. на 1 місяць лікування; серед препаратів аторвастатину – Етсет® табл. п/о 40 мг блістер №28, Kusum Pharm LLC (Україна) – (72,77±8,00) грн.; серед ЛЗ розувастатину – Розарт табл. п/пл. оболонкою 40 мг №90, Actavis (Ісландія) – (49,05±26,63) грн.; серед препаратів ловастатину витрати на Ловастатин табл. 20 мг №30, Київмедпрепарат (Україна) становлять (172,19±0,42) грн.

Ретроспективне дослідження когорти пацієнтів після вперше ізольованої коронарної артерії з хірургічною імплантацією за 12 років (5205 пацієнтів) показує, що після режиму статинів знижується загальна і річна смертність [274]. Для розрахунків методом «витрати-ефективність» використано узагальнені результати систематичних оглядів про вплив статинів на показники захворюваності та смертності: смертність від усіх причин складала 24 % зниження ризику, фатальний інфаркт міокарда – 39 %, нефатальний інфаркт міокарда – 34 %, фатальний інсульт – 23 %, нефатальний інсульт – 31 % [275].

На основі ціни за упаковку для кожного препарату ми розраховували витрати на 1 хворого протягом 1 місяця лікування, що дозволило встановити вартість одиниці ефективності (коефіцієнт «витрати-ефективність»). Калькуляцію обчислень наведено в таблиці 3.6.



**Результати розрахунків витрат при використанні методу «витрати-ефективність»**

| Назва ЛЗ, фірма-виробник                                           | Ціна, грн. | Витрати на 1 хворого протягом 1 місяця лікування, грн. | Коефіцієнт «витрати-ефективність» |
|--------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Симвакард табл. п/о 40 мг блістер №28, Zentiva (Чеська республіка) | 111,02     | 89,21                                                  | 371,71                            |
| Ловастатин табл. 20 мг №30, Київмедпрепарат (Україна)              | 76,53      | 172,19                                                 | 717,46                            |
| Етсет® табл. п/о 40 мг блістер №28, Kusum Pharm LLC (Україна)      | 135,83     | 72,77                                                  | 303,21                            |
| Розарт табл. п/пл. оболонкою 40 мг №90, Actavis (Ісландія)         | 588,58     | 49,05                                                  | 204,38                            |

Отже, за результатами розрахованого коефіцієнту «витрати-ефективність» встановлено, що найоптимальніший вибір серед статинів є препарат розувастатину Розарт таблетки п/пл. оболонкою 40 мг №90, Actavis (Ісландія).

Останні мета-аналізи показують, що найбільш ефективними препаратами для лікування виражених порушень ліпідного обміну є синтетичні статини: розувастатин 10 мг знижує рівень ліпопротеїдів низької щільності в середньому на 46 %, аторвастатин 10 мг – 37 %, симвастатин 40 мг – 39 %, правастатин 40 мг – 30 % [276], ловастатин 45 мг – 31 %, флувастатин 60 мг – 33 % [277].

На основі ціни за упаковку для кожного препарату розраховували витрати на 1 хворого протягом 1 місяця лікування, що дозволило встановити вартість одиниці користі (коефіцієнт «витрати-корисність»). Калькуляцію обчислень наведено в таблиці 3.7.

Згідно результатів проведених розрахунків методом «витрати-корисність» підтверджена перевага препаратів аторвастатину по зниженню рівня ліпопротеїдів низької щільності з врахуванням витрат. Перевагу слід надавати Етсет® табл. п/о 40 мг № 28, Kusum Pharm LLC (Україна) [278].

При проведенні порівняльної оцінки 1, 2, 3 та 4 видань Державного формуляру ЛЗ України [263] встановлено відмінності наповнення досліджуваної групи препаратами, що пов'язано з доказовими даними [279, 280].

**Результати розрахунків витрат при використанні методу «витрати-корисність»**

| Назва ЛЗ, фірма-виробник                                           | Ціна, грн. | Витрати на 1 хворого протягом 1 місяця лікування, грн | Коефіцієнт «витрати-корисність» |
|--------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Симвакард табл. п/о 40 мг блістер №28, Zentiva (Чеська республіка) | 111,02     | 118,95                                                | 305,00                          |
| Ловастатин табл. 20 мг №30, Київмедпрепарат (Україна)              | 76,53      | 172,19                                                | 555,45                          |
| Етсет® табл. п/о 40 мг блістер №28, Kusum Pharm LLC (Україна)      | 135,83     | 36,38                                                 | 98,32                           |
| Розарт табл. п/пл. оболонкою 40 мг №90, Actavis (Ісландія)         | 588,58     | 49,05                                                 | 106,63                          |

Отже, сукупність отриманих результатів обґрунтовує доцільність створення вітчизняних комбінованих таблеток АСК з аторвастатином для зниження ризику інфаркту міокарду та рівня холестерину в крові.

### 3.5.3 Аналіз ринку препаратів ацетилсаліцилової кислоти в комбінації з аторвастатином

В Індії зареєстровано найбільше комбінованих препаратів АСК з аторвастатином [281]. Їх детальна характеристика наведена в додатку Г.2. ЛЗ АСК з аторвастатином випускаються індійськими виробниками у формі капсул (17 препаратів) і таблеток (14 препаратів) по 10 штук в упаковці. До складу 64,52 % препаратів входить 75 мг АСК і 10 мг аторвастатину. Співвідношення АФІ 150 мг/10 мг зустрічається 8 разів, а 150 мг/20 мг – лише у 3 препаратах.

Проведені дослідження асортименту ЛЗ АСК з аторвастатином на ринку Індії дозволили визначити склад та співвідношення АФІ, найбільш вживані ЛФ та дозування зазначених препаратів, а також їх вартість для споживачів. Наведені результати показують доцільність створення вітчизняного комбінованого ЛЗ на основі АСК і аторвастатину. Його розробка і впровадження на вітчизняному ринку дозволить підвищити комплаєнс пацієнтів та зменшити витрати на фармакотерапію [272].

### 3.6 Маркетингові дослідження шипучих таблеток

Проведені маркетингові дослідження шипучих таблеток у 2010, 2014 та 2018 роках демонструють зростання асортименту від 19 до 31 та 24 ЛЗ у формі шипучих таблеток відповідно (додаток Д) [144, 150]. Аналіз ринкової ніші показав, що найбільш актуальними шипучі таблетки є для препаратів з групи аналгетиків-антипіретиків (61,3 %), зокрема до складу 10 ЛЗ входить парацетамол, 7 вміщують АСК, поодинокі зустрічаються препарати кислоти мефенамінової та індометацину. Муколітичні препарати становлять 19,4 % шипучих таблеток. Серед групи вітамінів, що складає 9,7 % шипучих таблеток, домінуючі позиції займає аскорбінова кислота (2 препарати) та вітамін D (ВІТИРОН ОСТЕО). Інші фармакотерапевтичні групи представлені 1 ЛЗ у формі шипучих таблеток: БЛЕМАРЕН (засоби, які гальмують утворення сечових конкрементів і полегшують їх виділення з сечею), КАЛЬЦИ-ЕФФ (препарати кальцію та засоби для профілактики і лікування остеопорозу) та ДОНОРМІЛ (снодійні засоби).

Шипучі таблетки представлено на фармацевтичному ринку України препаратами виключно імпортованих виробників, що також відображається на вартості даного сегменту ліків. Лідером серед виробників шипучих таблеток є Німеччина (29 %), представлена фірмами Салютас Фарма ГмбХ (АЦЦ®), Байер Біттерфельд ГмбХ (АЛКА-ЗЕЛЬТЦЕР®, АСПІРИН® С), СТАДА Арцнайміттель АГ (АЦЕСТАД), Альфамед Фарбیل Арцнейміттель ГмбХ і Гермес Арцнейміттель ГмбХ. По 16,1 % ЛЗ імпортується з Франції та Польщі. Французька компанія Брістол-Майерс Сквибб презентує на вітчизняний ринок ЕФЕРАЛГАН, УПСАРИН УПСА, ДОНОРМІЛ. Польщу представляють шипучі препарати фірми Натур Продукт Фарма Сп. з о. о. (АНТИГРИПІН) і Фармацевтичного заводу "ПОЛЬФАРМА" С.А. (АЛЬКА-ПРИМ®). Естонія представлена 3 ЛЗ ТОВ "Вітале-ХД" (АСПРОВІТ, ПАДЕВІКС). На вітчизняний ринок АТ "Зентіва", Чеська Республіка; ГлаксоСмітКлайн Дангарван Лімітед/Фамар С.А., Ірландія/Греція; Замбон Свіццерланд Лтд. і СвіссКо Сервісез АГ, Швейцарія постачають по 2 ЛП. Також на

ринку шипучих таблеток представлені препарати фірм Е-Фарма Тренто С.п.А., Італія; Ексір Фармасьютікал Ко., Іран і Дженом Біотек Пвт. Лтд., Індія.

За даними розділу 3.3 цікавим є також поєднання АСК з парацетамолом і аскорбіною кислотою, які мають добре вивчене медичне застосування. Дана комбінація відсутня на фармацевтичному ринку України. Препарати, до складу яких входить 300 мг АСК, 200 мг парацетамолу і 300 мг аскорбінової кислоти, випускаються під торговими марками Afebryl (Бельгія, Португалія), Isofebril vitamine C (Франція), Grippal+C, Ratiopharm (Німеччина), Neo-Nisidina C (Італія), Thomapyrin mit Ascorbinsäure (Австрія, Болгарія) у формі шипучих таблеток. Тому запропоновано розробити комбіновані шипучі таблетки АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти.

### 3.7 Вивчення асортименту лікарських засобів парацетамолу в Україні

При проведенні порівняльної оцінки ефективності й безпеки нестероїдних протизапальних ЛЗ встановлено, що парацетамол (ацетамінофен) часто рекомендується як препарат першого вибору при остеоартриті та інших болях [282, 283] через його безпеку, особливо в зв'язку з низьким ульцерогенним ризиком [284-286]. Згідно АТС-класифікації ЛЗ парацетамолу впливають на ШКТ і метаболізм, опорно-руховий апарат, нервову та респіраторну системи [233].

На території України зареєстровано 260 препаратів з вмістом парацетамолу [102]. Для дітей виготовляються та імпортується лише 4 % ЛЗ, що складає 1/24 частки всіх препаратів на основі парацетамолу. Значну позицію займають генеричні ЛЗ парацетамолу – 156 найменувань, що складає 60 % із загальної кількості препаратів порівняно із оригінальними ЛЗ – 104 найменування, що становить 40 % від загальної кількості препаратів, зареєстрованих в Україні. Вітчизняний ринок надає перевагу реалізації комбінованим ЛЗ із вмістом парацетамолу, що складає 199 препаратів порівняно із 61 монопрепаратом.

Серед ЛФ найбільш доступними та домінуючими є таблетки (47 %) й порошки для приготування орального розчину (28 %). Слід зауважити, що 9 препаратів

виготовляють у формі шипучих таблеток, 3 – диспергованих і тільки 1 – розчинних. Найменш поширеними серед запропонованих ЛФ є гранули, що складають лише 1 %. Це можна пояснити високою ціною та незручністю застосування.

На вітчизняному ринку домінують препарати парацетамолу, постачальниками яких є країни-імпортери. Їх частка становить 68 %, що більше ніж вдвічі перевищує вітчизняних виробників. При розподілі ЛЗ парацетамолу за країнами-виробниками Україна займає лідируючу позицію. Її частка складає 32 %. Серед іноземних країн-виробників домінуючою є Індія – 25 %. Також на вітчизняному ринку присутні препарати з Іспанії – 6 % частки ринку та Франції – 5 %. Частка країн-імпортерів з Російської Федерації, Латвії, Естонії, Китаю, Туреччини та інших є незначною і коливається в межах до 3 % від загальної кількості.

Отже, проведені дослідження доводять, що значна кількість ЛЗ парацетамолу, зареєстрованих в Україні, корегується споживачами, що надають перевагу вітчизняним генеричним комбінованим препаратам у формі таблеток чи порошків для приготування орального розчину [287-294].

З метою пошуку перспективної ніші для створення вітчизняного генеричного комбінованого препарату на основі парацетамолу проаналізували асортимент жарознижуючих порошків для орального застосування.

Станом на 02.10.2017 на ринку України було зареєстровано 16 ЛЗ з комбінацією парацетамолу, аскорбінової кислоти, фенілефрину гідрохлориду і феніраміну малеату (додаток Е). Всі досліджувані препарати випускалися у формі порошку для орального розчину. Вони відрізнялися дозою парацетамолу, причому ЛЗ, що вміщували 500 мг і 650 мг парацетамолу пропонувалися імпортними та вітчизняними виробниками, а препарати, до складу яких входило 325 мг парацетамолу були представлені лише двома закордонними фірмами: Новартіс Консьюмер Хелс СА, Швейцарія та Дельта Медікел Промоушнз АГ, Швейцарія.

Аналіз широкого асортименту жарознижуючих порошків для орального застосування дозволив відмітити, що немає вітчизняних аналогів Терафлю фірми Novartis Consumer Health S.A., Швейцарія, до складу якого входить 325 мг

парацетамолу, 50 мг кислоти аскорбінової, 10 мг фенілефрину гідрохлориду, 20 мг феніраміну малеату.

Проведений аналіз доводить перспективи створення нових комбінованих препаратів [295, 296]: оригінального – таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 і 2 шарів, ЛЗ з фіксованою комбінацією – таблеток АСК з аторвастатином по 75/10 мг, ЛЗ з тривалим медичним застосуванням – шипучі таблетки АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти з дозуванням 200/300/200 мг, генеричного препарату – порошку для орального застосування, до складу якого входить 325 мг парацетамолу, 50 мг кислоти аскорбінової, 10 мг фенілефрину гідрохлориду, 20 мг феніраміну малеату.

### Висновки до розділу 3

1. Комбіновані ЛЗ складають 21 % фармацевтичного ринку України. Найбільшу частку всередині групи складають засоби, що впливають на серцево-судинну систему, ШКТ і метаболізм. Серед комбінованих ЛЗ переважають ТЛФ (62,63 %), більшість яких представлені у формі таблеток, порошків та капсул.

2. Проаналізований асортимент цукрознижувальних ЛЗ демонструє, що ринок антидіабетичних ЛЗ характеризується неоднорідністю асортиментних груп, високою концентрацією і монополізацією виробництва, низькою конкуренцією та незначною долею випуску препаратів, яка припадає на вітчизняних виробників. Серед ЛЗ та біологічно активних добавок відмічено відсутність аналогів засобів, що містять амінокислоти. Тому раціонально створити вітчизняний засіб на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині.

3. Проведені дослідження світового ринку препаратів АСК дозволяють виділити АФІ, що поєднуються з АСК в одній ЛФ та перейняти досвід аналізованих країн щодо комбінування АСК з іншими речовинами. Це дасть можливість вивчити доцільність розширення вітчизняного ринку новими комбінаціями АСК.

4. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України дозволяють зробити висновок про наповнення асортименту ринку АСК комбінованими

препаратами (52 %). При анкетному опитуванні провізорів аптек встановлено, що в 97,5 % препаратів АСК користується попитом, серед яких лідируючі позиції займають таблетки АСК (монопрепарат) та комбінація АСК, парацетамолу і кофеїну (Цитрамон, Аскофен). Комбіновані ЛЗ АСК з статином в Україні відсутні, проте зареєстровані в Австрії, Іспанії, Індії, Португалії, Словенії, Франції та США. Вони відрізняються торговими марками та вміщують АФІ з групи статинів (симвастатин, аторвастатин, розувастатин і правастатин) у різних дозах. При вивченні фармацевтичного ринку групи статинів встановлено, що найбільшу кількість препаратів займають ЛЗ на основі аторвастатину (51 %). В Індії зареєстровано найбільше комбінованих препаратів АСК з аторвастатином у формі таблеток і капсул по 10 штук в упаковці. До складу 64,52 % препаратів входить 75 мг АСК і 10 мг аторвастатину. Сукупність отриманих результатів обґрунтовує доцільність створення вітчизняних комбінованих таблеток АСК з аторвастатином для зниження ризику інфаркту міокарду та рівня холестерину в крові.

5. Проведені маркетингові дослідження шипучих таблеток за 8 років демонструють зростання асортименту від 19 до 24 ЛЗ у формі шипучих таблеток. Аналіз ринкової ніші показав, що найбільш актуальними шипучі таблетки є для препаратів з групи аналгетиків-антипіретиків (61,3 %). Запропоновано розробити комбіновані шипучі таблетки АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти, оскільки таке поєднання має добре вивчене медичне застосування та відсутнє на фармацевтичному ринку України.

6. Значна кількість ЛЗ парацетамолу, зареєстрованих в Україні, корегується споживачами, що надають перевагу вітчизняним генеричним комбінованим препаратам у формі таблеток чи порошків для приготування орального розчину. Аналіз широкого асортименту жарознижуючих порошків для орального застосування дозволив відмітити, що немає вітчизняних аналогів Терафлю фірми Novartis Consumer Health S.A., Швейцарія, до складу якого входить 325 мг парацетамолу, 50 мг кислоти аскорбінової, 10 мг фенілефрину гідрохлориду, 20 мг феніраміну малеату.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Trygubchak OV, Voytkova LS. Trend Analysis of Combined Drugs Creation (for example Acetylsalicylic Acid). *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2015 Oct;10(3),Serial Number 23:451-62 (Особистий внесок – здійснено пошук лікарських засобів в різних країнах світу, проаналізовано дані, здійснено фармакоекономічні дослідження, проведено порівняльний аналіз Державного формуляру лікарських засобів, підготовлено статтю до друку).

2. Tryhubchak OV. Substantiation of rational choice of statin therapy in Ukraine. *International Journal of Science and Research*. 2018 Jan;7(1):1611-22 (Особистий внесок – проведено маркетингові та фармакоекономічні дослідження, підготовлено і подано статтю до друку).

3. Коріневська ГМ, Тригубчак ОВ. Маркетингові дослідження ринку антигіпертензивних препаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2011;3(19):94-8 (Особистий внесок – проведено аналіз асортименту антигіпертензивних засобів першого ряду, підготовка статті).

4. Равлів ЮА, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Маркетингове дослідження ринку біологічно активних добавок та лікарських засобів, що містять амінокислоти. *Фармацевтичний часопис*. 2013; 4 (29): 63-7 (Особистий внесок – пошук первинних матеріалів для аналізу, пояснення результатів експерименту).

5. Trygubchak OV. Analysis of the assortment of antidiabetic drugs at the pharmaceutical market of Ukraine. *Вісник фармації*. 2015;3(83):51-5 (Особистий внесок – пошук первинних даних, маркетингові дослідження, написання статті, переклад, подача до друку).

6. Швайка ІМ, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Дослідження асортименту лікарських засобів парацетамолу (ацетамінофену). *Фармацевтичний часопис*. 2016;1(37):66-73 (Особистий внесок – пошук первинних даних, аналіз результатів експерименту, написання статті, подача до друку).

7. Тригубчак ОВ. Дослідження асортименту препаратів ацетилсаліцилової кислоти в комбінації зі статином. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018; 4 (3):



80-6 (Особистий внесок – пошук первинних джерел, опрацювання переліку препаратів, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовка статті до друку).

8. Тригубчак ОВ. Маркетингові дослідження комбінованих твердих лікарських форм в Україні. *Здоров'я суспільства*. 2018;7(2):96-100 (Особистий внесок – пошук та опрацювання первинних матеріалів, аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку).

В рамках даному розділу опубліковано статтю в матеріалах конференції [259] і тези [246-248, 257, 259, 261, 262, 267, 273, 278, 280, 288, 289, 291-296].

## Розділ 4

### СТВОРЕННЯ І ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОК «КОМБІДЕРМ»

У розділі представлено результати експериментальних досліджень з розробки складу та технології оригінального засобу – комбінованих таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 та 2 шарів під умовною назвою «Комбідерм».

#### 4.1 Вибір оптимальних умов подрібнення порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині

З метою отримання порошкоподібних об'єктів дослідження, а також відпрацювання методики подрібнення кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 і 2 шарів на першому етапі експерименту визначали їх оптимальний ступінь подрібнення.

Методом «ситового аналізу» встановлено фракційний склад порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару, подрібненого за допомогою ножового млина. Частинки з розміром 0-0,5 мм займали 60,99 %, фракція 0,5-1 мм – 25,57 %, а 1-2 мм – 13,44 %. Паралельно досліджували фракційний склад порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару, подрібненого на шнековому млині: 0-0,5 мм – 36,78 %, 0,5-1 мм – 14,78 %, 1-2 мм – 27,11 %, 2-3 мм – 20,26 %, 3-4 мм – лише 1,07 %. Слід звернути увагу, що при використанні ножового млина, перевищувала кількість самої дуже дрібної фракції, а в результаті використання шнекового млина спостерігали більш рівномірний розподіл між фракціями порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару.

Для вибору оптимального розміру частинок чи їх суміші для процесу прямого пресування, а також апарату і режимів подрібнення порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару кожен отриману фракцію випробовували за показниками насипної густини, густини після усадки, текучості та кута відкосу. Результати досліджень порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару показано у таблиці 4.1.

**Результати фармако-технологічних випробувань порошку  
кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару (n=3)**

| Розмір частинок, мм                                      | Насипна густина, г/мл | Густина після усадки, г/мл | Текучість, с/100 г | Кут відкосу, ° |
|----------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------|----------------|
| 0-0,5                                                    | 0,2757±0,0043         | 0,4516±0,0115              | 206,8±27,3         | 48±3           |
| 0,5-1                                                    | 0,2594±0,0095         | 0,3634±0,0177              | 74,1±12,7          | 40±5           |
| 1-2                                                      | 0,2049±0,0064         | 0,2804±0,0059              | 250,0±60,7         | 43±3           |
| 2-3                                                      | 0,1508±0,0034         | 0,1989±0,0039              | 426,3±73,1         | 43±7           |
| 0-0,5/0,5-1 (9:4)<br>ножовий млин                        | 0,2952±0,0218         | 0,4040±0,0360              | 105,8±15,0         | 43±3           |
| 0-0,5/0,5-1 (5:2)<br>шнековий млин                       | 0,2892±0,0049         | 0,4412±0,0077              | 98,2±2,4           | 48±3           |
| 0-0,5/0,5-1/1-2 (9:4:2)<br>ножовий млин                  | 0,2788±0,0048         | 0,4612±0,0087              | 102,1±7,0          | 46±6           |
| 0-0,5/0,5-1/1-2 (5:2:4)<br>шнековий млин                 | 0,2518±0,0025         | 0,3463±0,0190              | 94,3±16,3          | 43±3           |
| 0-0,5/0,5-1/1-2/2-3 (5:2:4:3)<br>шнековий млин           | 0,2383±0,0012         | 0,3453±0,0087              | 101,3±12,4         | 47±3           |
| 0-0,5/0,5-1/1-2/2-3/3-4<br>(34:14:25:19:1) шнековий млин | 0,2366±0,0017         | 0,3255±0,0034              | 100,5±10,4         | 44±1           |
| 0,5-1/1-2/2-3/3-4 (14:25:19:1)<br>шнековий млин          | 0,1713±0,0025         | 0,2422±0,0025              | 260,7±5,6          | 48±3           |

З таблиці видно, що показники насипної густини і густини після усадки покращуються зі зменшенням розміру частинок порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару, проте фракція з розміром частинок 0,5-1,0 мм проявляє найкращі результати текучості та кута відкосу. Через порівняно велику різницю між паралельними результатами вимірювання немає переваг використання одного з досліджуваних млинів для подрібнення кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару. За допомогою ножового і шнекового млинів отримуємо порошок з близьким співвідношенням частинок розміром 0-1 мм, які характеризуються практично однаковими фармако-технологічними властивостями. Тому для подальших досліджень відібрано порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару з розмірами частинок до 1 мм. З метою оптимізації технологічного процесу подрібнення раціональним є використання ножового млина.

Порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині 2 шару за допомогою набору сит розділяли на фракції та визначали масу кожної з них. Частинки порошку розміром 0-

0,5 мм складали 45,14 %, 0,5-1 мм – 29,74 %, 1-2 мм – 25,12 %. Паралельно подрібнення здійснювали на шнековому млині. Фракційний склад отриманої суміші порошків становив: 0-0,5 мм – 11,51 %, 0,5-1 мм – 11,54 %, 1-2 мм – 76,95 %.

В подальшому вивчали фармако-технологічні властивості кожної фракцію порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 2 шару та їх сумішей. Результати експерименту наведено в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

**Результати фармако-технологічних випробувань порошку  
кріоліофілізованої ксенодерми свині 2 шару (n=3)**

| Розмір частинок, мм                      | Насипна густина, г/мл | Густина після усадки, г/мл | Текучість, с/100 г | Кут відкосу, ° |
|------------------------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------|----------------|
| 0-0,5                                    | 0,3937±0,0031         | 0,5826±0,0112              | 2,0±1,1            | 48±2           |
| 0,5-1                                    | 0,4725±0,0073         | 0,5965±0,0096              | 30,0±0,7           | 43±3           |
| 1-2                                      | 0,5021±0,0042         | 0,6316±0,0066              | 27,7±1,3           | 47±3           |
| 0-0,5/0,5-1 (3:2)<br>ножовий млин        | 0,3849±0,0146         | 0,6255±0,0255              | 103,4±11,4         | 53±3           |
| 0-0,5/0,5-1 (1:1)<br>шнековий млин       | 0,4167±0,0044         | 0,5715±0,0082              | 74,9±2,1           | 40±2           |
| 0-0,5/0,5-1/1-2 (9:6:5)<br>ножовий млин  | 0,4100±0,0254         | 0,6570±0,0097              | 320,0±40,0         | 48±3           |
| 0-0,5/0,5-1/1-2 (1:1:7)<br>шнековий млин | 0,2747±0,0050         | 0,3334±0,0056              | 90,0±8,5           | 48±2           |

Отримані експериментальні дані доводять, що найкращі результати насипної густини, густини після усадки та текучості характерні для порошку кріофілізованої ксенодерми свині 2 шару з розміром частинок 1-2 мм. Кут відкосу найменший для фракції 0,5-1 мм. Відмічено, що при використанні ножового млина отримуємо співвідношення фракцій, яке забезпечує погану швидкість течії порошку через лійку, тому прийняте рішення для подрібнення порошку кріофілізованої ксенодерми свині 2 шару використовувати шнековий млин. Враховуючи фармако-технологічні властивості суміші порошків, отриманих за допомогою шнекового млина, для подальших досліджень відібрано частинки розміром до 1 мм.

Отже, для експериментальних досліджень доцільно використовувати порошок кріофілізованої ксенодерми свині 1 і 2 шарів з розміром частинок до 1 мм. Слід

звернути увагу на особливість подрібнення порошку 1 шару за допомогою ножового млина, а для порошку 2 шару рекомендовано застосовувати шнековий млин [297].

В результаті одного технологічного процесу переробки 4 кг шкіри свині отримується 0,16 кг порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару та 1,6 кг кріоліофілізованої ксенодерми свині 2 шару. Враховуючи таке природне співвідношення компонентів, з метою розробки таблеток «Комбідерм» використовували порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 та 2 шарів у співвідношенні 1:10 [298]. Суміш досліджуваних порошків 1 і 2 шарів у співвідношенні 1:10 характеризувалася насипною густиною ( $0,4157 \pm 0,0029$ ) г/мл, густиною після усадки ( $0,5271 \pm 0,0023$ ) г/мл, текучістю ( $78,8 \pm 1,2$ ) с/100 г і кутом відкосу ( $43 \pm 3$ ) ° [297].

#### 4.2 Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошків і таблеток «Комбідерм»

Враховуючи відсутність взаємодії між АФІ та задовільні їх фармако-технологічні властивості, запропоновано виготовляти таблетки «Комбідерм» методом прямого пресування. До їх складу введено 0,04 г порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару та 0,4 г 2 шару в розрахунку на 1 таблетку.

Експериментальні дослідження будували на основі аналізу результатів використання порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару при отриманні таблеток методом прямого пресування, що доводять доцільність використання 18-21 % МКЦ 102 [299], 20 % просолву 90, 2-14 % сорбіту, 6 % лецитину [300], 4-6 % поліпліздону XL-10, 2-4 % неусіліну US 2 [301] та 1 % магнію стеарату [68-71, 302-311].

При отриманні таблеток «Комбідерм» змішували кріоліофілізовану ксенодерму свині 1 шару 4,5 % (від загальної маси таблеток) з 6 % лецитином – 6 %. Додатково 45 % кріоліофілізованої ксенодерми свині 2 шару змішували з 4,5 % неусілін US 2 та додавали 4 % поліплаздон XL-10. Після змішування отриманих 2 сумішей порошків

додавали 21 % МКЦ 102, 14 % сорбіту та опудрювали 1 % магнію стеарату. Отримана маса характеризувалася насипною густиною 0,4364 г/мл, густиною після усадки 0,6000 г/мл, текучістю 91,7 с/г та кутом відкосу 80 °. В процесі пресування маса для таблетування проявляла погану засипку, а отримані таблетки масою 0,8 г мали нерівну поверхню і вищерблені краї, тому зовнішній вигляд було оцінено в 1 бал, однорідність маси складала  $\pm 9,26$  %, стійкість до роздавлювання  $(13 \pm 3)$  Н, стираність 1,34 % і розпадалися таблеток відбувається впродовж 1 хвилини.

При додаванні до 18 г вихідної таблетної маси ще 2 г (10 %) просолв 90 сипучість дещо покращилася, проте залишався поганий зовнішній вигляд отриманих таблеток на рівні 3 балів, однорідність маси складала  $\pm 7,62$  %, стійкість до роздавлювання була  $(15,5 \pm 0,5)$  Н, стираність 1,35 % і розпадання  $(0,97 \pm 0,3)$  хв.

Збільшення кількості неусілін US 2 до 13,75 % приводило до доброї засипки маси для таблетування, отримання таблеток із зовнішнім виглядом 4 бали, однорідністю маси  $\pm 3,87$  %, стійкістю до роздавлювання  $(63 \pm 1)$  Н, стираністю 0,18 % та часом розпадання  $(15 \pm 2)$  хв.

Паралельно готували суміш порошків, до складу яких входило 5 % кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару, 50 % кріоліофілізованої ксенодерми свині 2 шару, 8 % неусілін US 2, 20 % МКЦ 102, 12 % сорбіту, 4 % поліплаздон XL-10 та 1 % магнію стеарату. Отримана суміш порошків мала насипну густину  $(0,4324 \pm 0,0017)$  г/мл, густиною після усадки  $(0,5508 \pm 0,0037)$  г/мл, текучість  $(67,0 \pm 1,6)$  с/100 г та кут відкосу  $(41 \pm 1)$  °. В процесі пресування маса для таблетування мала добру засипку, а отримані таблетки характеризувалися зовнішнім виглядом на 4 балів, однорідністю маси  $\pm (1,25 \pm 0,13)$  %, стійкістю до роздавлювання 64 Н, стираністю 0,24 % і розпаданням 20 секунд.

Проведені дослідження підтверджують можливість отримання таблеток «Комбідерм» методом прямого пресування і показують доцільність включення в подальші дослідження запропонованих ДР. При цьому для покращення сипучості маси для таблетування потрібно вводити неусілін US 2 в більшій кількості. Це дозволить отримати таблетки з кращим зовнішнім виглядом, нижчими значеннями однорідності маси і вищою механічною міцністю [312].

Тому в подальшому для розробки складу таблеток «Комбідерм» вивчали ДР, наведені у таблиці 4.3, які згрупували у 3 фактори в залежності від їх функціонального призначення.

Таблиця 4.3

**ДР, що вивчалися при розробці таблеток «Комбідерм»**

| Фактор                 | Рівень фактора                                                                                                                                                    |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| А – структуроутворюючі | a <sub>1</sub> – сорбіт<br>a <sub>2</sub> – кальцію дигідрофосфат безводний<br>a <sub>3</sub> – просолв 90                                                        |
| В – розпушуючі         | b <sub>1</sub> – поліплаздон XL-10<br>b <sub>2</sub> – натрію кроскармелоза<br>b <sub>3</sub> – натрію карбоксиметилкрохмаль                                      |
| С – ковзні             | c <sub>1</sub> – неусілін US 2<br>c <sub>2</sub> – неусілін US 2 + неусілін UFL 2 (1:1)<br>c <sub>3</sub> – неусілін US 2 + магній карбонат основний важкий (1:1) |

Для отримання маси для таблетування змішували 5,7 % порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару з 57,15 % порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 2 шару та додавали 15,15 % МКЦ 102, 10 % ДР з групи структуроутворювачів (фактору А), 4 % розпушуючої речовини (фактору В), 8 % ковзної речовини (фактору С) і опудрювали 1 % магнію стеарату. ДР вводили відповідно до трьохфакторного плану експерименту на основі 3х3 греко-латинського квадрату (табл. 4.4).

Кожну серію маси для таблетування випробовували двічі на насипну густину, густину після усадки, текучість та кут відкосу. Пресували таблетки по 0,8 г на лабораторній таблетній машині ударного типу. Отримані таблетки вивчали за зовнішнім виглядом, однорідністю маси, стійкістю до роздавлювання, стираністю та розпаданням. Результати дослідження мас для таблетування і отриманих таблеток наведено у таблиці 4.4.

**Трьохфакторний експеримент на основі 3х3 греко-латинського квадрату і результати досліджених таблетних мас і таблеток «Комбідерм»**

| серія | A              | B              | C              | y <sub>1</sub> | y <sub>1</sub> ' | y <sub>2</sub> | y <sub>2</sub> ' | y <sub>3</sub> | y <sub>3</sub> ' | y <sub>4</sub> | y <sub>4</sub> ' | y <sub>5</sub> | y <sub>5</sub> ' | y <sub>6</sub> | y <sub>6</sub> ' | y <sub>7</sub> | y <sub>7</sub> ' | y <sub>8</sub> | y <sub>8</sub> ' | y <sub>9</sub> | y <sub>9</sub> ' | D      | D'     |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|--------|--------|
| 1     | a <sub>1</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>1</sub> | 0,4575         | 0,4487           | 0,5645         | 0,5691           | 72,9           | 76,6             | 45             | 44               | 3              | 3                | 1,16           | 0,87             | 64             | 59               | 0,91           | 0,90             | 1,33           | 1,43             | 0,6576 | 0,5517 |
| 2     | a <sub>1</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>2</sub> | 0,4636         | 0,4698           | 0,5738         | 0,5785           | 149,5          | 132,2            | 39             | 40               | 3              | 3                | 1,45           | 1,69             | 62             | 58               | 1,37           | 1,38             | 0,39           | 0,27             | 0,5713 | 0,7176 |
| 3     | a <sub>1</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>3</sub> | 0,4828         | 0,5000           | 0,6087         | 0,6140           | 61,6           | 58,6             | 41             | 40               | 2              | 3                | 2,54           | 2,08             | 46             | 46               | 3,20           | 3,17             | 0,32           | 0,40             | 0      | 0      |
| 4     | a <sub>2</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>2</sub> | 0,4762         | 0,4698           | 0,6034         | 0,5932           | 156,1          | 156,3            | 42             | 45               | 3              | 4                | 3,11           | 2,80             | 52             | 58               | 1,88           | 1,80             | 0,22           | 0,35             | 0,4527 | 0,5752 |
| 5     | a <sub>2</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>3</sub> | 0,4698         | 0,4795           | 0,5882         | 0,6034           | 54,0           | 51,9             | 44             | 45               | 4              | 4                | 1,84           | 1,99             | 50             | 48               | 2,46           | 2,45             | 0,26           | 0,19             | 0,5273 | 0,4882 |
| 6     | a <sub>2</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>1</sub> | 0,4516         | 0,4636           | 0,5600         | 0,5785           | 52,6           | 57,5             | 42             | 43               | 4              | 4                | 1,64           | 1,70             | 57             | 62               | 1,40           | 1,39             | 0,37           | 0,43             | 0,7577 | 0,8819 |
| 7     | a <sub>3</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>3</sub> | 0,4268         | 0,4348           | 0,5691         | 0,5645           | 75,2           | 80,9             | 42             | 44               | 3              | 4                | 3,70           | 3,06             | 54             | 46               | 2,86           | 2,73             | 0,07           | 0,14             | 0,3412 | 0,3343 |
| 8     | a <sub>3</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>1</sub> | 0,4294         | 0,4403           | 0,5385         | 0,5469           | 81,5           | 81,7             | 45             | 43               | 4              | 3                | 3,16           | 2,79             | 57             | 56               | 1,35           | 1,33             | 0,19           | 0,22             | 0,5098 | 0,5876 |
| 9     | a <sub>3</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>2</sub> | 0,4575         | 0,4575           | 0,5600         | 0,5833           | 143,4          | 142,5            | 45             | 47               | 3              | 3                | 8,19           | 7,62             | 41             | 47               | 2,07           | 2,03             | 0,30           | 0,08             | 0      | 0      |

Примітки: y<sub>1</sub>, y<sub>1</sub>' – насипна густина першої і другої серій відповідно, г/мл;  
y<sub>2</sub>, y<sub>2</sub>' – густина після усадки першої і другої серій відповідно, г/мл;  
y<sub>3</sub>, y<sub>3</sub>' – текучість першої і другої серій відповідно, с/100 г;  
y<sub>4</sub>, y<sub>4</sub>' – кут відкосу першої і другої серій відповідно, °;  
y<sub>5</sub>, y<sub>5</sub>' – зовнішній вигляд таблеток першої і другої серій відповідно, бали;  
y<sub>6</sub>, y<sub>6</sub>' – однорідність маси першої і другої серій відповідно, ±%;  
y<sub>7</sub>, y<sub>7</sub>' – стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серій відповідно, Н;  
y<sub>8</sub>, y<sub>8</sub>' – стираність першої і другої серій відповідно, %;  
y<sub>9</sub>, y<sub>9</sub>' – розпадання першої і другої серій відповідно, хв;  
**D, D'** – функція бажаності першої і другої серій відповідно.



Експериментальні дані випробувань піддавали дисперсійному аналізу. Результати статистичної обробки наведено у додатку Ж.1. У тих випадках, коли  $F_{\text{експ.}}$  було більшим  $F_{\text{табл.}}$  (при  $p = 0,05$ ) фактори признавали статистично значущими. Для значущих факторів будували ранжовані ряди переваг. При дисперсійному аналізі з повторними дослідженнями появляється можливість оцінити взаємодію між рівнями факторів. В тих випадках, коли  $F_{\text{задиш.}}$  було більшим  $F_{\text{табл.}}$  гіпотеза  $res = 0$  відхиляється, тобто в залежності від того на якому рівні вивчається один фактор проявляється ефект рівнів іншого фактору.

За результатами дисперсійного аналізу експериментальних даних та порівнянь рівнів вивчених факторів побудовано та визначено ряди переваг. На підставі цього робили висновки про їх вплив на основні фармако-технологічні показники мас для таблетування і отриманих таблеток. При проведенні дисперсійного аналізу встановлено, що для насипної густини ( $y_1$ )  $F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$  ( $p=0,5$ ). Це свідчить про значимість факторів А, С і В на результати насипної густини.

Серед структуроутворювачів сорбіт ( $a_1$ ) забезпечує найвищі показники насипної густини на рівні 0,4700 г/мл. Дещо нижчі результати (0,4683 г/мл) спостерігали при додаванні до порошків на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині кальцію дигідрофосфату безводного ( $a_2$ ). Просолв 90 ( $a_3$ ) у складі досліджуваних мас для таблетування характеризувався насипною густиною 0,4417 г/мл.

Експериментальні результати підтверджують, що комбінація неусіліну US 2 з неусіліном UFL 2 чи магнію карбонатом основним важким приводить до отримання насипної густини мас для таблетування на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині в середньому 0,4650 г/мл. Неусілін US 2 забезпечує цей показник 0,4483 г/мл.

Ранжований ряд переваг розпушуючих речовин за впливом на насипну густину можна представити у вигляді нерівності: натрію карбоксиметилкрохмаль (0,4683 г/мл) > натрію кроскармелоза (0,4583 г/мл) > поліплаздон XL-10 (0,4517 г/мл).

Результати статистичної обробки даних дослідження густина після усадки ( $y_2$ ) показали статистичну значущість факторів С і А.

Найбільш виражений вплив на цей показник виявляють ковзні речовини. При додаванні у масу для таблетування на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині неусіліну US 2 у поєднанні з магнію карбонатом основним важким у співвідношенні (1:1) густина після усадки була 0,5917 г/мл, що має переваги над комбінацією неусіліну US 2 з неусіліном UFL 2 (0,5817 г/мл). Значно менший вплив на досліджуваний показник проявляє неусілін US 2 (0,5600 г/мл).

Найкращі показники густини після усадки забезпечує кальцію дигідрофосфат безводний (0,5883 г/мл). Вплив сорбіту (0,5850 г/мл) на густину після усадки маси для таблетування на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині переважає впливу просолву 90 (0,5600 г/мл).

Отримані маси для таблетування досліджували згідно фармакопейних вимог щодо текучості. Результати статистичної обробки показників текучості ( $\gamma_3$ ) суміші порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині з ДР ілюструє ряд переваг:  $C > B > A$ .

Найбільшу статистичну значимість на текучість проявляє неусілін US 2 з магнію карбонатом основним важким у співвідношенні (1:1). Неусілін US 2 має значні переваги над комбінацією неусіліну US 2 з неусіліном UFL 2 за впливом на цей показник (рис. 4.1).

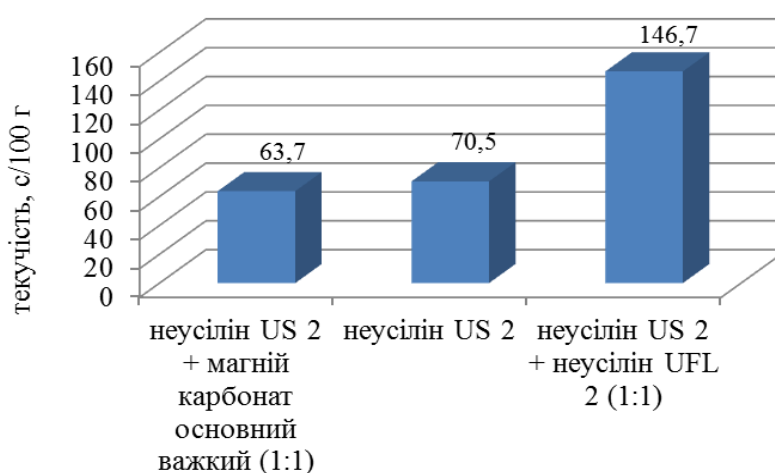


Рис. 4.1 Вплив ковзних речовин на текучість маси для таблетування на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині

За впливом на текучість розпушуючі речовини можна проранжувати у наступній послідовності: натрію карбоксиметилкрохмаль (86,0 с/100 г) > натрію кроскармелоза (91,8 с/100 г) > поліплаздон XL-10 (103,0 с/100 г).

Серед структуруютьовачів кальцію дигідрофосфат безводний має переваги за впливом на цей показник над сорбітом (88,1 с/100 г проти 91,9 с/100 г відповідно). Найгірші показники текучості на рівні 100,9 с/100 г забезпечує додавання у масу для таблетування просолу 90.

В результаті досліджень кута відкосу ( $y_4$ ) встановлено статистичну значущість фактору А. Вплив структуруютьовачів на кут відкосу відображає ранжований ряд переваг: сорбіт ( $41,5^\circ$ ) > кальцію дигідрофосфат безводний ( $43,5^\circ$ ) > просолв 90 ( $44,3^\circ$ ).

Результати статистичної обробки даних зовнішнього вигляду таблеток «Комбідерм» ( $y_5$ ) показали, що на цей показник впливає лише фактор А – структуруютьовуючі. При додаванні в масу для таблетування кальцію дигідрофосфату безводного спостерігали кращий зовнішній вигляд таблеток «Комбідерм» (3,83 бали) у порівнянні з просолвом 90 (3,33 бали) і сорбітом (2,83 бали).

Результати дисперсійного аналізу даних по однорідність маси для таблеток «Комбідерм» ( $y_6$ ) показали, що вплив факторів можна продемонструвати в наступній послідовності:  $A > C > B$ .

Структуруютьовуючі речовини впливають на однорідність маси ЛФ таким чином:  $a_1 > a_2 > a_3$ , тобто найменше відносне стандартне відхилення таблеток «Комбідерм» досягали при додаванні у масу для таблетування сорбіту, а найбільше – просолву 90 (рис. 4.2).

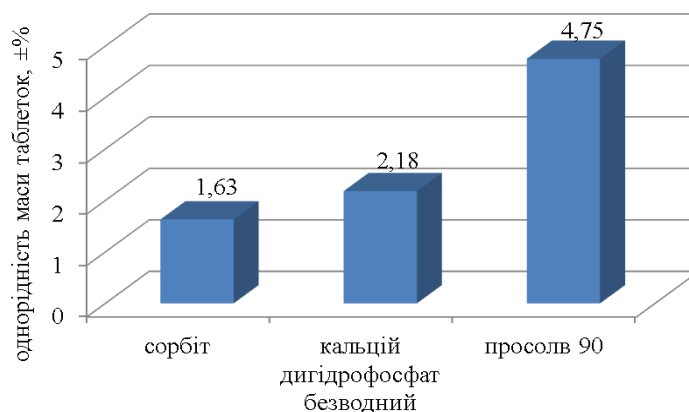


Рис. 4.2 Залежність однорідності маси таблеток «Комбідерм» від природи структуруютьовуючих речовин

Вплив ковзних речовин на однорідність маси таблеток «Комбідерм» зображено на рис. 4.3. При додаванні у масу для таблетування неусіліну US 2 відмічено найменше значення однорідності маси.

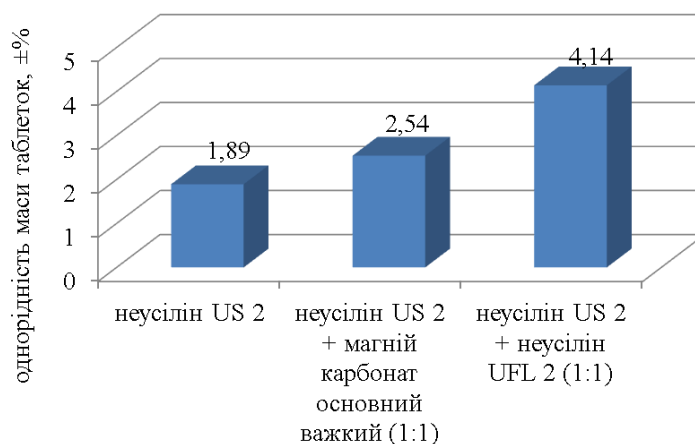


Рис. 4.3 Діаграма впливу ковзних речовин на однорідність маси таблеток «Комбідерм»

Натрію кроскармелоза забезпечує кращі результати однорідності маси таблеток «Комбідерм» ( $\pm 2,15\%$ ), ніж поліплаздон XL-10 ( $\pm 2,45\%$ ). Їм поступається натрію карбоксиметилкрохмаль ( $\pm 3,96\%$ ).

Результати дисперсійного аналізу даних по стійкості таблеток «Комбідерм» до роздавлювання ( $y_7$ ) показали, що вплив факторів можна продемонструвати в наступній послідовності:  $C > B > A$ .

Встановлено, що на показник стійкості таблеток до роздавлювання найбільше впливає природа ковзних речовин: неусілін US 2 > неусілін US 2 + неусілін UFL 2 (1:1) > неусілін US 2 + магній карбонат основний важкий (рис. 4.4).

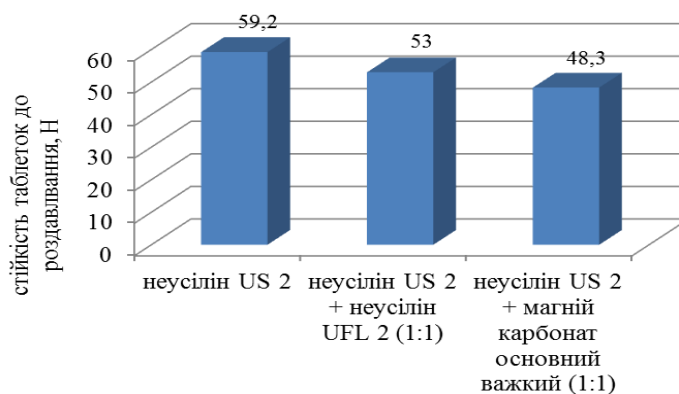


Рис. 4.4 Вплив ковзних речовин на стійкість таблеток «Комбідерм» до роздавлювання

Таблетки «Комбідерм» з найвищою стійкістю до роздавлювання містять у своєму складі поліплаздон XL-10 і натрію кроскармелозу (55,5 Н і 55,2 Н відповідно). За цим показником їм поступається натрію карбоксиметилкрохмаль, що характеризується стійкістю таблеток до роздавлювання на рівні 49,8 Н.

Ранжований ряд переваг для структуроутворюючих речовин має такий вигляд:  $a_1 > a_2 > a_3$ . Найвищі результати стійкості до роздавлювання 55,8 Н отримали у таблетках «Комбідерм», у складі яких був сорбіт. Кальцію дигідрофосфат безводний забезпечував цей показник на рівні 54,5 Н, а просолв 90 – 50,2 Н.

В результаті експериментальних досліджень встановлено, що за впливом на стираність таблеток «Комбідерм» ( $y_8$ ) досліджувані фактори можна проранжувати таким чином:  $C > B > A$ .

Домінуючий вплив на стираність таблеток «Комбідерм» проявляє неусілін US 2 (рис. 4.5).

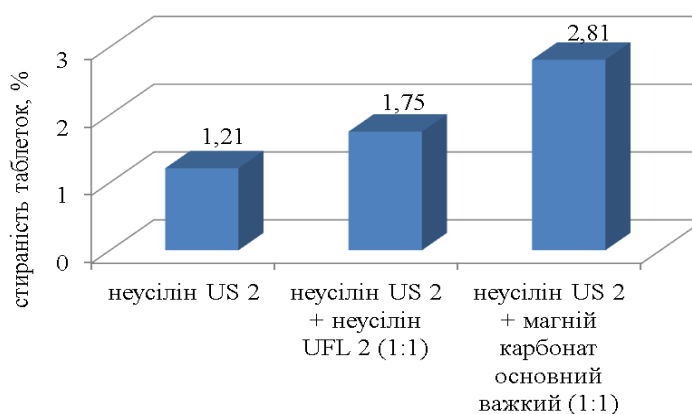


Рис. 4.5 Вплив ковальних речовин на стираність таблеток «Комбідерм»

Діаграма впливу розпушуючих речовин на стираність досліджуваних таблеток зображена на рисунку 4.6.

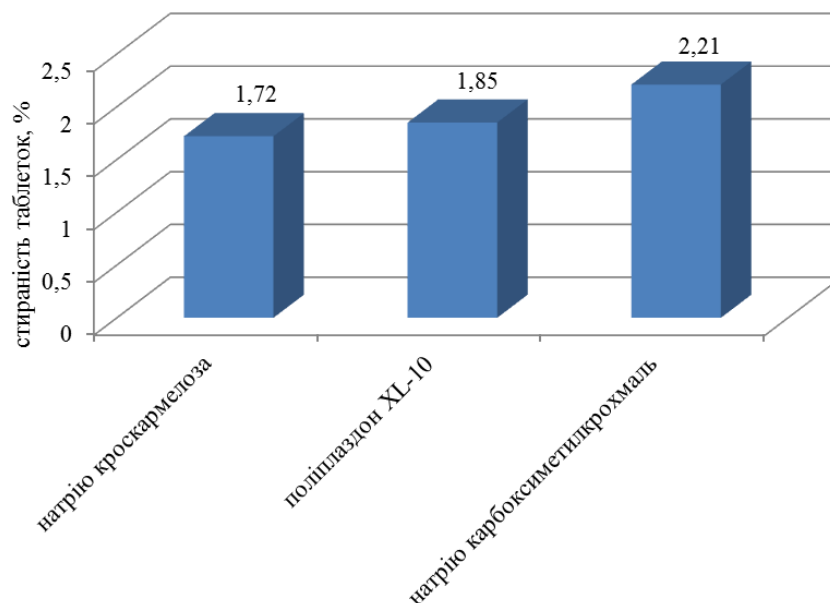


Рис. 4.6 Залежність показників стираності таблеток «Комбідерм» від природи розпушуючих речовин

З рисунку видно, що у групі дезінтегрантів найменше значення стираності таблеток «Комбідерм» отримали при використанні натрію кроскармеллози.

ДР з групи структуроутворювачів впливають на стираність таблеток «Комбідерм» таким чином: сорбіт (1,82 %) > кальцію дигідрофосфат безводний (1,90 %) > просолв 90 (2,06 %).

Усі таблетки «Комбідерм» розпадалися до 1,5 хвилини. За часом розпадання таблеток «Комбідерм» ( $y_9$ ) будували ранжований ряд переваг для вивчених факторів:  $A > C > B$ .

Лідером серед структуроутворюючих речовин за впливом на розпадання таблеток «Комбідерм» є просолв 90, що забезпечує час розпадання 0,17 хвилини. Введення у масу для таблетування кальцію дигідрофосфату безводного подовжує розпадання ЛФ до 0,30 хвилини. Час розпадання таблеток збільшується до 0,69 хвилини при використанні сорбіту.

Дію ковзних речовин на розпадання таблеток «Комбідерм» можна продемонструвати наступною нерівністю: неусілін US 2 + магній карбонат основний важкий (0,23 хв) > неусілін US 2 + неусілін UFL 2 (0,27 хв) > неусілін US 2 (0,66 хв).

Серед розпушуючих речовин натрію кроскармеллоза забезпечує швидше розпадання таблеток «Комбідерм» у порівнянні з натрію карбоксиметилкрохмалем

(0,25 хв проти 0,32 хв відповідно). При додаванні поліплаздон XL-10 розпадання таблеток погіршується до 0,59 хвилини.

Проведені дослідження дозволили встановити вплив ДР на основні фармако-технологічні показники таблеток. За кожним відгуком отримали ряди переваг, які в більшості випадків мали в якості «лідерів» різні ДР.

Вибір кращих ДР здійснювали за допомогою функції бажаності (рис. 4.7).

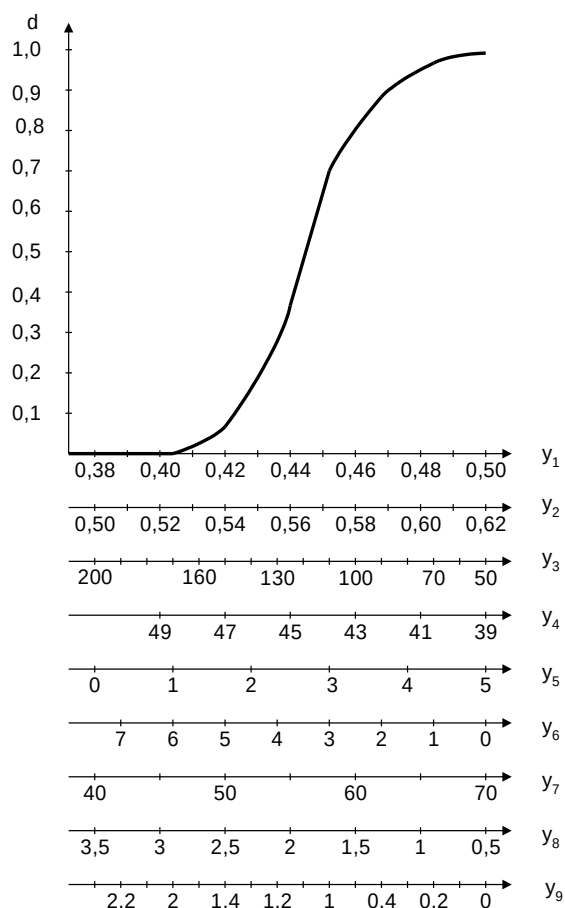


Рис. 4.7 Функція бажаності

За допомогою шкали, зображеної на рисунку, результати досліджень переводили у безрозмірні величини. Корінь 9 степеня добутку отриманих значень (**D**, **D'** у таблиці 4.4) піддавали дисперсійному аналізу. Результати статистичної обробки даних узагальненого показника наведено в додатку Ж.1.

За допомогою обчислень встановили значущість усіх досліджуваних факторів у наступній послідовності:  $C > A > B$ . Серед ковальних речовин лідируючу позицію займає неусілін US 2 зі значенням 0,66. Поєднання неусілін US 2 з неусіліном UFL 2 (1:1) чи магнію карбонатом основним важким (1:1) характеризується величиною **D**

0,39 і 0,28 відповідно. Найвищі узагальнені результати таблеток «Комбідерм» визначилися при введенні в масу для таблетування кальцію дигідрофосфату безводного ( $D=0,61$ ) чи сорбіту ( $D=0,42$ ) у порівнянні з просолв 90 ( $D=0,30$ ). Перевагами серед розпушуючих речовин користуються натрію кроскармелоза ( $D=0,57$ ) та поліплаздон XL-10 ( $D=0,49$ ), що мають переваги перед натрію карбоксиметилкрохмалем ( $D=0,27$ ).

#### 4.3 Дослідження кількісних характеристик допоміжних речовин для створення таблеток «Комбідерм»

На основі даних експерименту було відібрано кращі ДР для вивчення їх кількісних характеристик. Додатково в план досліджень включили різні кількості лецитину соняшникового для вивчення необхідності його введення в якості зв'язуючого інгредієнту [70]. Фактори вивчали на нижньому, основному і верхньому рівнях (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

##### Кількісні фактори та їх рівні в розрахунку на 1 таблетку «Комбідерм»

| Фактор                                                          | Рівень фактору |                 |                |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|----------------|
|                                                                 | нижній<br>«-»  | основний<br>«0» | верхній<br>«+» |
| x <sub>1</sub> – кількість сорбіту, г                           | 0,014          | 0,0245          | 0,035          |
| x <sub>2</sub> – кількість кальцію дигідрофосфату безводного, г | 0,014          | 0,0245          | 0,035          |
| x <sub>3</sub> – кількість поліплаздону XL-10, г                | 0,014          | 0,021           | 0,028          |
| x <sub>4</sub> – кількість натрію кроскармелози, г              | 0,014          | 0,021           | 0,028          |
| x <sub>5</sub> – кількість неусіліну US 2, г                    | 0,056          | 0,063           | 0,07           |
| x <sub>6</sub> – кількість лецитину соняшникового, г            | 0              | 0,014           | 0,028          |

В ході експерименту до суміші порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 (0,04 г в розрахунку на 1 таблетку) та 2 шарів (0,4 г) додавали відповідну кількість ДР згідно матриці планування, наведеної у таблиці 4.6. Для збереження співвідношення ДР відповідно до попереднього експерименту зменшили середню масу таблеток «Комбідерм» до 0,7 г. Відповідно магнію стеарат використовували в кількості 1 % (0,0007 г). Для доведення до середньої маси додавали МКЦ 102 у різних кількостях в межах від 9 % до 18 %.



Результати дослідження порошкових сумішей і таблеток «Комбідерм» наведено у таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

**Матриця планування експерименту та результати випробувань порошків і таблеток «Комбідерм»**

| серія | x <sub>1</sub> | x <sub>2</sub> | x <sub>3</sub> | x <sub>4</sub> | x <sub>5</sub> | x <sub>6</sub> | y <sub>1</sub> | y <sub>2</sub> | y <sub>3</sub> | y <sub>4</sub> | y <sub>5</sub> | y <sub>6</sub> | y <sub>7</sub> | y <sub>8</sub> | y <sub>9</sub> |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1     | -              | -              | -              | +              | +              | +              | 0,4070         | 0,5185         | 66,1           | 47             | 4              | 1,07           | 46             | 1,52           | 1,08           |
| 2     | -              | +              | -              | +              | -              | +              | 0,4217         | 0,5344         | 64,3           | 46             | 4              | 1,33           | 43             | 1,79           | 1,00           |
| 3     | +              | -              | -              | -              | -              | -              | 0,4023         | 0,5072         | 14,2           | 43             | 4              | 0,95           | 45             | 1,99           | 0,40           |
| 4     | +              | +              | -              | -              | +              | -              | 0,4118         | 0,5109         | 57,4           | 45             | 4              | 0,97           | 47             | 2,40           | 0,40           |
| 5     | -              | -              | +              | +              | -              | -              | 0,4023         | 0,5303         | 66,8           | 44             | 4              | 1,22           | 41             | 3,81           | 0,18           |
| 6     | -              | +              | +              | -              | +              | +              | 0,4070         | 0,5147         | 64,7           | 43             | 3              | 0,87           | 46             | 2,59           | 0,35           |
| 7     | +              | -              | +              | +              | +              | -              | 0,4094         | 0,5147         | 67,0           | 46             | 2              | 4,37           | 44             | 4,62           | 0,33           |
| 8     | +              | +              | +              | -              | -              | +              | 0,4430         | 0,5426         | 88,6           | 42             | 2              | 4,89           | 45             | 3,86           | 0,38           |
| 9     | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0,4167         | 0,5224         | 16,6           | 43             | 4              | 0,80           | 45             | 1,84           | 0,39           |
| 10    | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0,4152         | 0,5219         | 17,1           | 44             | 4              | 0,93           | 46             | 1,92           | 0,40           |

Примітки: y<sub>1</sub> – насипна густина, г/мл; y<sub>2</sub> – густина після усадки, г/мл; y<sub>3</sub> – текучість, с/100 г; y<sub>4</sub> – кут відкосу, °; y<sub>5</sub> – зовнішній вигляд таблеток, бали; y<sub>6</sub> – однорідність маси, ±%; y<sub>7</sub> – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y<sub>8</sub> – стиранисть, %; y<sub>9</sub> – розпадання, хв.

Вивчення шести кількісних факторів проводили з використанням методу випадкового балансу. Визначення значущих факторів проводили за допомогою діаграм розсіювання. Різницю середніх значень на діаграмах виражали через медіани.

Для насипної густини (y<sub>1</sub>) найбільше значення медіан спостерігали для факторів x<sub>2</sub> і x<sub>6</sub> (рис. 4.8).

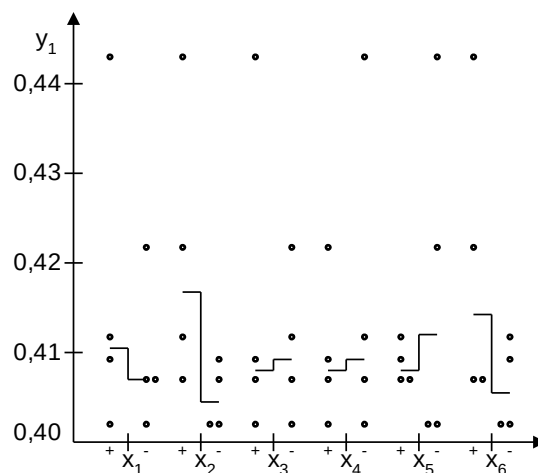


Рис. 4.8 Діаграма розсіювання результатів дослідження насипної густини маси для таблетування на основі кріоліюфілізованої ксенодерми свині

Встановивши значимість факторів, необхідно дати їм кількісну характеристику. Значимість виділених ефектів перевіряли за допомогою t-критерію. Визначені експериментальні значення t-критерію порівнювали з табличним ( $t_{0,05} = 2,44$ ). Оскільки  $t_{\text{експ.}} > t_{\text{табл.}}$ , то лінійні ефекти факторів  $x_2$  і  $x_6$  можна визначити значимими і судити про суттєвий вплив кількості кальцію дигідрофосфату безводного і лецитину соняшникового на насипну густину маси для таблетування на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. При збільшенні вмісту кальцію дигідрофосфату безводного, сорбіту і лецитину соняшникового насипна густина суттєво зростає, а додавання більшої кількості інших ДР приводить до зменшення цього показника.

Вплив кількісних факторів на насипну густину після усадки ( $y_2$ ) розглядали за допомогою діаграми розсіювання (рис. 4.9).

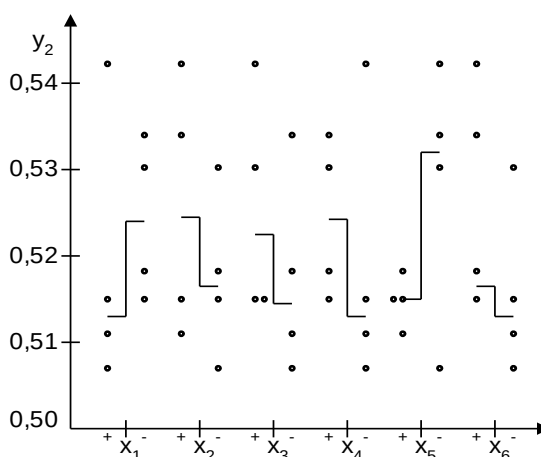


Рис. 4.9 Вплив кількісних факторів на результати густини після усадки суміші порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині

Для густини після усадки найбільше значення медіан спостерігається для факторів  $x_1$ ,  $x_4$  і  $x_5$ . Менший вміст неусіліну US 2 та сорбіту достовірно покращує цей показник. Результати густини після усадки також підвищуються при додаванні більшої кількості натрію кроскармелози.

Діаграма розсіювання результатів дослідження текучості ( $y_3$ ) доводить незначимість досліджуваних кількостей ДР на цей показник.

Вплив кількісних факторів на кут відкосу порошкових сумішей з кріоліофілізованою ксенодермою свині ( $y_4$ ) проілюстровано рис. 4.10.

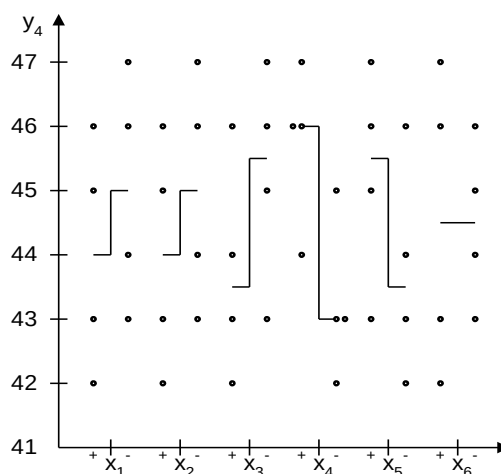


Рис. 4.10 Вплив кількісних факторів на кут відкосу порошкових сумішей з кріоліофілізованою ксенодермою свині

Результати статистичної обробки даних дослідження цього показника підтверджують статистичну значущість факторів  $x_4$ ,  $x_3$  і  $x_5$ . Із зменшенням кількості натрію кроскармелози ( $x_4$ ) та неусіліну US 2 ( $x_5$ ) знижується показник кута відкосу. Збільшення вмісту поліплаздону XL-10 ( $x_3$ ) в складі порошкової суміші на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині супроводжується покращенням кута відкосу.

Суттєвий вплив на зовнішній вигляд таблеток «Комбідерм» ( $y_5$ ) проявляють кількості поліплаздону XL-10 ( $x_3$ ) і сорбіту ( $x_1$ ), причому зменшення їх вмісту в складі ЛФ приводить до покращення досліджуваного показника (рис. 4.11).

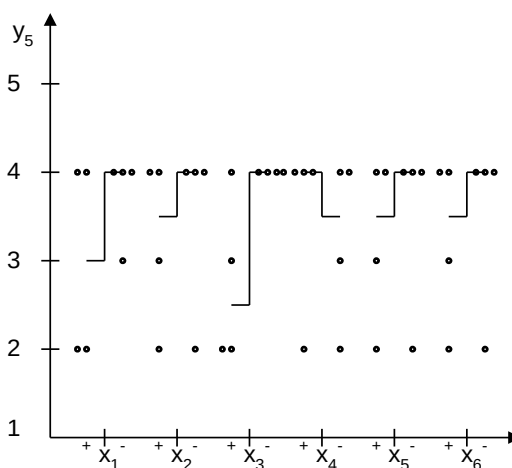


Рис. 4.11 Вплив кількісних факторів на зовнішній вид таблеток «Комбідерм»

Результати статистичної обробки даних дослідження однорідності маси для таблеток «Комбідерм» ( $y_6$ ) показали статистичну значущість факторів  $x_3$  і  $x_1$  (рис. 4.12).

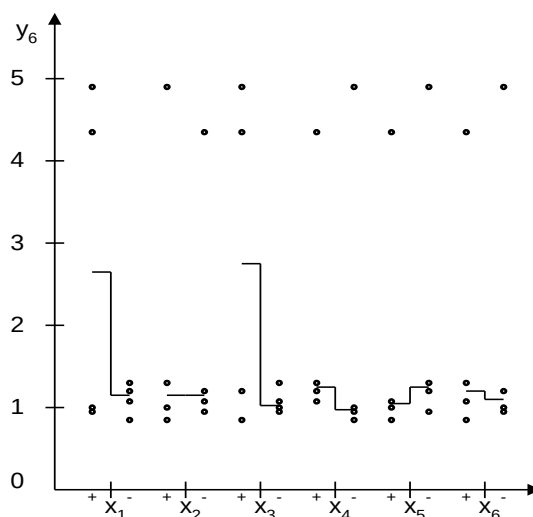


Рис. 4.12 Діаграма розсіювання результатів дослідження таблеток «Комбідерм» на однорідність маси

Зменшення кількостей поліплаздону XL-10 ( $x_3$ ) та сорбіту ( $x_1$ ) веде до покращення однорідності маси таблеток.

Вплив кількісних факторів на стійкість таблеток «Комбідерм» до роздавлювання ( $y_7$ ) показано на рис. 4.13.

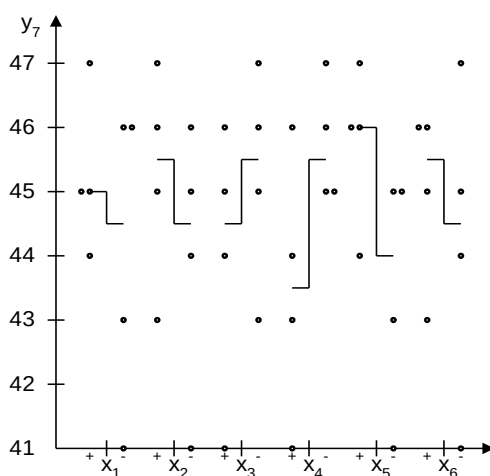


Рис. 4.13 Вплив кількісних факторів на стійкість таблеток «Комбідерм» до роздавлювання

Результати статистичної обробки даних дослідження стійкості таблеток до роздавлювання показали статистичну значимість факторів  $x_4$ ,  $x_5$ ,  $x_2$ ,  $x_3$  та  $x_6$ . Із збільшенням кількості натрію кроскармелози ( $x_4$ ) в таблетках «Комбідерм» зменшується їх стійкість до роздавлювання. Збільшення кількості неусіліну US 2 ( $x_5$ ) в складі таблеток суттєво підвищує їх механічну міцність при роздавлюванні. Введення більших кількостей кальцію дигідрофосфату безводного ( $x_2$ ), лецитину

соняшникового ( $x_6$ ) та меншого вмісту поліплаздону XL-10 ( $x_3$ ) супроводжується покращенням результатів стійкості таблеток «Комбідерм» до роздавлювання.

Рисунок 4.14 демонструє залежність показників стираності таблеток «Комбідерм» ( $y_8$ ) від введеної кількості ДР.

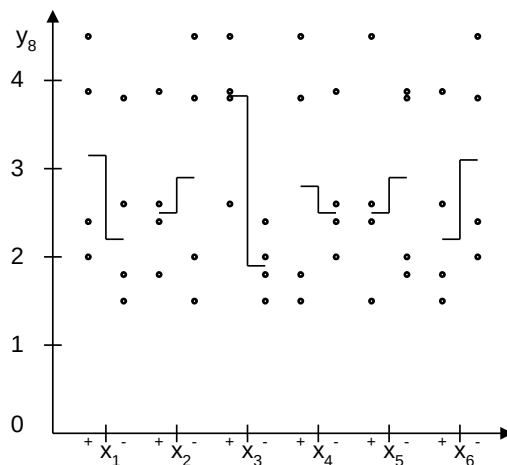


Рис. 4.14 Діаграма розсіювання результатів дослідження стираності таблеток «Комбідерм»

Найбільша різниця медіан спостерігається для факторів  $x_3$ ,  $x_1$  та  $x_6$ . Збільшення кількостей поліплаздону XL-10 ( $x_3$ ) та сорбіту ( $x_1$ ) приводить до суттєвого погіршення стираності таблеток. При додаванні більшого вмісту лецитину соняшникового ( $x_6$ ) відмічено зменшення цього показника.

Залежність часу розпадання таблеток «Комбідерм» ( $y_9$ ) від кількостей досліджуваних ДР показано на рис. 4.15.

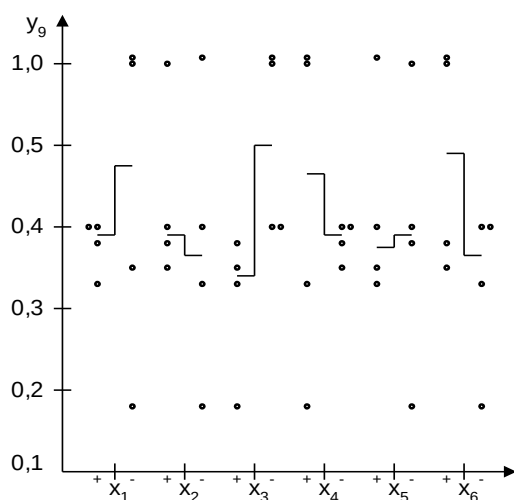


Рис. 4.15 Залежність часу розпадання таблеток «Комбідерм» від кількостей досліджуваних ДР

Порівняння вмісту двох структуроутворювачів – кількостей сорбіту ( $x_1$ ) і кальцію дигідрофосфату безводного ( $x_2$ ) показало визначальний вплив фактору  $x_1$  на досліджувані показники. Так як більшість значимих відгуків для фактору  $x_1$  були на нижньому рівні, тому кількість сорбіту доцільно детальніше вивчити в інтервалі від 0,014 г до 0,035 г.

Серед вивчених кількостей поліплаздону XL-10 ( $x_3$ ) і натрію кроскармелози ( $x_4$ ) відмічено по 4 значимі фактори. Оскільки для розпушуючих речовин визначальним показником є розпадання ( $y_9$ ), переваги отримав фактор  $x_4$ . В наступний план експерименту відібрано 0,014 г натрію кроскармелози в розрахунку на 1 таблетку ( $x_4$  на нижньому досліджуваному рівні).

**Зведені результати вивчення кількісних факторів для досягнення кращих фармако-технологічних показників порошкових сумішей і таблеток «Комбідерм»**

| фактор<br>показник | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | X <sub>3</sub> | X <sub>4</sub> | X <sub>5</sub> | X <sub>6</sub> |
|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| y <sub>1</sub>     | +              | +              | -              | -              | -              | +              |
| y <sub>2</sub>     | -              | +              | +              | +              | -              | +              |
| y <sub>3</sub>     | +              | +              | -              | -              | 0              | -              |
| y <sub>4</sub>     | +              | +              | +              | -              | -              | 0              |
| y <sub>5</sub>     | -              | -              | -              | +              | -              | -              |
| y <sub>6</sub>     | -              | 0              | -              | -              | +              | -              |
| y <sub>7</sub>     | +              | +              | -              | -              | +              | +              |
| y <sub>8</sub>     | -              | +              | -              | -              | +              | +              |
| y <sub>9</sub>     | +              | -              | +              | -              | +              | -              |
| узагальнений       | +              | +              | -              | -              | +              | 0              |

Примітка: \* – значимий фактор

Проведені експериментальні дослідження доводять доцільність подальшого вивчення кількості неусіліну US 2, причому кращі фармако-технологічні показники порошкових сумішей і таблеток «Комбідерм» отримували при використанні 0,7 г цієї речовини ( $x_5$  на верхньому досліджуваному рівні).

За узагальненими результатами введення лецитину соняшникового ( $x_6$ ) є недоцільним при створенні таблеток «Комбідерм».

#### 4.4 Оптимізація складу таблеток «Комбідерм»

На завершальному етапі досліджень при розробці складу таблеток «Комбідерм» необхідно вивчити взаємний вплив кращих ДР та встановити їх оптимальне співвідношення. Приймаючи до уваги результати попередніх досліджень, в план експерименту включили кількості сорбіту, натрію кроскармелози та неусіліну US 2, які досліджували на 5 рівнях (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

#### Кількісні фактори та їх рівні, що вивчалися при розробці оптимального складу таблеток «Комбідерм»

| Фактор                                    | Рівень фактору                               |                          |                           |                           |                                               |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------|
|                                           | нижня<br>«зіркова»<br>точка<br>«- $\alpha$ » | нижній<br>рівень<br>«-1» | нульовий<br>рівень<br>«0» | верхній<br>рівень<br>«+1» | верхня<br>«зіркова»<br>точка<br>«+ $\alpha$ » |
| $x_1$ – кількість сорбіту, г              | 0,036452                                     | 0,0460                   | 0,060                     | 0,0740                    | 0,083548                                      |
| $x_2$ – кількість натрію кроскармелози, г | 0,007272                                     | 0,0100                   | 0,014                     | 0,0180                    | 0,020728                                      |
| $x_3$ – кількість неусіліну US 2, г       | 0,041975                                     | 0,0505                   | 0,063                     | 0,0755                    | 0,084025                                      |

При складанні рецептури на одну таблетку використовували 0,04 г порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару, 0,4 г порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 2 шару. ДР додавали згідно матриці планування експерименту на основі симетричний композиційний ротатбельний ортогонального уніформ-план другого порядку (табл. 4.9). На стадії опудрення у всіх серіях вводили магнію стеарат в однакових кількостях (0,007 г). Для досягнення середньої маси 0,7 г додавали необхідну кількість МКЦ 102.

Було реалізовано 14 дослідів, а для встановлення помилки експериментатора введено додатково 6 серій. Кожну одержану серію порошкових сумішей випробовували на насипну густину, густину після усадки, текучість і кут відкосу, а після таблетування методом прямого пресування піддавали визначенню основних фармако-технологічних показників таблеток. Результати експериментальних даних наведено в табл. 4.9.

Таблиця 4.9

**Матриця планування експерименту і результати дослідження порошкових сумішей і таблеток «Комбідерм»**

| серія | x <sub>1</sub> | x <sub>2</sub> | x <sub>3</sub> | y <sub>1</sub> | y <sub>2</sub> | y <sub>3</sub> | y <sub>4</sub> | y <sub>5</sub> | y <sub>6</sub> | y <sub>7</sub> | y <sub>8</sub> | y <sub>9</sub> |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1     | +              | +              | +              | 0,3723         | 0,4730         | 13,5           | 35             | 4              | 2,98           | 45             | 0,88           | 0,57           |
| 2     | -              | +              | +              | 0,3804         | 0,4861         | 16,1           | 30             | 5              | 1,40           | 54             | 0,29           | 0,43           |
| 3     | +              | -              | +              | 0,3684         | 0,5000         | 67,4           | 40             | 4              | 6,06           | 42             | 1,63           | 0,62           |
| 4     | -              | -              | +              | 0,3571         | 0,4730         | 18,5           | 40             | 5              | 4,99           | 48             | 1,97           | 0,60           |
| 5     | +              | +              | -              | 0,3804         | 0,5000         | 18,5           | 36             | 3              | 1,79           | 49             | 0,60           | 0,65           |
| 6     | -              | +              | -              | 0,3889         | 0,5147         | 21,6           | 37             | 4              | 4,43           | 41             | 1,03           | 0,57           |
| 7     | +              | -              | -              | 0,3804         | 0,5147         | 14,9           | 43             | 3              | 1,78           | 45             | 1,36           | 1,22           |
| 8     | -              | -              | -              | 0,3723         | 0,4861         | 15,2           | 36             | 4              | 4,73           | 44             | 1,88           | 0,93           |
| 9     | +α             | 0              | 0              | 0,4242         | 0,5385         | 59,8           | 43             | 4              | 5,26           | 47             | 1,46           | 1,55           |
| 10    | -α             | 0              | 0              | 0,3911         | 0,5036         | 14,0           | 45             | 5              | 2,92           | 51             | 1,59           | 0,86           |
| 11    | 0              | +α             | 0              | 0,4000         | 0,5385         | 65,8           | 41             | 2              | 1,22           | 47             | 0,67           | 0,38           |
| 12    | 0              | -α             | 0              | 0,3684         | 0,5072         | 53,2           | 45             | 3              | 1,99           | 47             | 1,87           | 2,63           |
| 13    | 0              | 0              | +α             | 0,3590         | 0,5000         | 14,0           | 34             | 5              | 1,44           | 49             | 0,63           | 1,47           |
| 14    | 0              | 0              | -α             | 0,4118         | 0,5385         | 68,1           | 39             | 4              | 2,06           | 48             | 1,13           | 1,22           |
| 15    | 0              | 0              | 0              | 0,4000         | 0,5185         | 12,8           | 40             | 4              | 1,32           | 47             | 1,00           | 1,08           |
| 16    | 0              | 0              | 0              | 0,4375         | 0,5385         | 13,3           | 38             | 5              | 2,51           | 48             | 1,24           | 0,73           |
| 17    | 0              | 0              | 0              | 0,4112         | 0,5234         | 12,2           | 42             | 4              | 2,04           | 47             | 1,13           | 1,80           |
| 18    | 0              | 0              | 0              | 0,4034         | 0,5209         | 12,4           | 43             | 4              | 1,45           | 50             | 1,06           | 1,18           |
| 19    | 0              | 0              | 0              | 0,4256         | 0,5253         | 5,7            | 35             | 5              | 1,03           | 48             | 1,18           | 0,80           |
| 20    | 0              | 0              | 0              | 0,4238         | 0,5362         | 31,0           | 40             | 4              | 2,07           | 49             | 1,21           | 0,88           |

Примітки: y<sub>1</sub> – насипна густина, г/мл; y<sub>2</sub> – густина після усадки, г/мл; y<sub>3</sub> – текучість, с/100 г; y<sub>4</sub> – кут відкосу, °; y<sub>5</sub> – зовнішній вигляд таблеток, бали; y<sub>6</sub> – однорідність маси, ±%; y<sub>7</sub> – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y<sub>8</sub> – стираність, %; y<sub>9</sub> – розпадання, хв.

Отримані результати піддавали регресійному аналізу. Після перевірки статистичної значущості коефіцієнтів, враховуючи критерій Стюдента ( $t_5 = 2,571$ ;  $p = 0,05$ ), перевіряли адекватність моделей за допомогою F-критерію ( $F_{0,05;10;5} = 4,74$ ). Рівняння регресії виявились адекватними у випадку  $F_{\text{експ.}} < F_{\text{табл.}}$ . Взаємозв'язок між вивченими факторами та досліджуваними показниками порошкових сумішей чи



таблеток «Комбідерм» описували рівняннями регресії другого порядку. Характер впливу вивчених факторів визначали величинами і знаками коефіцієнтів регресії.

Вплив досліджених факторів на насипну густину маси для таблетування описується рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}} = 0,76$ ):

$$y_1 = 0,4173 - 0,0149x_2^2 - 0,0145x_3^2 \quad (4.1)$$

*(В цьому та нижченаведених рівняннях регресії не включено статистично незначущі коефіцієнти).*

При вивченні усіх досліджуваних факторів на нульовому рівні спостерігається насипна густина 0,4173 г/мл. На результати насипної густини достовірно впливають кількості натрію кроскармелози ( $x_2$ ) та неусіліну US 2 ( $x_3$ ). Знак «-» перед коефіцієнтами регресії вказує на те, що при зміні значення рівнів факторів у інтервалі від  $-\alpha$  до  $+\alpha$  насипна густина суміші порошків зменшується.

Рівняння регресії густини після усадки маси для таблетування на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині має наступний вигляд ( $F_{\text{експ.}} = 3,85$ ):

$$y_2 = 0,5278 + 0,0063x_1 - 0,0108x_3 - 0,0104x_1x_2 - 0,0079x_1^2 - 0,0073x_2^2 - 0,0086x_3^2 \quad (4.2)$$

Збільшення кількості неусіліну US 2 приводить до суттєвого зниження густини після усадки маси для таблетування. Значний вплив на цей показник проявляє взаємодія факторів  $x_1$  і  $x_2$ . Вивчення усіх досліджуваних факторів на рівні нижніх «зіркових» точок покращує результати густини після усадки. Позитивно впливає на даний показник також введення 6 % кількості сорбіту.

Залежність текучості маси для таблетування від досліджуваних кількостей ДР описується наступною математичною моделлю ( $F_{\text{експ.}} = 4,28$ ):

$$y_3 = 15,3 + 8,8x_1 - 8,3x_2x_3 + 10,7x_2^2 \quad (4.3)$$

Результати текучості порошкових сумішей на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині суттєво залежать від кількості натрію кроскармелози, а саме використання фактору  $x_2$  на рівні нижньої «зіркової» точки зменшує час висипання з лійки. Значний вплив на цей показник проявляє фактор  $x_1$ . Зменшення кількості сорбіту веде до покращення текучості. З метою вивчення достатньо вираженої парної взаємодії факторів  $x_2x_3$  при зміні кількості неусіліну US 2 в інтервалі від « $-\alpha$ »

до «+α» отримуємо криві лінію, які характеризують зміни параметру оптимізації ( $y_3$ ). Залежність текучості від кількості неусіліну US 2 зображено на рисунку 4.16.

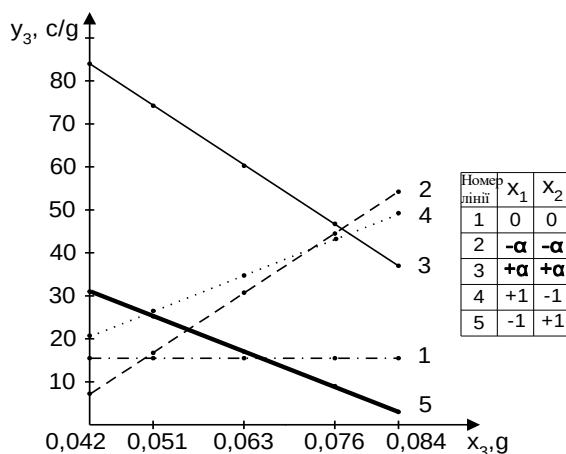


Рис. 4.16 Вплив кількості неусіліну US 2 на текучість порошків на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині

Як видно з рисунку, існує пряма залежність між кількістю неусіліну US 2 і текучістю порошків на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. При одночасному збільшенні кількостей неусіліну US 2 і зменшенні кількості натрію кроскармелози різко погіршується цей показник (лінії 2 та 4). Додавання більших кількостей неусіліну US 2 та натрію кроскармелози приводить до покращення текучості (лінії 3 і 5). Кут нахилу графічних зображень цих впливів залежить від того, на яких рівнях вивчали фактор  $x_1$ . Досліджуваний показник не змінюється при варіації фактору  $x_3$ , якщо інших факторів введено на нульових рівнях (лінія 1).

Рівняння регресії для кута відкосу маси для таблетування в залежності від досліджуваних факторів має вигляд ( $F_{\text{експ.}} = 1,04$ ):

$$y_4 = 39,79 - 2,03x_2 - 1,99x_3^2 \quad (4.4)$$

На цей показник статистично значущий вплив має фактор  $x_2$ . Знак «-» перед коефіцієнтом вказує на те, що при збільшенні кількостей натрію кроскармелози знижується кут відкосу маси для таблетування. Квадратичний коефіцієнт фактору  $x_3$  також суттєвий і має знак «-», що свідчить про вплив кількості неусіліну US 2 при вивченні на рівнях «зіркових» точок на величину кута відкосу порошкових сумішей на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині.

Залежність зовнішнього вигляду таблеток «Комбідерм» від кількісних факторів описує рівняння регресії ( $F_{\text{експ.}} = 0,51$ ):

$$y_5 = 4,33 - 0,42x_1 + 0,42x_3 - 0,61x_2^2 \quad (4.5)$$

Найбільш суттєвий позитивний вплив на зовнішній вигляд таблеток «Комбідерм» має фактор  $x_2$  на рівні верхньої «зіркової» точки (0,019887 г натрію кроскармелози). На досліджуваний показник кількості сорбіту і неусіліну US 2 впливають в однаковій мірі. Але при збільшенні маси сорбіту зовнішній вигляд покращується, а додавання більшої кількості неусіліну US 2 спричиняє порушенню цілісності кромки, прояву шорсткості поверхні та втраті блиску таблеток «Комбідерм».

Вплив досліджуваних факторів на однорідність маси таблеток «Комбідерм» виражається рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}} = 2,46$ ):

$$y_6 = 1,70 - 0,60x_2 + 1,03x_1x_3 - 0,80x_2x_3 + 1,04x_1^2 \quad (4.6)$$

Зменшення кількості сорбіту в інтервалі від  $+\alpha$  до  $-\alpha$  приводить до суттєвого покращення однорідності маси для таблеток «Комбідерм». Значний вплив на цей показник проявляє взаємодія факторів  $x_1x_3$  і  $x_2x_3$ . Збільшення вмісту натрію кроскармелози позитивно впливає на однорідність маси.

Одним з визначальних показників якості таблеток є стійкість до роздавлювання, який характеризує механічну міцність ЛФ. В даному випадку він не завжди відповідав фармакопейним вимогам (більше 50 Н), тому при розробці таблеток «Комбідерм» слід звертати особливу увагу на значення стійкості таблеток до роздавлювання. Вплив досліджуваних факторів на цей показник описується наступним рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}} = 2,26$ ):

$$y_7 = 48,22 - 0,93x_1 + 0,86x_3 - 3,00x_1x_3 - 0,87x_2^2 \quad (4.7)$$

При вивченні усіх вивчених факторів на нульовому рівні стійкість таблеток «Комбідерм» до роздавлювання була 48,22 Н. Зниження вмісту сорбіту і збільшення кількості неусіліну US 2 супроводжується підвищенням цього значення. Відмічена взаємодія факторів  $x_1$  та  $x_3$ . При дослідженні кількості натрію кроскармелози на рівні нижньої чи верхньої «зіркових» точок стійкість таблеток до роздавлювання зростає.

Міцність таблеток також характеризується стираністю. В ході експерименту деякі серії перевищували фармакопейні вимоги даного показника (до 1 %). Тому

визначальний вплив на вибір оптимальних кількостей ДР слід звертати на стираність таблеток «Комбідерм».

Рівняння регресії для цього показника має вигляд ( $F_{\text{експ.}} = 3,23$ ):

$$y_8 = 1,14 - 0,07x_1 - 0,44x_2 - 0,07x_3 + 0,13x_1x_2 + 0,15x_1x_3 - 0,10x_2x_3 + 0,13x_1^2 - 0,10x_3^2 \quad (4.8)$$

З аналізу рівняння регресії випливає, що при вивченні усіх факторів на нульовому рівні стираність таблеток «Комбідерм» становила 1,14 %. Досліджуваний показник суттєво залежить від введеної кількості натрію кроскармелози, причому при збільшенні її введення відмічається зменшення стираності у 2,59 рази та відповідає фармакопейним вимогам. Спостерігається взаємодія між всіма вивченими факторами. Значний вплив на показники стираності проявляють також фактори  $x_1$  і  $x_3$ . Детальнішу характеристику впливу кількості неусіліну US 2 на стираність таблеток «Комбідерм» можна розглянути на рисунку 4.17.

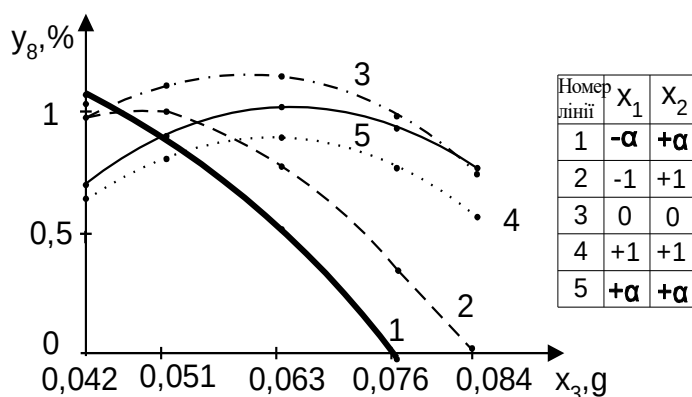


Рис. 4.17 Вплив кількості неусіліну US 2 на стираність таблеток «Комбідерм»

Криві лінії мають вигляд парабол, кривизна нахилу яких залежить від того, на яких рівнях вивчаються фактори  $x_1$  і  $x_2$ . Із збільшенням кількості неусіліну US 2 при дослідженні інших факторів на нижніх рівнях стираність таблеток «Комбідерм» різко зменшується та досягає мінімуму при  $x_3 = -\alpha$  (лінії 1 і 2). Найнижче значення стираності таблеток «Комбідерм» обчислили при вивченні фактору  $x_3$  на рині нижньої «зіркової» точки при  $x_1 = -\alpha$ ,  $x_2 = +\alpha$ . При додаванні неусіліну US 2 у масу для таблетування здатність до стирання ЛФ поступово підвищується, а потім так само дещо знижується (лінії 3, 4 та 5).

Вплив досліджуваних факторів на розпадання таблеток «Комбідерм» описується рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}} = 1,28$ ):

$$y_9 = 1,10 - 0,36x_2 \quad (4.9)$$

Час розпадання таблеток в середньому складав 1,1 хвилини і залежав від кількості розпушуючої речовини. Причому, із збільшенням вмісту натрію кроскармелози в складі таблеток «Комбідерм» час розпадання скорочувалося.

На наступному етапі аналізу рівнянь регресії другого порядку необхідно знайти оптимальний склад таблеток «Комбідерм». При цьому потрібно визначити, чи є екстремум, і якщо він є, то знайти його координати. Важко знайти це по рівняннях регресії, отриманих за результатами експерименту, тому їх приводили до канонічного (стандартного) виразу. Канонічне перетворення полягає у виборі системи координат, в якій значно полегшується геометричний аналіз рівняння. При прийнятті рішень по моделі другого порядку рівняння регресії перетворено в модель для двох факторів із стабілізацією інших на оптимальних для досліджуваної області рівнях. Умові  $b_{ii} > 0$  і  $|b_i| - \sum |b_{ij}| > 2|b_{ii}|$  найбільше відповідає коефіцієнт  $x_1$ , причому кращі результати отримуються, якщо  $x_1 = +\alpha$ . Для перетворення рівнянь регресії до канонічного виразу в модель замість  $x_1$  вводимо  $+1,682$ , бо  $b_1$  – позитивна величина. Будуємо нові моделі з двома змінними.

$$\begin{aligned} y_1 &= 0,4173 - 0,0149x_2^2 - 0,0145x_3 \\ y_2 &= 0,5160 - 0,0175x_2 - 0,0108x_3 - 0,0073x_2^2 - 0,0086x_3^2 \\ y_3 &= 134,6 - 8,3x_2x_3 + 10,7x_2^2 \\ y_4 &= 39,79 - 2,03x_2 - 1,99x_3^2 \\ y_5 &= 3,62 + 0,42x_3 - 0,61x_2^2 \\ y_6 &= 4,64 - 0,60x_2 + 1,73x_3 - 0,80x_2x_3 \\ y_7 &= 46,66 - 4,19x_3 - 0,87x_2^2 \\ y_8 &= 1,39 - 0,22x_2 + 0,18x_3 - 0,10x_2x_3 - 0,10x_3^2 \\ y_9 &= 1,10 - 0,36x_2^2 \end{aligned} \quad (4.10)$$

На основі перетворених моделей будуємо лінії рівного виходу в системі координат  $x_2x_3$  (рис. 4.18).

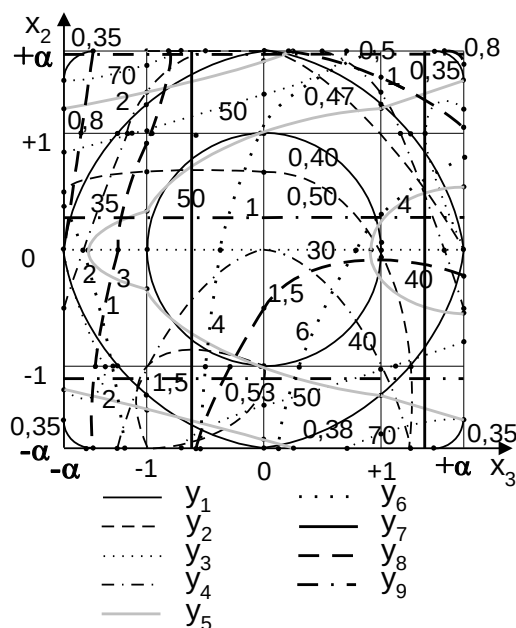


Рис. 4.18 Лінії рівного виходу в системі координат  $x_2x_3$  по результатах перетворених рівнянь регресії

Враховуючи результати розміщення ліній рівного виходу, найкращі фармако-технологічні показники отримано в точці  $x_2 = +\alpha$ ,  $x_3 = -\alpha$  при стабілізації фактору  $x_1$  на рівні  $+\alpha$ . Це вказує на доцільність поєднання ДР у співвідношенні 0,084 г сорбіту, 0,021 г натрію кроскармелози і 0,042 г неусіліну US 2. В результаті проведених досліджень запропоновано оптимальний склад таблеток «Комбідерм», наведений у вигляді таблиці 4.10.

Таблиця 4.10

#### Оптимальний склад таблеток «Комбідерм»

| Інгредієнт                                         | Кількість |        |
|----------------------------------------------------|-----------|--------|
|                                                    | г         | %      |
| Порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару | 0,040     | 5,71   |
| Порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині 2 шару | 0,400     | 57,14  |
| Сорбіт                                             | 0,084     | 12,00  |
| Натрію кроскармелоза                               | 0,021     | 3,00   |
| Неусілін US 2                                      | 0,042     | 6,00   |
| МКЦ 102                                            | 0,106     | 15,15  |
| Магнію стеарат                                     | 0,070     | 1,00   |
| Всього                                             | 0,700     | 100,00 |

Готові таблетки «Комбідерм» характеризувались діаметром 12 мм, середньою масою 0,7 г, однорідністю маси  $\pm 1,45$  %, стійкістю до роздавлювання 91,9 Н, стираністю 0,53 % і розпадалися у воді очищеній упродовж 2 хвилин [313].

#### 4.5 Розробка технології виготовлення таблеток «Комбідерм»

При отриманні таблеток методом прямого пресування одним з критичних параметрів процесу виробництва є зусилля пресування. Від величини прикладеного тиску в ході таблетування будуть залежати основні фармако-технологічні показники якості таблеток, такі як: висота, стійкість до роздавлювання, стираність і розпадання.

З метою вибору оптимальних режимів таблетування були проведені дослідження із вивчення впливу питомого тиску пресування на основні фармако-технологічні властивості таблеток «Комбідерм».

Таблетки на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині пресували при зусиллі пресування в межах від 72 МПа до 579 МПа. В даному інтервалі значень таблетки мали силу виштовхування не більше 3,6 МПа, а при 579 МПа сила виштовхування становила 7,2 МПа, що перевищує рекомендовані норми – 5 МПа. Це вказує про вихід параметрів пресування з оптимального діапазону для розроблених таблеток.

При зміні зусилля пресування таблетки «Комбідерм» суттєво відрізнялися за зовнішнім виглядом, зокрема блиском поверхні та висотою таблетки. Ілюстрацію таблеток «Комбідерм», отриманих при різному зусиллі пресування, показано на рисунку 4.19.



Рис. 4.19 Зовнішній вигляд таблеток «Комбідерм», отриманих при різному зусиллі пресування

Вимірювання висоти таблеток для кожної досліджуваної точки дозволило визначити середнє значення з мінімізацією похибки та побудувати діаграму впливу зусилля пресування на висоту таблеток «Комбідерм» (рис. 4.20).

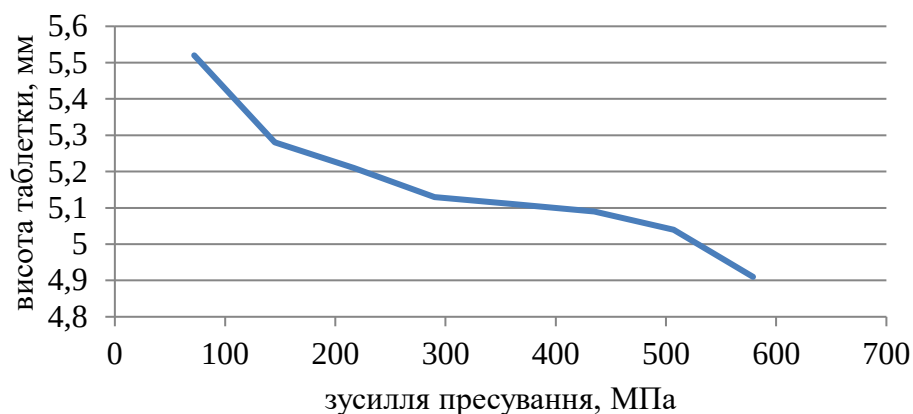


Рис. 4.20 Залежність висоти таблеток «Комбідерм» від зусилля пресування

Як видно з рисунку, при підвищенні зусилля пресування спостерігається поступове зменшення висоти таблеток, а в діапазоні 290-435 МПа відмічено найбільш однорідні значення висоти таблеток  $5,11 \pm 0,02$  мм.

Критерієм якості таблеток є їх міцність. Вплив зусилля пресування на стійкість таблеток «Комбідерм» до роздавлювання відображено на рис. 4.21.

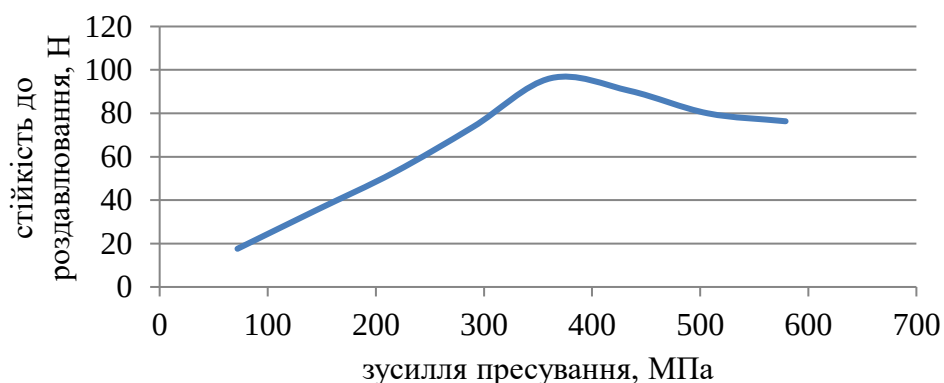


Рис. 4.21 Вплив зусилля пресування на стійкість таблеток «Комбідерм» до роздавлювання

Отримана крива має вигляд параболі. При збільшенні зусилля пресування до 362 МПа стійкість до роздавлювання стрімко підвищується і досягає максимуму 96,2 Н. Прикладання вищого зусилля пресування супроводжується поступовим зниженням стійкості таблеток «Комбідерм» до роздавлювання. Це явище можна пояснити деформацією частинок компонентів таблеток.

Також досліджували стираність таблеток «Комбідерм» в залежності від зміни тиску пресування в інтервалі 72-579 МПа. Експериментальні результати наведені на рис. 4.22.



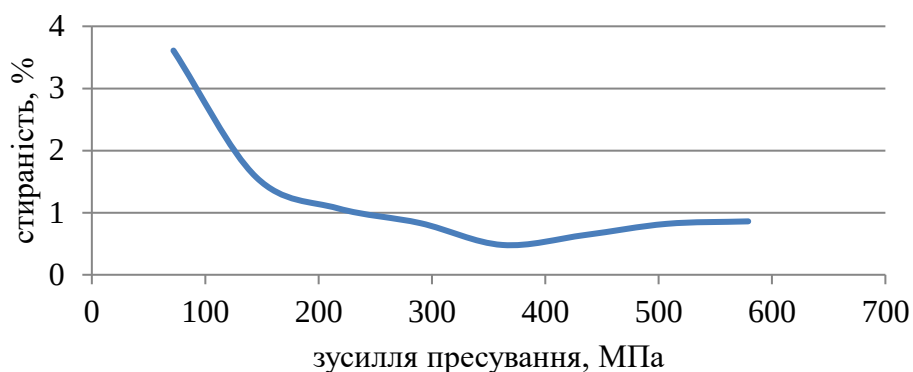


Рис. 4.22 Залежність стиранихості таблеток «Комбідерм» від зусилля пресування

При зміні зусилля пресування відмічено обернено пропорційну залежність стиранихості. В інтервалі від 72 МПа до 290 МПа стиранихість визначається вище допустимих значень, а зусилля таблетування від 290 МПа до 579 МПа забезпечують необхідну якість ЛФ. Найменше значення стиранихості таблеток 0,48 % отримали при прикладанні зусилля 362 МПа. Аналогічні зміни за рахунок деформації частинок підтверджуються поступовим зростанням стиранихості на верхніх досліджуваних точках.

Залежність часу розпадання таблеток «Комбідерм» від дії тиску пресування зображено на рис. 4.23.

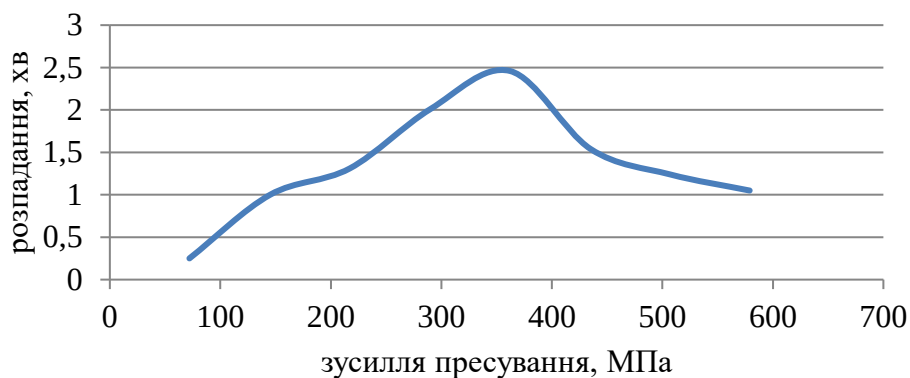


Рис. 4.23 Діаграма зміни часу розпадання таблеток «Комбідерм» від зусилля пресування

З рисунку видно, що таблетки розпадалися швидко (до 3 хвилин). Максимальний час розпадання 2 хв 46 с спостерігається при прикладанні зусилля 362 МПа.

На основі проведених досліджень можна стверджувати, що оптимальним зусиллям пресування, що забезпечує найкращі показники якості з мінімальними відхиленнями, є інтервал від 290 МПа до 435 МПа. При цьому стійкість до роздавлювання буде в інтервалі від 73,75Н до 96,20 Н, стираність 0,48-0,86 %, розпадання 1,05-2,46 хв.

Отримані результати лягли в основу розробки технологічного промислового регламенту на виробництво таблеток «Комбідерм». Технологічна схема процесу виготовлення таблеток методом прямого пресування наведена в додатку Ж.2.

#### Висновки до розділу 4

1. Наведено результати фармако-технологічних випробувань подрібнених порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 та 2 шарів за допомогою ножевого та шнекового млинів. Для подрібнення порошку 1 шару обґрунтовано використання ножевого млина, а для порошку 2 шару – шнекового. Запропоновано оптимальний розмір частинок для порошку кріофілізованої ксенодерми свині 1 і 2 шарів до 1 мм. Обґрунтовано доцільність створення комбінованих таблеток з порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 та 2 шарів у співвідношенні 1:10.

2. Вивчено вплив ДР на фармако-технологічні показники порошків і таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. Експериментально підтверджено недоцільність введення лецитину соняшникового в якості зв'язуючої речовини. З використанням математичного планування експерименту досліджено вплив структуроутворювачів, розпушувачів, ковзних речовин на фармако-технологічні властивості маси для таблетування і таблеток «Комбідерм». Показано переваги неусілін US 2, кальцію дигідрофосфату безводного та сорбіту, натрію кроскармелоза та поліплаздон XL-10.

3. Методом випадкового балансу досліджено кількості ДР. Проведені експериментальні дослідження довели, що кращі фармако-технологічні показники порошкових сумішей і таблеток «Комбідерм» отримано при використанні 0,014 г

натрію кроскармелози та 0,7 г неусіліну US 2 в розрахунку на 1 таблетку. Кращі досліджувані показники спостерігали при використанні сорбіту в кількості 0,035 г.

4. Встановлено взаємодію між кількостями ДР та якістю порошкових сумішей і таблеток «Комбідерм». Одним з визначальних показників якості таблеток є стійкість до роздавлювання і стираність. Стираність таблеток «Комбідерм» суттєво залежить від введеної кількості натрію кроскармелози, причому при збільшенні її введення відмічається зменшення стираності у 2,59 рази. При аналізі рівнянь регресії другого порядку побудовано лінії рівного виходу. Це дозволило знайти координату оптимуму, що відповідає поєднанню ДР у співвідношенні 0,051548 г (7,364 %) сорбіту, 0,019887 г (2,841 %) натрію кроскармелози і 0,065226 г (9,318 %) неусіліну US 2. Запропоновано оптимальний склад, в який введено натрію кроскармелозу, неусілін US 2, МКЦ 102 та магнію стеарат.

5. Підібрано оптимальні параметри пресування таблеток в інтервалі від 290 МПа до 435 МПа. Розроблено технологічну схему виготовлення таблеток методом прямого пресування.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Бигунык ВВ. Выбор оптимальных условий измельчения криолиофилизированной ксенодермы свиньи. *Вестник фармации. Витебский государственный медицинский университет*. 2015; 4 (70): 44-50 (Особистий внесок – проведено експериментальні результати, підготовлено статтю до друку).

2. Грошовий ТА, Равлів ЮА, Тригубчак ОВ, Цимбалюк АВ, винахідники; Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, патентовласник. Таблетований засіб на основі кріоліофілізованої шкіри свині з лецитином. Патент України № 90662. 2014 Черв. 10 (Особистий внесок – участь в експериментальних дослідженнях, статистична обробка результатів експерименту, опис результатів дослідження).

З. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Бігуняк ВВ, винахідники; Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, патентовласник. Таблетки кріоліофілізованої ксенодерми свині. Патент України № 118944. 2019 Бер. 25 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, підготовка матеріалів).

Результати досліджень, описані в даному розділі висвітлені у тезах [298, 299, 301, 310-312].

## Розділ 5

### РОЗРОБКА І ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОК АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ З АТОРВАСТАТИНОМ

Оскільки більшість аналогів комбінованих таблеток АСК з аторвастатином є дво- чи тришарові таблетки [314], для виготовлення яких необхідне спеціальне обладнання, що відсутнє у вітчизняних виробників, у розділі наведено результати експериментальних досліджень з розробки складу і технології ЛЗ з фіксованою комбінацією – таблетки АСК з аторвастатином [315] традиційними методами: прямим пресуванням і вологою грануляцією.

#### 5.1 Дослідження при розробці таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином методом прямого пресування

Виходячи з фармако-технологічних показників АСК, при розробці складу таблеток АСК з аторвастатином методом прямого пресування для дослідження використали ДР, які згрупували за їх функціональним призначенням. Група наповнювачів (фактор А) включала  $a_1$  – МКЦ 102,  $a_2$  – лактозу моногідрат безводну (SuperTab® 22AN),  $a_3$  – сорбіт (Sorbitab SD 250),  $a_4$  – маніт (Perlitol 200 SD); розпушувачі (фактор В):  $b_1$  – натрію кроскармелоза,  $b_2$  – натрію крохмаль гліколят,  $b_3$  – крохмаль кукурудзяний,  $b_4$  – кросповідон XL-10; ковзні речовини (фактор С):  $c_1$  – аеросил 200,  $c_2$  – тальк,  $c_3$  – неусілін US 2,  $c_4$  – магнію карбонат важкий; змащувальні речовини (фактор D):  $d_1$  – магнію стеарат,  $d_2$  – кальцію стеарат,  $d_3$  – стеаринова кислота,  $d_4$  – ПЕГ 8000. Для забезпечення стабільності АСК додавали 1 % лимонної кислоти безводної. З метою отримання кишково-розчинних таблеток АСК з аторвастатином в таблетну масу вводили Shin-Etsu AS-MF, який розчинний у водній дисперсії при нейтральному рН ( $\geq 6,0$ ) [316-318].

Матрицю планування експерименту на основі 4\*4 латинського квадрату та результати досліджень наведено у табл. 5.1.

## Матриця планування експерименту і результати дослідження порошкових сумішей і таблеток АСК з аторвастатином

| серія | A              | B              | C              | D              | y <sub>1</sub> | y <sub>1</sub> ' | y <sub>2</sub> | y <sub>2</sub> ' | y <sub>3</sub> | y <sub>3</sub> ' | y <sub>4</sub> | y <sub>4</sub> ' | y <sub>5</sub> | y <sub>5</sub> ' | y <sub>6</sub> | y <sub>6</sub> ' | y <sub>7</sub> | y <sub>7</sub> ' | y <sub>8</sub> | y <sub>8</sub> ' | y <sub>9</sub> | y <sub>9</sub> ' | y <sub>10</sub> | y <sub>10</sub> ' | D     | D'    |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|-----------------|-------------------|-------|-------|
| 1     | a <sub>1</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>1</sub> | 0,3168         | 0,3135           | 0,3961         | 0,3909           | 149,6          | 147,4            | 36,0           | 39,2             | 2              | 2                | 3              | 3                | 5,40           | 5,29             | 4,17           | 4,11             | 42             | 42               | 60              | 60                | 0,134 | 0,107 |
| 2     | a <sub>1</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>4</sub> | 0,5429         | 0,5527           | 0,7415         | 0,7600           | 61,2           | 54,1             | 35,6           | 38,5             | 3              | 2                | 3              | 2                | 6,42           | 4,94             | 0,46           | 0,46             | 62             | 65               | 60              | 60                | 0,773 | 0,524 |
| 3     | a <sub>1</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>2</sub> | 0,4615         | 0,4545           | 0,6122         | 0,6000           | 52,0           | 43,7             | 36,3           | 34,1             | 3              | 4                | 5              | 4                | 2,92           | 3,08             | 0,55           | 0,55             | 100            | 89               | 30              | 29                | 0,811 | 0,841 |
| 4     | a <sub>1</sub> | b <sub>4</sub> | c <sub>4</sub> | d <sub>3</sub> | 0,5611         | 0,5509           | 0,7575         | 0,7390           | 59,6           | 42,8             | 37,7           | 35,9             | 3              | 2                | 3              | 2                | 8,48           | 10,50            | 0,85           | 0,85             | 77             | 68               | 60              | 60                | 0,612 | 0,370 |
| 5     | a <sub>2</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>3</sub> | 0,6271         | 0,6143           | 0,8135         | 0,8135           | 52,9           | 50,0             | 36,3           | 34,7             | 1              | 1                | 3              | 3                | 11,27          | 9,57             | 4,93           | 4,95             | 40             | 39               | 60              | 23                | 0,211 | 0,232 |
| 6     | a <sub>2</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>2</sub> | 0,3382         | 0,3420           | 0,4239         | 0,4181           | 95,5           | 135,5            | 33,3           | 38,8             | 3              | 2                | 4              | 4                | 9,21           | 6,84             | 3,85           | 3,62             | 72             | 78               | 30              | 4                 | 0,253 | 0,184 |
| 7     | a <sub>2</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>4</sub> | d <sub>4</sub> | 0,6118         | 0,6240           | 0,7800         | 0,8000           | 45,1           | 42,3             | 40,0           | 37,1             | 1              | 2                | 3              | 2                | 10,01          | 6,08             | 0,57           | 0,57             | 82             | 84               | 30              | 30                | 0,241 | 0,601 |
| 8     | a <sub>2</sub> | b <sub>4</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>1</sub> | 0,5491         | 0,5393           | 0,7366         | 0,7190           | 47,8           | 48,9             | 36,5           | 35,1             | 4              | 3                | 2              | 1                | 7,42           | 6,40             | 5,12           | 5,77             | 82             | 64               | 60              | 60                | 0,576 | 0,392 |
| 9     | a <sub>3</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>4</sub> | 0,5411         | 0,5316           | 0,6733         | 0,6587           | 55,6           | 41,2             | 35,9           | 35,4             | 3              | 2                | 1              | 1                | 2,41           | 2,78             | 5,43           | 5,12             | 39             | 43               | 60              | 60                | 0,309 | 0,302 |
| 10    | a <sub>3</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>4</sub> | d <sub>1</sub> | 0,6587         | 0,6447           | 0,8189         | 0,7974           | 71,8           | 42,0             | 37,8           | 35,4             | 2              | 1                | 1              | 1                | 5,99           | 5,74             | 5,97           | 7,49             | 34             | 49               | 60              | 60                | 0,207 | 0,182 |
| 11    | a <sub>3</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>3</sub> | 0,3367         | 0,3443           | 0,4040         | 0,3987           | 112,8          | 110,6            | 37,1           | 41,0             | 3              | 2                | 1              | 2                | 7,99           | 7,80             | 8,31           | 8,30             | 36             | 36               | 60              | 60                | 0,070 | 0,055 |
| 12    | a <sub>3</sub> | b <sub>4</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>2</sub> | 0,5611         | 0,5717           | 0,7575         | 0,7575           | 69,4           | 49,9             | 38,9           | 36,5             | 3              | 3                | 3              | 4                | 9,05           | 11,76            | 0,83           | 0,83             | 50             | 42               | 30              | 30                | 0,424 | 0,399 |
| 13    | a <sub>4</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>4</sub> | d <sub>2</sub> | 0,5429         | 0,5527           | 0,7238         | 0,7070           | 65,0           | 67,6             | 37,0           | 39,3             | 2              | 2                | 3              | 2                | 10,36          | 12,29            | 7,48           | 7,08             | 38             | 36               | 23              | 60                | 0,191 | 0,144 |
| 14    | a <sub>4</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>3</sub> | 0,4810         | 0,4927           | 0,6516         | 0,6733           | 60,0           | 78,2             | 35,5           | 37,2             | 1              | 1                | 1              | 2                | 3,66           | 3,65             | 8,63           | 8,46             | 36             | 36               | 60              | 60                | 0,127 | 0,177 |
| 15    | a <sub>4</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>1</sub> | 0,5527         | 0,5630           | 0,7070         | 0,7070           | 57,3           | 92,1             | 39,8           | 40,9             | 4              | 3                | 3              | 4                | 9,07           | 11,10            | 1,88           | 1,88             | 43             | 42               | 20              | 22                | 0,392 | 0,260 |
| 16    | a <sub>4</sub> | b <sub>4</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>4</sub> | 0,3578         | 0,3578           | 0,4293         | 0,4237           | 116,7          | 118,0            | 33,6           | 39,1             | 1              | 1                | 2              | 1                | 9,32           | 13,00            | 5,30           | 5,18             | 36             | 39               | 60              | 3                 | 0,077 | 0,055 |

Примітки: y<sub>1</sub>, y<sub>1</sub>' – насипна густина першої та другої серії відповідно, г/мл;  
 y<sub>2</sub>, y<sub>2</sub>' – густина після усадки першої та другої серії відповідно, г/мл;  
 y<sub>3</sub>, y<sub>3</sub>' – текучість першої та другої серії відповідно, с/100 г;  
 y<sub>4</sub>, y<sub>4</sub>' – кут відкосу першої та другої серії відповідно, °;  
 y<sub>5</sub>, y<sub>5</sub>' – процес таблетування першої та другої серії відповідно, бали  
 y<sub>6</sub>, y<sub>6</sub>' – зовнішній вигляд таблеток першої та другої серії відповідно, бали;  
 y<sub>7</sub>, y<sub>7</sub>' – однорідність маси першої та другої серії відповідно, ±%;  
 y<sub>8</sub>, y<sub>8</sub>' – стійкість таблеток до роздавлювання першої та другої серії відповідно, Н;  
 y<sub>9</sub>, y<sub>9</sub>' – стираність першої та другої серії відповідно, %;  
 y<sub>10</sub>, y<sub>10</sub>' – розпадання першої та другої серії відповідно, хв;  
 D, D' – функція бажаності першої та другої серії відповідно

Вплив факторів та їх рівнів оцінювали за результатами дисперсійного аналізу (додаток 3.1). В результаті досліджень встановлено, що насипна густина і густина після усадки таблетної маси суттєво покращуються при використанні магнію карбонату важкого і SuperTab® 22AN. Найменше значення стираності спостерігається при додаванні МКЦ 102, тальку, крохмалю кукурудзяного і кальцію стеарату. Найбільший вплив на стійкість таблеток до роздавлювання проявляє МКЦ 102. Лідерами серед вивчених речовин, що впливають на розпадання є кальцію стеарат, SuperTab® 22AN, крохмаль кукурудзяний і тальк.

Для прийняття рішення щодо вибору найкращих рівнів факторів для наступного експерименту використана функція бажаності. Результати статистичної обробки даних функції бажаності показали, що кращими ДР є МКЦ 102 ( $a_1$ ), неусілін US 2 ( $c_3$ ), тальк ( $c_2$ ), крохмаль кукурудзяний ( $b_3$ ) і кальцію стеарат ( $d_2$ ).

Для вивчення кількісних характеристик кращих ДР (табл. 5.2) використовували метод випадкового балансу.

Таблиця 5.2

**Фактори та їх рівні при дослідженні кількостей ДР у складі таблетки АСК з аторвастатином**

| Позначення фактору | Фактор                                  | Рівень фактору |              |             |
|--------------------|-----------------------------------------|----------------|--------------|-------------|
|                    |                                         | нижній «-»     | основний «0» | верхній «+» |
| $x_1$              | Кількість МКЦ 102, г                    | 0,046          | 0,048        | 0,05        |
| $x_2$              | Кількість Shin-Etsu AS-MF, г            | 0,021          | 0,022        | 0,023       |
| $x_3$              | Кількість крохмалю кукурудзяного, г     | 0,002          | 0,006        | 0,010       |
| $x_4$              | Кількість неусіліну US2, г              | 0,012          | 0,016        | 0,020       |
| $x_5$              | Кількість тальку, г                     | 0,002          | 0,004        | 0,006       |
| $x_6$              | Кількість кислоти лимонної безводної, г | 0              | 0,001        | 0,002       |

Матриця планування експерименту і результати випробувань порошкових сумішей і таблеток АСК з аторвастатином наведено в табл. 5.3.

В результаті встановлено, що до складу таблеток АСК з аторвастатином доцільно додавати більшу кількість МКЦ 102, вивчати кількості Shin-Etsu AS-MF, крохмалю кукурудзяного, неусіліну US 2, тальку та кислоти лимонної безводної на нижніх досліджуваних рівнях.

**Матриця планування експерименту, результати дослідження порошкових сумішей і таблеток АСК з аторвастатином**

| серія | x <sub>1</sub> | x <sub>2</sub> | x <sub>3</sub> | x <sub>4</sub> | x <sub>5</sub> | x <sub>6</sub> | y <sub>1</sub> | y <sub>2</sub> | y <sub>3</sub> | y <sub>4</sub> | y <sub>5</sub> | y <sub>6</sub> | y <sub>7</sub> | y <sub>8</sub> | y <sub>9</sub> | y <sub>10</sub> | y <sub>11</sub> |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 1     | -              | -              | -              | +              | +              | +              | 0,4472         | 0,5768         | 22,47          | 40,7           | 39,4           | 4              | 4              | 3,43           | 0,23           | 0,5             | 47,67           |
| 2     | -              | +              | -              | +              | -              | +              | 0,4359         | 0,6169         | 29,35          | 40,5           | 40,0           | 5              | 4              | 3,65           | 0,21           | 1,0             | 50,33           |
| 3     | +              | -              | -              | -              | -              | -              | 0,4902         | 0,6185         | 20,73          | 29,1           | 39,8           | 5              | 5              | 2,55           | 0,16           | 1,0             | 89,00           |
| 4     | +              | +              | -              | -              | +              | -              | 0,4680         | 0,6486         | 27,84          | 30,7           | 39,4           | 4              | 5              | 2,67           | 0,32           | 0,2             | 49,67           |
| 5     | -              | -              | +              | +              | -              | -              | 0,4581         | 0,5881         | 22,09          | 48,1           | 39,9           | 5              | 5              | 2,70           | 0,35           | 0,5             | 56,33           |
| 6     | -              | +              | +              | -              | +              | +              | 0,4923         | 0,6737         | 26,92          | 46,9           | 40,0           | 5              | 5              | 2,94           | 0,50           | 0,2             | 52,00           |
| 7     | +              | -              | +              | +              | +              | -              | 0,4325         | 0,5790         | 25,30          | 66,1           | 40,0           | 5              | 5              | 2,22           | 0,98           | 0,2             | 42,33           |
| 8     | +              | +              | +              | -              | -              | +              | 0,4865         | 0,6667         | 27,03          | 39,6           | 39,2           | 5              | 4              | 3,69           | 0,72           | 0,2             | 47,67           |
| 9     | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0,4614         | 0,5971         | 22,73          | 34,0           | 37,3           | 4              | 4              | 2,59           | 0,29           | 0,3             | 62,33           |
| 10    | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0,4663         | 0,6365         | 26,74          | 35,0           | 38,5           | 4              | 4              | 2,82           | 0,35           | 0,3             | 71,33           |

Примітки: y<sub>1</sub> – насипна густина, г/мл; y<sub>2</sub> – густина після усадки, г/мл; y<sub>3</sub> – індекс Карра,%; y<sub>4</sub> – текучість, с/100 г; y<sub>5</sub> – кут відкосу, °; y<sub>6</sub> – процес таблетування, бали; y<sub>7</sub> – зовнішній вигляд, бали; y<sub>8</sub> – однорідність маси, %; y<sub>9</sub> – стираність,%; y<sub>10</sub> – розпадання, хв; y<sub>11</sub> – стійкість до роздавлювання, Н

Для подальших експериментів було відібрано Shin-Etsu AS-MF та неусілін US

2. Перелік досліджуваних кількісних факторів наведено в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

**Перелік кількісних факторів та їх рівні у складі таблеток АСК з аторвастатином**

| Фактор                                        | Інтервал | Рівень фактору                   |                          |                        |                           |                                   |
|-----------------------------------------------|----------|----------------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
|                                               |          | Нижня<br>«зіркова»<br>точка «-α» | Нижній<br>рівень<br>«-1» | Основний<br>рівень «0» | Верхній<br>рівень<br>«+1» | Верхня<br>«зіркова»<br>точка «+α» |
| x <sub>1</sub> – кількість Shin-Etsu AS-MF, г | 0,002    | 0,019172                         | 0,020                    | 0,022                  | 0,024                     | 0,024828                          |
| x <sub>2</sub> – кількість неусіліну US 2, г  | 0,003    | 0,004758                         | 0,006                    | 0,009                  | 0,012                     | 0,013242                          |

Матриця планування експерименту і результати дослідження таблеток АСК з аторвастатином наведено в таблиці 5.5. Характер впливу досліджуваних факторів на якість таблеток АСК з аторвастатином описували рівняннями регресії:

$$\begin{aligned}
 y_1 &= 0,4173 - 0,0097x_2 \\
 y_5 &= 42,9 + 0,5x_1 - 0,5x_2 - 1,1x_1^2 - 3,0x_2^2 \\
 y_8 &= 2,92 - 0,19x_2 \\
 y_9 &= 67,16 + 6,43x_1 \\
 y_{10} &= 0,38 - 0,02x_1 \\
 y_{11} &= 37,38 + 21,18x_2 - 29,65x_1x_2
 \end{aligned}
 \tag{5.1}$$



**Матриця симетричного композиційного ротатбельного уніформ-плану  
другого порядку та результати дослідження таблеток АСК з аторвастатином**

| Серія | x <sub>1</sub> | x <sub>2</sub> | y <sub>1</sub> | y <sub>2</sub> | y <sub>3</sub> | y <sub>4</sub> | y <sub>5</sub> | y <sub>6</sub> | y <sub>7</sub> | y <sub>8</sub> | y <sub>9</sub> | y <sub>10</sub> | y <sub>11</sub> |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 1     | 1              | 1              | 0,4154         | 0,5665         | 26,67          | 82,5           | 38,3           | 3              | 5              | 1,88           | 85,83          | 0,25            | 58,25           |
| 2     | -1             | 1              | 0,4166         | 0,5773         | 27,84          | 97,4           | 34,8           | 3              | 5              | 2,51           | 66,17          | 0,35            | 132,00          |
| 3     | 1              | -1             | 0,4345         | 0,5949         | 26,97          | 123,0          | 41,2           | 3              | 5              | 3,14           | 85,83          | 0,31            | 56,00           |
| 4     | -1             | -1             | 0,4339         | 0,6142         | 29,35          | 56,9           | 37,7           | 3              | 5              | 2,15           | 60,17          | 0,30            | 11,17           |
| 5     | +α             | 0              | 0,4098         | 0,5774         | 29,03          | 130,9          | 40,4           | 3              | 5              | 1,81           | 67,50          | 0,38            | 47,67           |
| 6     | - α            | 0              | 0,4164         | 0,5894         | 29,35          | 68,1           | 42,7           | 3              | 5              | 2,31           | 63,17          | 0,42            | 10,5            |
| 7     | 0              | +α             | 0,3997         | 0,5584         | 28,42          | 84,0           | 38,5           | 3              | 5              | 2,35           | 68,17          | 0,42            | 40,0            |
| 8     | 0              | - α            | 0,4291         | 0,6130         | 30,00          | 130,1          | 37,0           | 3              | 5              | 2,81           | 60,67          | 0,39            | 7,2             |
| 9     | 0              | 0              | 0,4079         | 0,5796         | 29,63          | 101,0          | 42,6           | 3              | 5              | 3,06           | 64,50          | 0,37            | 33,73           |
| 10    | 0              | 0              | 0,4263         | 0,6612         | 35,53          | 62,9           | 43,2           | 3              | 5              | 2,77           | 69,75          | 0,39            | 41,0            |

Примітки: y<sub>1</sub> - насипна густина до усадки, г/мл; y<sub>2</sub> - густина після усадки, г/мл; y<sub>3</sub> - індекс Карра, %; y<sub>4</sub> - текучість, с/100 г; y<sub>5</sub> - кут відкосу, °; y<sub>6</sub> - пресування, бали; y<sub>7</sub> - зовнішній вигляд, бали; y<sub>8</sub> - однорідність маси, ±%; y<sub>9</sub> - стійкість до роздавлювання, Н; y<sub>10</sub> - стираність, %; y<sub>11</sub> - розпадання, хв

На основі отриманих моделей будували лінії рівного виходу, що дозволило встановити оптимальні значення фармако-технологічних показників при x<sub>1</sub> = +α, x<sub>2</sub> = +1. За результатами проведених досліджень запропоновано наступний склад таблеток: 75 мг АСК, 10 мг аторвастатину кальцію, 25 мг Shin-Etsu AS-MF, 12 мг неусілін US 2, 73 мг МКЦ 102, 2 мг крохмалю кукурудзяного, 1 мг кислоти лимонної безводної та 2 мг кальцію стеарату.

Таблетна маса наведеного складу характеризувалася втратою в масі при висушуванні 1,65 %, насипною густиною 0,4587 г/мл, густиною після ущільнення 0,6346 г/мл, індексом Карра 27,72 %, текучістю 135,8 с/100 г, кутом відкосу 40,3 °. Отримані таблетки мали однорідність маси ±6,53 %, стійкість до роздавлювання 137,83 Н, стираність 0,03 %, розпадання в 6,8 фосфатному буферному розчині після 2 годин у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневій 57 хвилин. При вивченні кінетики розчинення в 6,8 буферному розчині спостерігалось дуже повільне вивільнення обох АФІ (31 % АСК і 11,9 % аторвастатину вивільнялося за 120 хв). Методика вивчення кінетики розчинення подана у додатку 3.2.

Наведені результати демонструють незадовільні показники якості кишково-розчинних таблеток АСК з аторвастатином, отриманих методом прямого пресування.

## 5.2 Вибір допоміжних речовин для отримання таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином з використанням методу вологої грануляції

Незадовільне вивільнення АФІ та погана сипучість таблетної маси потребує оптимізації складу і технології ЛЗ. Тому прийнято рішення дрібнодисперсний порошок аторвастатину кальцію зв'язати розчином у гранули [319], що покращить сипучість маси для таблетування [320].

Відібрані ДР розділили на 5 груп за функціональним призначенням. Досліджували наповнювачі (фактор А):  $a_1$  – лактоза моногідрат (Pharmatose 200M),  $a_2$  – сорбіт (Parteck SI 150),  $a_3$  – маніт (Parteck Delta M). Дослідники виявили, що розчинність аторвастатину кальцію помітно поліпшується при рН вищому 4,5 [321, 322]. Щоб довести рН водного розчину до потрібного інтервалу значень, до рецептури вводять основну або буферну речовину [323]. Як регулятор кислотності (фактор В) вивчали  $b_1$  – магнію карбонат основний (важкий),  $b_2$  – кальцію карбонат [324],  $b_3$  – кальцію дигідрофосфат. Для покращення розпадання гранул додавали розпушувач (фактор С):  $c_1$  – крохмаль кукурудзяний,  $c_2$  – натрію кроскармелоза,  $c_3$  – кросповідон XL-10. Зв'язуючі речовини (фактор D) були обрані серед полімерних сполук на основі ПВП ( $d_1$  – Kollidone 17 PF,  $d_2$  – плаздон К 90,  $d_3$  – плаздон К 25,  $d_4$  – плаздон К 30,  $d_5$  – плаздон S630), ГПМЦ ( $d_6$  – гіпромелоза Е 5,  $d_7$  – гіпромелоза Е 15), ГПЦ ( $d_8$  – Klucel EXF) і ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози ( $d_9$  – Shin-Etsu AS-MF) [325]. З метою підвищення вивільнення аторвастатину з гранул в розчин для зволоження додатково вводили солубілізатор [325] (фактор Е):  $e_1$  – неусілін US2,  $e_2$  – аеросил 200,  $e_3$  – натрію стеарилфумарат,  $e_4$  – натрію лаурилсульфат,  $e_5$  – крохмаль картопляний,  $e_6$  – крохмаль картопляний прежелатинізований (Starch 1500),  $e_7$  – ПЕГ 4000,  $e_8$  – ПЕГ 8000. Враховуючи той факт, що аторвастатин характеризується високою ліофільністю, це потребує додавання поверхнево-активної речовини. Класичним прикладом є полісорбат (твін 80), проте він несумісний з фенолом, саліцилатами [122]. Тому в якості солубілізатора досліджували  $e_9$  – полуксамер 338 [326]. При отриманні гранул 10,36 г аторвастатин кальцію змішували з 18,55 г МКЦ 101 та додавали 22 г

речовини з групи А, 33 г – В і 7,5 г – С. Матриця планування експерименту на основі латинського кубу другого порядку наведено в таблиці 5.8.

До 27,76 г води очищеної додавали зв'язуючу речовину і солубілізатор. Отриманим розчином зволожували порошкову суміш, пропускали через сито з діаметром отворів 2 мм і сушили при температурі 85 °С. Висушені гранули калібрували через сито з діаметром отворів 1 мм й випробовували двічі за фармако-технологічними показниками. До 92 г грануляту додавали 75 г АСК і ДР, вивчені у попередніх дослідженнях: 1 г кислоти лимонної, 21 г МКЦ 102, 10 г крохмалю кукурудзяного. Для опудрення використовували 1 г кальцію стеарату. Кожну серію таблетної маси досліджували двічі по всіх показниках згідно фармакопейних вимог. Пресували двоякоопуклі таблетки з діаметром 8 мм і середньою масою 0,2 г. Усі серії таблеток пресувалися без ускладнень, процес пресування оцінено на 5 балів. Отримані таблетки були цілими з гладкою блискучою поверхнею та кромкою. Відмічено кристалічні вкраплення АСК на фоні однорідної білої маси, тому зовнішній вигляд усіх серій оцінено на 4 бали. Результати випробувань гранулятів, таблетних мас і таблеток АСК з аторвастатином, виготовлених методом вологої грануляції, наведені в таблиці 5.8.

Статистичну обробку результатів експериментальних досліджень напівпродуктів і таблеток АСК з аторвастатином, отриманих методом вологої грануляції, проведено методами нейронних мереж [327] та дисперсійного аналізу (додаток 3.3).

Отримані дані дослідження вологості грануляту ( $y_1$ ) показали статистичну значимість ( $F_{\text{експ.}} < F_{\text{табл.}}$  при  $p = 0,05$ ) усіх вивчаючих груп ДР. Їх вплив можна зобразити у вигляді нерівності:  $A > C > D > E > B$ .

Результати дослідження вологості грануляту в найбільшій мірі залежать від природи наповнювача, причому найнижчі значення отримували при додаванні сорбіту під торговою маркою Parteck SI 150, а найвищі спостерігали при введенні маніту марки Parteck Delta M. Лактоза моногідрат марки Pharmatose 200M займає проміжне місце (рис. 5.3).

**П'ятифакторний план на основі латинського кубу другого порядку та результати досліджень гранулятив, таблетних мас і таблеток АСК з аторвастатином, отриманих методом вологої грануляції**

| серія | A              | B              | C              | D              | E              | y <sub>1</sub> | y <sub>1</sub> ' | y <sub>2</sub> | y <sub>2</sub> ' | y <sub>3</sub> | y <sub>3</sub> ' | y <sub>4</sub> | y <sub>4</sub> ' | y <sub>5</sub> | y <sub>5</sub> ' | y <sub>6</sub> | y <sub>6</sub> ' |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|
| 1     | a <sub>1</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>1</sub> | e <sub>1</sub> | 1,73           | 1,71             | 0,4321         | 0,4268           | 0,5147         | 0,5072           | 16,05          | 15,85            | 14,2           | 13,7             | 36,7           | 36,5             |
| 2     | a <sub>1</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>5</sub> | e <sub>2</sub> | 1,22           | 1,23             | 0,4598         | 0,4651           | 0,5634         | 0,5714           | 18,39          | 18,60            | 12,7           | 14,3             | 37,5           | 36,9             |
| 3     | a <sub>1</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>9</sub> | e <sub>3</sub> | 1,92           | 1,94             | 0,4762         | 0,4706           | 0,5714         | 0,5634           | 16,66          | 16,47            | 11,6           | 12,0             | 37,2           | 38,3             |
| 4     | a <sub>2</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>2</sub> | e <sub>4</sub> | 1,11           | 1,12             | 0,4659         | 0,4713           | 0,5325         | 0,5395           | 12,51          | 12,64            | 12,2           | 12,6             | 37,9           | 37,6             |
| 5     | a <sub>2</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>6</sub> | e <sub>5</sub> | 0,91           | 0,93             | 0,5294         | 0,5233           | 0,6000         | 0,5921           | 11,77          | 11,62            | 10,8           | 11,4             | 39,0           | 39,5             |
| 6     | a <sub>2</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>7</sub> | e <sub>6</sub> | 1,16           | 1,18             | 0,5056         | 0,5114           | 0,5921         | 0,6000           | 14,61          | 14,77            | 10,7           | 11,1             | 38,9           | 38,2             |
| 7     | a <sub>3</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>3</sub> | e <sub>7</sub> | 0,84           | 0,86             | 0,4054         | 0,4000           | 0,5000         | 0,4918           | 18,92          | 18,67            | 20,0           | 22,5             | 39,2           | 37,2             |
| 8     | a <sub>3</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>4</sub> | e <sub>8</sub> | 2,14           | 2,13             | 0,4706         | 0,4598           | 0,5405         | 0,5263           | 12,93          | 12,64            | 13,0           | 13,0             | 38,4           | 37,0             |
| 9     | a <sub>3</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>8</sub> | e <sub>9</sub> | 1,66           | 1,65             | 0,4773         | 0,4773           | 0,5753         | 0,5676           | 17,03          | 15,91            | 13,7           | 14,5             | 37,3           | 37,2             |
| 10    | a <sub>1</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>4</sub> | e <sub>9</sub> | 1,20           | 1,22             | 0,4211         | 0,4255           | 0,5263         | 0,5333           | 19,99          | 20,21            | 20,5           | 23,9             | 37,7           | 36,5             |
| 11    | a <sub>1</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>8</sub> | e <sub>7</sub> | 1,04           | 1,05             | 0,3830         | 0,3789           | 0,4865         | 0,4800           | 21,27          | 21,06            | 15,7           | 15,1             | 38,7           | 39,8             |
| 12    | a <sub>1</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>3</sub> | e <sub>8</sub> | 1,24           | 1,26             | 0,3977         | 0,4023           | 0,4545         | 0,4605           | 12,50          | 12,64            | 16,2           | 15,6             | 39,7           | 39,1             |
| 13    | a <sub>2</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>5</sub> | e <sub>3</sub> | 0,78           | 0,80             | 0,3529         | 0,3488           | 0,4412         | 0,4412           | 20,01          | 20,94            | 16,6           | 16,6             | 39,3           | 37,9             |
| 14    | a <sub>2</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>9</sub> | e <sub>1</sub> | 0,54           | 0,57             | 0,3889         | 0,3846           | 0,4730         | 0,4667           | 17,78          | 17,59            | 16,1           | 15,7             | 38,5           | 37,7             |
| 15    | a <sub>2</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>1</sub> | e <sub>2</sub> | 1,75           | 1,76             | 0,4424         | 0,4471           | 0,5604         | 0,5680           | 21,06          | 21,29            | 14,5           | 15,8             | 40,5           | 38,6             |
| 16    | a <sub>3</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>6</sub> | e <sub>6</sub> | 1,54           | 1,55             | 0,3620         | 0,3658           | 0,4290         | 0,4344           | 15,62          | 15,79            | 16,7           | 17,2             | 41,1           | 42,4             |
| 17    | a <sub>3</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>7</sub> | e <sub>4</sub> | 1,87           | 1,86             | 0,4013         | 0,4054           | 0,5094         | 0,5094           | 21,22          | 20,42            | 20,0           | 21,1             | 41,0           | 40,5             |
| 18    | a <sub>3</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>2</sub> | e <sub>5</sub> | 1,34           | 1,35             | 0,3851         | 0,3810           | 0,4651         | 0,4591           | 17,20          | 17,01            | 15,5           | 15,8             | 40,2           | 39,3             |
| 19    | a <sub>1</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>7</sub> | e <sub>5</sub> | 1,35           | 1,36             | 0,3874         | 0,3832           | 0,4700         | 0,4638           | 17,57          | 17,38            | 14,8           | 14,9             | 36,8           | 35,6             |
| 20    | a <sub>1</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>2</sub> | e <sub>6</sub> | 1,76           | 1,77             | 0,4401         | 0,4355           | 0,5037         | 0,5037           | 12,63          | 13,54            | 13,4           | 13,1             | 39,6           | 39,4             |
| 21    | a <sub>1</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>6</sub> | e <sub>4</sub> | 1,98           | 1,97             | 0,4403         | 0,4449           | 0,5351         | 0,5419           | 17,72          | 17,90            | 14,2           | 14,0             | 38,1           | 37,8             |
| 22    | a <sub>2</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>8</sub> | e <sub>8</sub> | 1,72           | 1,71             | 0,4342         | 0,4296           | 0,5111         | 0,5048           | 15,05          | 14,90            | 13,6           | 15,0             | 38,3           | 36,2             |
| 23    | a <sub>2</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>3</sub> | e <sub>9</sub> | 1,13           | 1,15             | 0,4774         | 0,4724           | 0,5741         | 0,5741           | 16,84          | 17,71            | 11,5           | 12,0             | 40,0           | 39,2             |
| 24    | a <sub>2</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>4</sub> | e <sub>7</sub> | 1,57           | 1,58             | 0,4544         | 0,4497           | 0,5385         | 0,5453           | 15,62          | 17,53            | 12,2           | 12,9             | 38,6           | 38,4             |
| 25    | a <sub>3</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>9</sub> | e <sub>2</sub> | 2,10           | 2,09             | 0,3713         | 0,3673           | 0,4642         | 0,4578           | 20,01          | 19,77            | 19,7           | 19,8             | 38,9           | 38,3             |
| 26    | a <sub>3</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>1</sub> | e <sub>3</sub> | 1,96           | 1,97             | 0,4001         | 0,3910           | 0,4846         | 0,4779           | 17,44          | 18,18            | 17,2           | 17,5             | 39,0           | 37,9             |
| 27    | a <sub>3</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>5</sub> | e <sub>1</sub> | 1,71           | 1,72             | 0,3797         | 0,3839           | 0,4669         | 0,4733           | 18,68          | 18,89            | 15,7           | 14,8             | 37,1           | 37,9             |

Примітки: y<sub>1</sub>, y<sub>1</sub>' – вологість грануляту першої та другої серії відповідно, %; y<sub>2</sub>, y<sub>2</sub>' – насипна густина грануляту першої та другої серії відповідно, г/мл; y<sub>3</sub>, y<sub>3</sub>' – густина після ущільнення грануляту першої та другої серії відповідно, г/мл; y<sub>4</sub>, y<sub>4</sub>' – індекс Карра грануляту першої та другої серії відповідно першої та другої серії відповідно, %; y<sub>5</sub>, y<sub>5</sub>' – текучість грануляту першої та другої серії відповідно, с/100 г; y<sub>6</sub>, y<sub>6</sub>' – кут відкосу грануляту першої та другої серії відповідно, °

| серія | y <sub>7</sub> | y <sub>7</sub> ' | y <sub>8</sub> | y <sub>8</sub> ' | y <sub>9</sub> | y <sub>9</sub> ' | y <sub>10</sub> | y <sub>10</sub> ' | y <sub>11</sub> | y <sub>11</sub> ' | y <sub>12</sub> | y <sub>12</sub> ' | y <sub>13</sub> | y <sub>13</sub> ' | y <sub>14</sub> | y <sub>14</sub> ' | y <sub>15</sub> | y <sub>15</sub> ' |
|-------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| 1     | 0,5912         | 0,5972           | 0,6955         | 0,6955           | 15,00          | 14,13            | 12,6            | 12,2              | 39,3            | 37,0              | 0,83            | 0,83              | 95              | 105               | 0,02            | 0,03              | 6,48            | 7,33              |
| 2     | 0,6233         | 0,6168           | 0,7310         | 0,7221           | 14,73          | 14,58            | 11,2            | 11,0              | 39,4            | 38,2              | 0,72            | 0,77              | 69              | 85                | 0,09            | 0,10              | 2,29            | 2,30              |
| 3     | 0,6085         | 0,6053           | 0,7217         | 0,7125           | 15,69          | 15,05            | 10,3            | 10,2              | 38,6            | 37,9              | 1,19            | 1,58              | 66              | 85                | 0,06            | 0,05              | 5,51            | 8,29              |
| 4     | 0,5852         | 0,5788           | 0,6584         | 0,6584           | 11,12          | 12,09            | 9,9             | 10,1              | 39,0            | 37,5              | 1,31            | 1,13              | 90              | 104               | 0,01            | 0,01              | 9,10            | 10,00             |
| 5     | 0,6630         | 0,6560           | 0,7520         | 0,7429           | 11,84          | 11,70            | 9,0             | 8,9               | 37,9            | 39,7              | 0,97            | 1,02              | 83              | 92                | 0,07            | 0,08              | 10,26           | 11,58             |
| 6     | 0,6249         | 0,6319           | 0,7199         | 0,7291           | 13,20          | 13,33            | 8,8             | 8,8               | 37,6            | 37,6              | 1,05            | 0,57              | 71              | 82                | 0,04            | 0,03              | 28,05           | 29,25             |
| 7     | 0,5833         | 0,5833           | 0,7121         | 0,7214           | 18,09          | 19,14            | 18,3            | 17,6              | 37,6            | 37,7              | 1,02            | 0,90              | 83              | 106               | 0,04            | 0,01              | 2,03            | 2,09              |
| 8     | 0,5951         | 0,5951           | 0,6930         | 0,6930           | 14,13          | 14,13            | 10,3            | 10,3              | 38,6            | 39,4              | 0,97            | 0,86              | 54              | 66                | 0,12            | 0,11              | 1,06            | 1,15              |
| 9     | 0,6254         | 0,6189           | 0,7426         | 0,7335           | 15,78          | 15,62            | 12,9            | 13,1              | 37,6            | 36,9              | 0,71            | 0,75              | 59              | 79                | 0,07            | 0,08              | 1,48            | 2,06              |
| 10    | 0,5603         | 0,5544           | 0,6948         | 0,6857           | 19,36          | 19,15            | 17,9            | 17,1              | 39,0            | 37,0              | 1,20            | 1,11              | 99              | 109               | 0,02            | 0,03              | 2,49            | 2,58              |
| 11    | 0,5631         | 0,5572           | 0,6771         | 0,6686           | 16,84          | 16,66            | 11,9            | 12,4              | 38,0            | 38,8              | 1,46            | 1,60              | 72              | 85                | 0,06            | 0,05              | 4,04            | 4,48              |
| 12    | 0,5519         | 0,5581           | 0,6451         | 0,6536           | 14,45          | 14,61            | 10,3            | 10,7              | 38,1            | 38,3              | 1,42            | 1,66              | 88              | 105               | 0,03            | 0,04              | 5,30            | 6,02              |
| 13    | 0,5170         | 0,5226           | 0,6097         | 0,6177           | 15,20          | 15,40            | 12,1            | 12,4              | 38,1            | 37,1              | 1,24            | 1,02              | 108             | 123               | 0,04            | 0,01              | 4,23            | 4,56              |
| 14    | 0,5432         | 0,5376           | 0,6360         | 0,6283           | 14,59          | 14,44            | 11,8            | 12,2              | 38,5            | 38,2              | 1,12            | 0,71              | 91              | 100               | 0,06            | 0,01              | 3,42            | 3,50              |
| 15    | 0,5986         | 0,5986           | 0,7092         | 0,7047           | 15,60          | 15,06            | 11,0            | 10,8              | 38,8            | 38,4              | 1,28            | 1,43              | 91              | 104               | 0,03            | 0,01              | 6,01            | 6,04              |
| 16    | 0,4998         | 0,4943           | 0,5685         | 0,5615           | 12,08          | 11,97            | 11,6            | 11,6              | 41,1            | 39,5              | 1,31            | 1,30              | 108             | 123               | 0,22            | 0,20              | 4,33            | 4,43              |
| 17    | 0,5665         | 0,5606           | 0,6728         | 0,6644           | 15,80          | 15,62            | 13,9            | 15,1              | 39,5            | 39,9              | 0,81            | 0,79              | 74              | 91                | 0,12            | 0,14              | 2,07            | 2,30              |
| 18    | 0,5385         | 0,5385           | 0,6518         | 0,6605           | 17,38          | 18,47            | 11,5            | 11,5              | 38,9            | 38,9              | 0,86            | 0,53              | 99              | 115               | 0,08            | 0,06              | 5,01            | 5,03              |
| 19    | 0,5519         | 0,5578           | 0,6485         | 0,6567           | 14,90          | 15,06            | 11,2            | 11,5              | 38,1            | 39,1              | 1,38            | 1,32              | 91              | 113               | 0,06            | 0,05              | 5,28            | 5,34              |
| 20    | 0,6013         | 0,6013           | 0,6893         | 0,6810           | 12,77          | 11,70            | 9,6             | 9,9               | 38,3            | 38,9              | 1,31            | 1,13              | 81              | 99                | 0,16            | 0,13              | 2,52            | 3,10              |
| 21    | 0,5988         | 0,6055           | 0,7091         | 0,6999           | 15,55          | 13,49            | 11,3            | 11,3              | 38,4            | 35,8              | 1,28            | 1,57              | 72              | 91                | 0,05            | 0,04              | 2,37            | 2,50              |
| 22    | 0,5723         | 0,5788           | 0,6690         | 0,6604           | 14,45          | 12,36            | 13,1            | 13,4              | 36,5            | 39,6              | 0,79            | 0,62              | 104             | 122               | 0,04            | 0,01              | 7,04            | 7,07              |
| 23    | 0,6201         | 0,6138           | 0,6906         | 0,6828           | 10,21          | 10,11            | 9,3             | 9,7               | 37,9            | 38,5              | 0,93            | 0,91              | 66              | 75                | 0,09            | 0,08              | 6,43            | 6,45              |
| 24    | 0,5941         | 0,5872           | 0,6904         | 0,6812           | 13,95          | 13,80            | 10,1            | 10,1              | 37,8            | 36,6              | 0,94            | 1,02              | 76              | 89                | 0,03            | 0,02              | 8,38            | 8,52              |
| 25    | 0,5389         | 0,5330           | 0,6627         | 0,6539           | 18,68          | 18,49            | 19,4            | 18,7              | 39,3            | 39,0              | 2,39            | 2,29              | 110             | 126               | 0,03            | 0,02              | 0,59            | 1,49              |
| 26    | 0,5487         | 0,5546           | 0,6699         | 0,6787           | 18,09          | 18,28            | 15,7            | 16,6              | 36,5            | 38,9              | 1,10            | 1,12              | 81              | 96                | 0,08            | 0,07              | 1,23            | 1,38              |
| 27    | 0,5364         | 0,5364           | 0,6409         | 0,6493           | 16,31          | 17,39            | 11,8            | 11,9              | 37,9            | 38,1              | 1,20            | 1,43              | 94              | 107               | 0,06            | 0,05              | 2,19            | 2,29              |

Примітки: y<sub>7</sub>, y<sub>7</sub>' – насипна густина таблетної маси першої та другої серії відповідно, г/мл; y<sub>8</sub>, y<sub>8</sub>' – густина після ущільнення таблетної маси першої та другої серії відповідно, г/мл; y<sub>9</sub>, y<sub>9</sub>' – індекс Карра таблетної маси першої та другої серії відповідно, %; y<sub>10</sub>, y<sub>10</sub>' – текучість таблетної маси першої та другої серії відповідно, с/100 г; y<sub>11</sub>, y<sub>11</sub>' – кут відкосу таблетної маси першої та другої серії відповідно, °; y<sub>12</sub>, y<sub>12</sub>' – однорідність маси таблеток першої та другої серії відповідно, %; y<sub>13</sub>, y<sub>13</sub>' – стійкість до роздавлювання таблеток першої та другої серії відповідно, Н; y<sub>14</sub>, y<sub>14</sub>' – стираність таблеток першої та другої серії відповідно, %; y<sub>15</sub>, y<sub>15</sub>' – розпадання таблеток першої та другої серії відповідно, хв

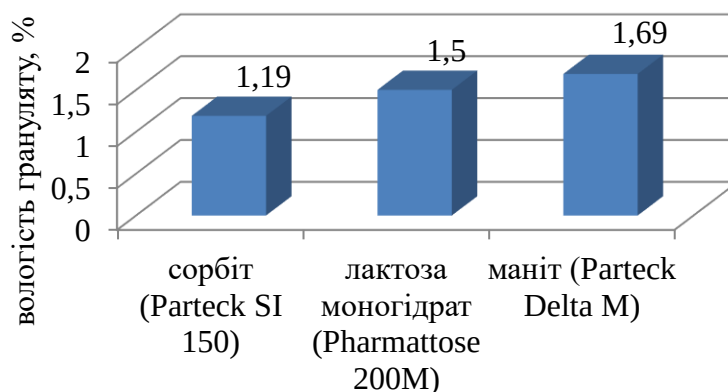


Рис. 5.3 Діаграма впливу природи наповнювачів на вологість грануляту

При вивченні розпушуючих речовин відмічено, що при додаванні натрію кроскармелози отримують гранули з середньою вологістю 1,26 %, а кросповідон XL-10 забезпечує найвищу вологість грануляту (рис. 5.4).

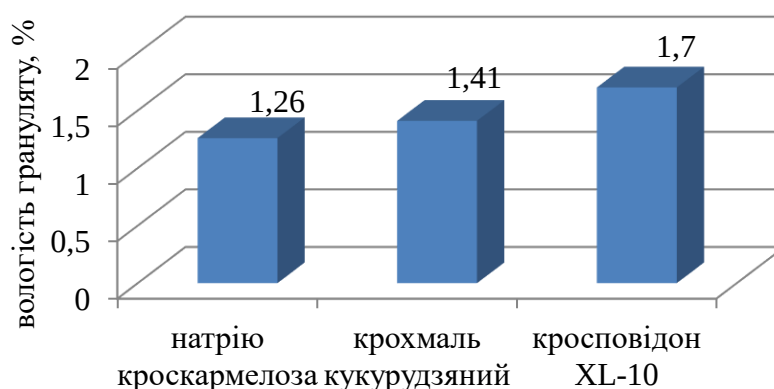


Рис. 5.4 Залежність вологості грануляту від природи розпушуючих речовин

Графічне зображення впливу досліджуваних зв'язуючих речовин на вологість грануляту наведено на рисунку 5.5.

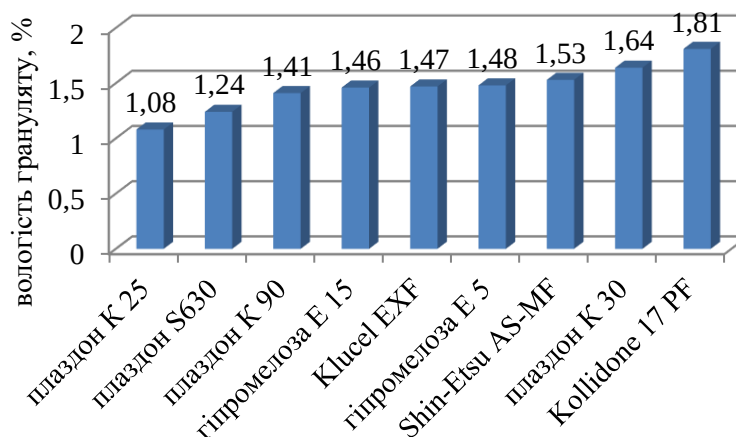


Рис. 5.5 Вплив зв'язуючих речовин на вологість грануляту

З рисунку видно, що при використанні плаздону К 25 отримували гранулят з найменшою втратою в масі при висушуванні, а Kollidone 17 PF – найбільшою.

Діаграма залежності вологості грануляту від природи солубілізатора зображено на рис. 5.6.

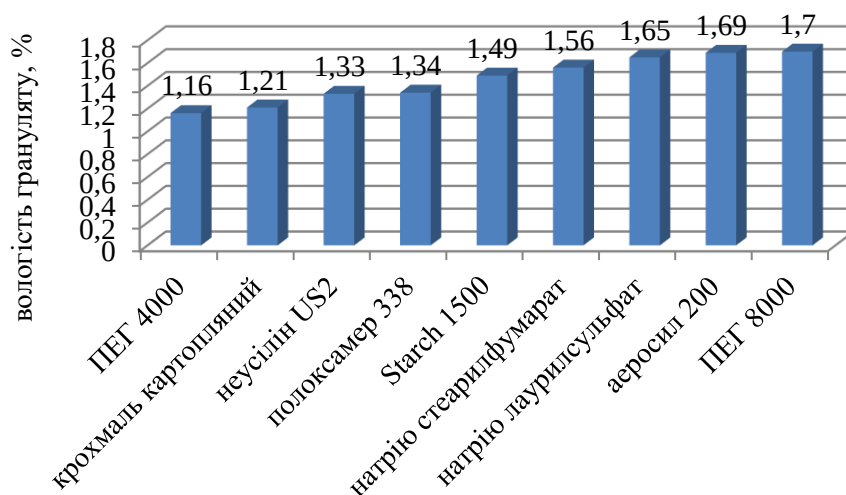


Рис. 5.6 Діаграма залежності вологості грануляту від природи солубілізатора

Експериментально підтверджено, що за впливом на вологість грануляту переваги отримали ПЕГ 4000 і крохмаль картопляний, а при використанні ПЕГ 8000, аеросилу 200 чи натрію лаурилсульфату втрата в масі при висушуванні грануляту була найвищою.

Ранжований ряд переваг фактору В за впливом на вологість грануляту має вигляд: магнію карбонат (кальцію карбонат) > кальцію дигідрофосфат (рис. 5.7).

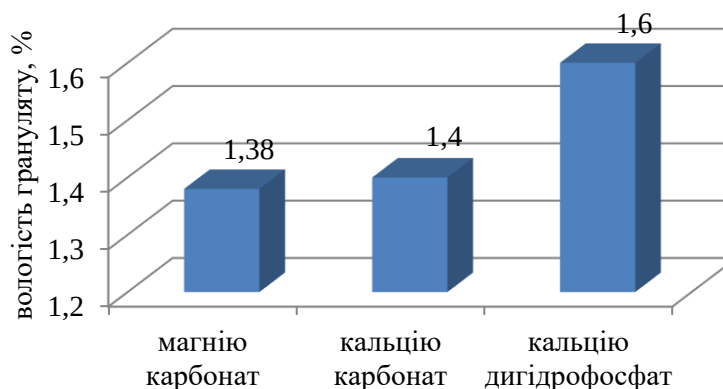


Рис. 5.7 Відносна сила впливу регуляторів кислотності на вологість грануляту

Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних показали, що на насипну густину грануляту ( $y_2$ ) вплив досліджуваних факторів виражається наступним чином:  $C > A > B > E > D$ .

Найбільший вплив на насипну густину має природа розпушуючої речовини. Залежність цього показника від використаного розпушувача показано на рисунку 5.8.

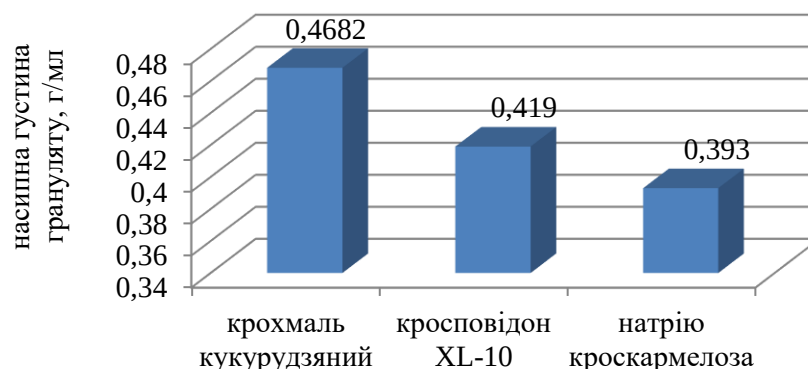


Рис. 5.8 Вплив розпушувачів на насипна густина грануляту

З рисунку випливає, що найбільше значення насипної густини грануляту отримували при використанні крохмалю кукурудзяного. При цьому кросповідон XL-10 мав переваги перед натрію кроскармелозою.

На рисунку 5.9 зображено діаграму залежності насипної густини грануляту від природи наповнювачів.

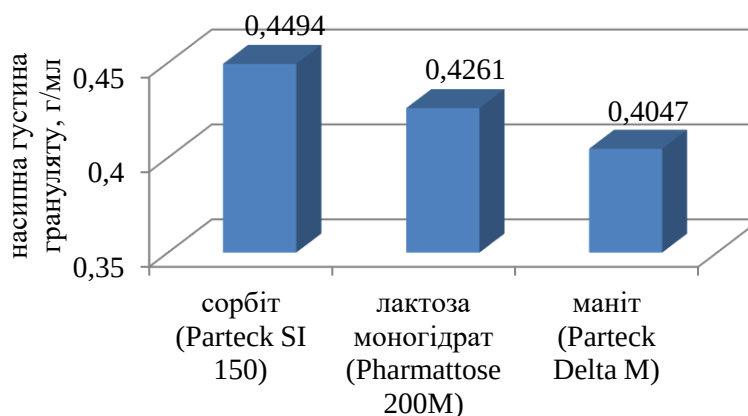


Рис. 5.9 Вплив наповнювачів на насипну густину грануляту

В даній групі ранжований ряд переваг має наступний порядок:  $a_2 > a_1 > a_3$ . Найкращі показники насипної густини грануляту показали серії, що вміщували в складі сорбіт (Parteck SI 150). Дещо нижчі результати відмічали при застосуванні лактози моногідрату (Pharmatose 200M). Маніт (Parteck Delta M) показав найменший результат.



Залежність насипної густини грануляту від досліджуваного регулятора кислотності ілюструє рисунок 5.10.

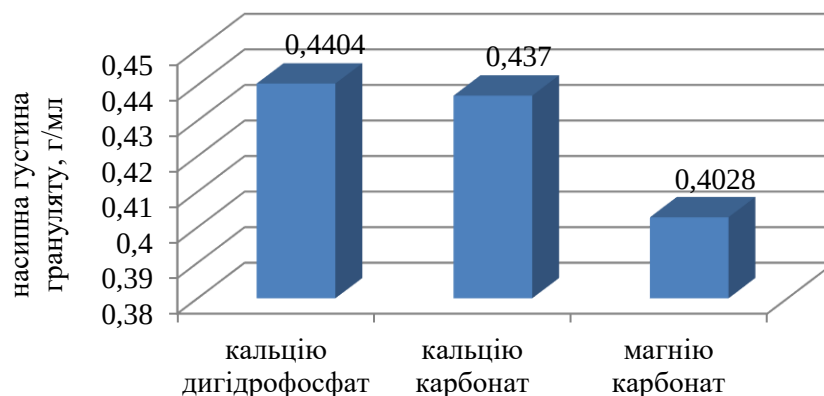


Рис. 5.10 Відносна сила впливу регуляторів кислотності на насипну густину грануляту

З рисунку видно, що за впливом на цей показник кальцію дигідрофосфат і кальцію карбонат мають суттєві переваги перед магнію карбонатом.

За впливом на насипну густину грануляту встановлено ранжований ряд переваг для досліджуваних солюбілізаторів: полоксамер 338 (0,4585 г/мл) > натрію лаурилсульфат (0,4382 г/мл) > крохмаль картопляний прежелатинізований (0,4367 г/мл) > ПЕГ 8000 (0,4324 г/мл) > крохмаль картопляний (0,4316 г/мл) > аеросил 200 (0,4255 г/мл) > ПЕГ 4000 (0,4119 г/мл) > натрію стеарилфумарат (0,4066 г/мл) > неусілін US2 (0,3993 г/мл).

Ранжований ряд переваг зв'язуючих речовин (фактор D) для насипної густини грануляту ілюструє нерівність: плаздон К 30 (0,4469 г/мл) > гіпромелоза Е 5 (0,4443 г/мл) > гіпромелоза Е 15 (0,4324 г/мл) > Klucel EXF (0,4301 г/мл) > плаздон К 90 (0,4298 г/мл) > плаздон К 25 (0,4259 г/мл) > Kollidone 17 PF (0,4233 г/мл) > Shin-Etsu AS-MF (0,4098 г/мл) > плаздон S630 (0,3984 г/мл).

При дослідженні грануляту за показником густини після ущільнення ( $\rho_3$ ) встановлена статистична значущість всіх п'яти факторів:  $C > B > A > E > D$ .

Графічне зображення впливу розпушуючих речовин (фактор С) на густину після ущільнення грануляту наведено на рисунку 5.11.

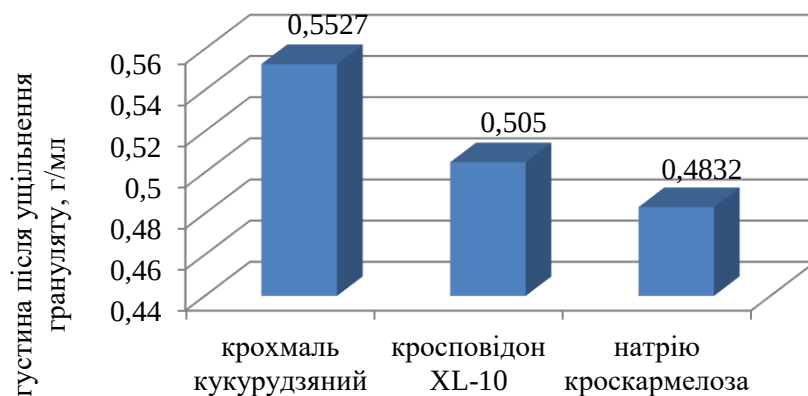


Рис. 5.11 Вплив розпушуючих речовин на густину після ущільнення грануляту

Серед вивчених розпушувачів крохмаль кукурудзяний має переваги над кросповідоном XL-10 та натрію кроскармелозою.

На густину після ущільнення грануляту серед регуляторів кислотності (фактор В) найбільше впливають кальцію дигідрофосфат (0,5299 г/мл) і кальцію карбонат (0,5243 г/мл). Найгірший показник спостерігали при використанні магнію карбонату (0,4868 г/мл).

Вплив наповнювачів на густину після ущільнення грануляту ілюструє нерівність: сорбіт (Parteck SI 150) > лактоза моногідрат (Pharmatose 200M) > маніт (Parteck Delta M). Це свідчить, що при використанні сорбіту досліджуваний показник визначається на рівні в середньому 0,5364 г/мл. Для лактози моногідрату характерне значення 0,5139 г/мл, а для маніту – 0,4907 г/мл.

Ранжований ряд переваг для солубілізаторів має наступний вигляд: полоксамер 338 (0,5585 г/мл) > аеросил 200 (0,5309 г/мл) > натрію лаурилсульфат (0,5280 г/мл) > крохмаль картопляний прежелатинізований (0,5105 г/мл) > крохмаль картопляний (0,5084 г/мл) > ПЕГ 4000 (0,5070 г/мл) > ПЕГ 8000 (0,4996 г/мл) > натрію стеарилфумарат (0,4966 г/мл) > неусілін US2 (0,4836 г/мл).

За впливом на густину після ущільнення ранжований ряд переваг зв'язуючих речовин можна зобразити таким чином: плаздон К 30 (0,5350 г/мл) > гіпромелоза Е 15 (0,5241 г/мл) > гіпромелоза Е 5 (0,5221 г/мл) > Klucel EXF (0,5209 г/мл) > Kollidone 17 PF (0,5188 г/мл) > плаздон К 25 (0,5092 г/мл) > плаздон К 90 (0,5006 г/мл) > Shin-Etsu AS-MF (0,4994 г/мл) > плаздон S630 (0,4929 г/мл).

Індекс Карра ( $y_4$ ) є одним із основних показників, що характеризує сипучість грануляту. Встановлено, що застосування вологої грануляції супроводжується отриманням грануляту з хорошою або середньою сипучістю. При використанні будь-якої із вивчених ДР отримували гранули з індексом Карра менше 22 %. Вплив вивчених факторів на індекс Карра грануляту ілюструє наступний ряд переваг:  $C > E > D > A > B$ .

Визначальний вплив на індекс Карра грануляту проявляє крохмаль кукурудзяний. При його використанні середнє значення сипучості складає 15,34 %. Ефект цієї речовини в 1,11 рази сильніший від кросповідон XL-10 (17,08 %) і в 1,21 рази натрію кроскармелози (18,53 %).

Ранжований ряд перваг солубілізаторів для індексу Карра грануляту має такий вигляд:  $e_8$  (13,44 %)  $>$   $e_6$  (14,49 %)  $>$   $e_5$  (15,43 %)  $>$   $e_4$  (17,07 %)  $>$   $e_1$  (17,47 %)  $>$   $e_9$  (17,95 %)  $>$   $e_3$  (18,28 %)  $>$   $e_7$  (18,85 %)  $>$   $e_2$  (19,85 %). З нерівності випливає, що найкращою сипучістю характеризується гранулят, до складу якого входить ПЕГ 8000, а найгіршою – з аеросилом 200.

Зазначимо, що при отриманні гранул із зв'язуючими речовинами (фактор D) дійшли висновку за індексом Карра грануляту: плаздон К 90 (14,26 %)  $>$  гіпромелоза Е 5 (15,07 %)  $>$  плаздон К 25 (16,21 %)  $>$  плаздон К 30 (16,49 %)  $>$  Klucel EXF (17,54 %)  $>$  гіпромелоза Е 15 (17,66 %)  $>$  Shin-Etsu AS-MF (18,05 %)  $>$  Kollidone 17 PF (18,31 %)  $>$  плаздон S630 (19,25 %).

Серед наповнювачів за індексом Карра перевагу отримали гранули з сорбітом (16,35 %). Лактоза моногідрат має незначні переваги над манітом (17,02 % проти 17,57 % відповідно).

При дослідженні впливу регуляторів кислотності на сипучість грануляту найкращим виявився кальцію карбонат. Індекс Карра грануляту при цьому в середньому становив 16,76 %. Гранули, до складу яких введено кальцію дигідрофосфат, характеризуються сипучістю 16,86 %, а з магнію карбонатом – 17,33 %.

Результати текучості грануляту ( $y_5$ ) показали вплив вивчених факторів, які проранжували таким чином:  $A > C > B > E > D$ .

Ранжований ряд для фактору А має такий вигляд: сорбіт (13,4 с/100 г) > лактоза моногідрат (15,0 с/100 г) > маніт (17,1 с/100 г).

Серед розпушувачів найкращі показники текучості (13,6 с/100 г) отримували при використанні крохмалю кукурудзяного. Кросповідон XL-10 має переваги над натрію кроскармелозою (14,5 с/100 г проти 17,1 с/100 г відповідно).

В результаті експериментальних досліджень було встановлено, що найкраща текучість на рівні 13,9 с/100 г характерна для грануляту з кальцію дигідрофосфатом. При додаванні кальцію карбонату відмічається текучість грануляту всередньому 14,6 с/100 г, а додавання магнію карбонату забезпечує цей показник на рівні 16,9 с/100 г.

Ранжований ряд переваг для фактору Е виглядає наступним чином: крохмаль картопляний прежелатинізований (Starch 1500) (13,7 с/100 г) > крохмаль картопляний (13,9 с/100 г) > ПЕГ 8000 (14,4 с/100 г) > неусілін US2 (15,0 с/100 г) > натрію стеарилфумарат (15,3 с/100 г) > натрію лаурилсульфат (15,7 с/100 г) > полксамер 338 (16,0 с/100 г) > аеросил 200 (16,1 с/100 г) > ПЕГ 4000 (16,4 с/100 г).

Ранжований ряд для зв'язуючих речовин виглядає наступним чином: плаздон К 90 (13,8 с/100 г) > гіпромелоза Е 5 (14,1 с/100 г) > Klucel EXF (14,6 с/100 г) > плаздон S630 (15,1 с/100 г) > гіпромелоза Е 15 (15,4 с/100 г) > Kollidone 17 PF (15,5 с/100 г) > Shin-Etsu AS-MF (15,8 с/100 г) > плаздон К 30 (15,9 с/100 г) > плаздон К 25 (16,3 с/100 г).

При дослідженні кута відкосу грануляту ( $y_6$ ) встановлена статистична значущість всіх п'яти факторів:  $C > A > B > E > D$ .

Серед вивчених ДР з групи розпушувачів (фактор С) крохмаль кукурудзяний (середнє значення 37,8 °) має переваги над кросповідоном XL-10 (38,2 °) та натрію кроскармелозою (39,4 °).

Ранжований ряд для наповнювачів виглядає наступним чином: лактоза моногідрат марки Pharmatose 200M (37,9 °) > сорбіт марки Parteck SI 150 (38,6 °) > маніт марки Parteck Delta M (38,9 °).

Вплив досліджуваних регуляторів кислотності на кут відкосу грануляту відображає вираз: магнію карбонат ( $38,0^{\circ}$ ) > кальцію дигідрофосфат ( $38,5^{\circ}$ ) = кальцію карбонат ( $38,9^{\circ}$ ).

Ранжований ряд переваг солюбілізаторів має наступний вигляд: неусілін US2 ( $37,4^{\circ}$ ) > полоксамер 338 ( $38,0^{\circ}$ ) > ПЕГ 8000 ( $38,1^{\circ}$ ) > натрію стеарилфумарат ( $38,3^{\circ}$ ) > крохмаль картопляний ( $38,4^{\circ}$ ) > аеросил 200 ( $38,5^{\circ}$ ) > ПЕГ 4000 ( $38,7^{\circ}$ ) > натрію лаурилсульфат ( $38,8^{\circ}$ ) > картопляний прежелатинізований (Starch 1500) ( $39,9^{\circ}$ ).

Ранжований ряд для фактору D можна зобразити таким чином: плаздон K 30 = плаздон S630 ( $37,8^{\circ}$ ) > Klucel EXF ( $37,9^{\circ}$ ) > Kollidone 17 PF = Shin-Etsu AS-MF ( $38,2^{\circ}$ ) > гіпромелоза E 15 ( $38,5^{\circ}$ ) > плаздон K 90 ( $39,0^{\circ}$ ) > плаздон K 25 ( $39,1^{\circ}$ ) > гіпромелоза E 5 ( $39,7^{\circ}$ ).

Результати дисперсійного аналізу показали, що на насипну густину таблетної маси ( $y_7$ ) вплив факторів ілюструє нерівність: C > B > A > E > D.

Експериментально підтверджено, що найбільший вплив на насипну густину мають розпушувачі, серед яких найбільше значення насипної густини отримували при використанні крохмалю кукурудзяного (рис. 5.12).

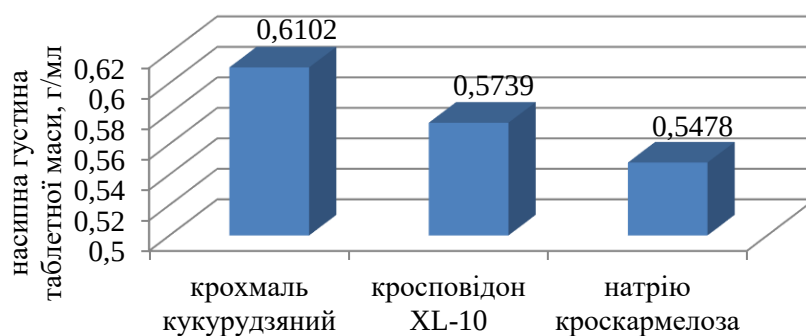


Рис. 5.12 Вплив розпушувачів на насипну густину таблетної маси

Лідером серед регуляторів кислотності є кальцію карбонат, так як забезпечує середнє значення насипної густини таблетної маси  $0,5899$  г/мл. За впливом на цей показник кальцію дигідрофосфат має переваги перед магнію карбонатом ( $0,5865$  г/мл і  $0,5556$  г/мл відповідно).

За результатами насипної густини таблетної маси побудовано ранжований ряд переваг: сорбіт (0,5902 г/мл) > лактоза моногідрат (0,5836 г/мл) > маніт (0,5582 г/мл).

Вплив солюбілізаторів на насипну густину таблетної маси відображає наступна послідовність:  $e_9$  (0,5988 г/мл) >  $e_2$  (0,5849 г/мл г/мл) =  $e_5$  (0,5843 г/мл) >  $e_4$  (0,5826 г/мл) >  $e_7$  (0,5780 г/мл) >  $e_6$  (0,5756 г/мл) =  $e_8$  (0,5752 г/мл) >  $e_3$  (0,5595 г/мл) >  $e_1$  (0,5570 г/мл). Найкращі показники отримали у таблетній масі, до складу якої входить полоксамер 338.

Ранжований ряд зв'язуючих речовин виглядає таким чином: гіпромелоза Е 5 (0,5862 г/мл) = Klucel EXF (0,5860 г/мл) > плаздон К 25 (0,5851 г/мл) > гіпромелоза Е 15 (0,5823 г/мл) > Kollidone 17 PF (0,5815 г/мл) = плаздон К 30 (0,5810 г/мл) > плаздон К 90 (0,5739 г/мл) > Shin-Etsu AS-MF (0,5611 г/мл) > плаздон S630 (0,5588 г/мл).

Результати дисперсійного аналізу показали, що на густину після ущільнення таблетної маси ( $y_8$ ) вплив факторів виражається наступною послідовністю: C > B > A > E > D.

Експериментально підтверджено, що найбільший вплив на цей показник мають розпушувачі, серед яких найбільше значення густини після ущільнення отримували при використанні крохмалю кукурудзяного (рис. 5.13).

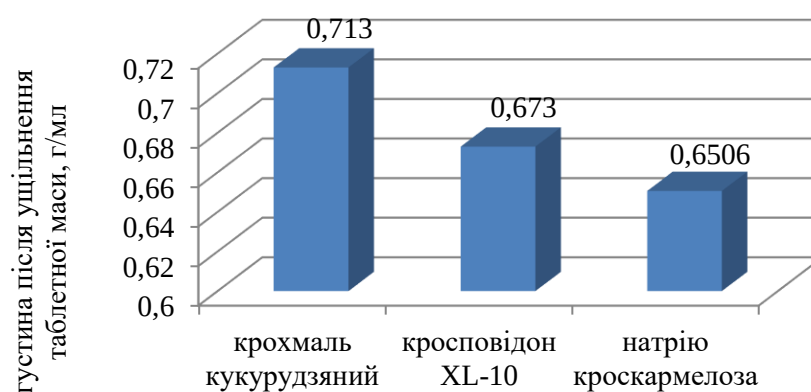


Рис. 5.13 Відносна сила впливу розпушувачів на густину після ущільнення таблетної маси

При вивченні впливу регуляторів кислотності на густину після ущільнення таблетної маси встановлено, що для кальцію дигідрофосфату всередньому

характерне значення на рівні 0,6919 г/мл, для кальцію карбонату – 0,6874 г/мл, а для магнію карбонату – 0,6572 г/мл.

Серед вивчених наповнювачів найкращі значення цього показника спостерігали при використанні лактози моногідрату (0,6882 г/мл) і сорбіту (0,6800 г/мл). Маніт забезпечує густину після ущільнення таблетної маси на рівні 0,6684 г/мл.

Ранжований ряд переваг для солюбілізаторів ілюструє вираз: полоксамеру 338 (0,7050 г/мл) > аеросил 200 (0,6973 г/мл) > ПЕГ 4000 (0,6918 г/мл) > крохмаль картопляний (0,6854 г/мл) > натрію лаурилсульфат (0,6772 г/мл) > ПЕГ 8000 (0,6690 г/мл) = натрію стеарилфумарат (0,6684 г/мл) > крохмаль картопляний прежелатинізований марки Starch 1500 (0,6582 г/мл) = неусілін US2 (0,6576 г/мл).

При дослідженні густини після ущільнення таблетної маси встановлено вплив зв'язуючих речовин: Kollidone 17 PF (0,6923 г/мл) = Klucel EXF (0,6919 г/мл) > плаздон К 30 (0,6897 г/мл) > плаздон К 25 (0,6843 г/мл) > гіпромелоза Е 15 (0,6819 г/мл) > гіпромелоза Е 5 (0,6723 г/мл) > Shin-Etsu AS-MF (0,6692 г/мл) > плаздон К 90 (0,6666 г/мл) > плаздон S630 (0,6618 г/мл).

Вплив вивчених факторів на індекс Карра таблетної маси ( $y_9$ ) ілюструє наступний ряд переваг:  $A > E > C > D > B$ .

За даним показником сорбіт (13,25 %) мав переваги у порівнянні з лактозою моногідратом (15,21 %) і манітом (16,41 %).

Досліджуючи індекс Карра таблетної маси, найкращі результати отримали при використанні серед солюбілізаторів крохмалю картопляного:  $e_6$  (12,51 %) >  $e_4$  (13,95 %) =  $e_8$  (14,02 %) >  $e_5$  (14,89 %) >  $e_9$  (15,04 %) >  $e_1$  (15,31 %) >  $e_2$  (16,19 %) =  $e_3$  (16,29 %) >  $e_7$  (16,41 %).

Таблетна маса в залежності від складу розпушувачів характеризувалась хорошою сипучістю, зокрема при додаванні крохмалю кукурудзяного індекс Карра становив 14,41 %, кросповідону XL-10 – 14,76 %, а натрію кроскармелози – 15,70 %.

Вплив зв'язуючих речовин на індекс Карра таблетної маси можна продемонструвати у вигляді нерівності: гіпромелоза Е 5 (12,77 %) > плаздон К 90 (13,92 %) > плаздон К 25 (14,44 %) > гіпромелоза Е 15 (14,65 %) > Klucel EXF

(15,29 %) > плаздон S630 (15,60 %) > плаздон К 30 (15,75 %) > Kollidone 17 PF (16,03 %) > Shin-Etsu AS-MF (16,16 %).

При використанні кальцію карбонату отримували найкращі результати індексу Карра таблетної маси (14,23 %). Інші досліджувані регулятори кислотності в меншій мірі придатні для отримання таблеток АСК з аторвастатином (кальцію дигідрофосфат – 15,26 % і магнію карбонат – 15,37 %).

Результати дисперсійного аналізу показали, що вплив вивчених факторів на текучість таблетної маси ( $y_{10}$ ) виражається наступним чином:  $A > B > E > D > C$ .

Вплив наповнюючих речовин на текучість таблетної маси показано на рис. 5.14.

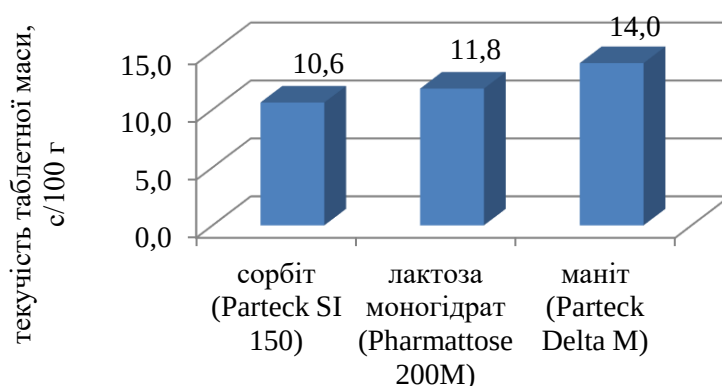


Рис. 5.14 Вплив наповнювачів на текучість таблетної маси

З рисунку видно, що серед досліджуваних наповнювачів сорбіт дозволяє отримати таблетки з найкращою текучістю таблетної маси. За впливом на цей показник лактоза моногідрат має переваги над манітом.

Серед регуляторів кислотності найкращі результати були отримані при використанні кальцію дигідрофосфату – 10,9 с/100 г. Кальцію карбонат має переваги над магнію карбонатом (11,6 с/100 г проти 13,9 с/100 г відповідно).

Вплив речовин з групи солубілізаторів на текучість таблетної маси наведено у вигляді нерівності: крохмаль картопляний прежелатинізований марки Starch 1500 (10,1 с/100 г) > крохмаль картопляний (10,6 с/100 г) > ПЕГ 8000 (11,4 с/100 г) > натрію лаурилсульфат (11,9 с/100 г) > неусілін US2 (12,1 с/100 г) > натрію стеарилфумарат (12,9 с/100 г) > полксамер 338 (13,3 с/100 г) > ПЕГ 4000 (13,4 с/100 г) > аеросил 200 (13,7 с/100 г).



За впливом на даний показник досліджувані зв'язуючі речовини можна розташувати в наступній послідовності: плаздон К 90 (10,4 с/100 г) > гіпромелоза Е 5 (10,6 с/100 г) > гіпромелоза Е 15 (11,6 с/100 г) > плаздон S630 (11,7 с/100 г) > плаздон К 30 (12,6 с/100 г) > плаздон К 25 (12,7 с/100 г) > Klucel EXF (12,8 с/100 г) > Kollidone 17 PF (13,2 с/100 г) > Shin-Etsu AS-MF (13,8 с/100 г).

Найбільший вплив на текучість таблетної маси серед розпушувачів здійснював крохмаль кукурудзяний з середнім значенням 11,4 с/100 г. Гірший показник мали таблетні маси, що вміщували кросповідон XL-10 чи натрію кроскармелозу (12,5 с/100 г).

Результати даних кута відкосу таблетної маси ( $y_{11}$ ) показали вплив лише трьох досліджуваних факторів:  $B > C > E$ .

З групи регуляторів кислотності кальцію дигідрофосфатом (37,9 °) має переваги над магнію карбонатом (38,4 °) і кальцію карбонат (38,6 °).

За впливом на кут відкосу таблетної маси розпушуючі речовини незначно відрізнялися, оскільки кросповідон XL-10 забезпечує середнє значення 38,1 °, крохмаль кукурудзяний – 38,2 °, а натрію кроскармелоза – 38,7 °.

Ранжований ряд переваг солюбілізаторів на кут відкосу таблетної маси має вигляд: ПЕГ 4000 = полоксамер 338 (37,8 °) > натрію стеарилфумарат (37,9 °) > неусілін US2 (38,2 °) > натрію лаурилсульфат = ПЕГ 8000 (38,4 °) > крохмаль картопляний = крохмаль картопляний прежелатинізований (Starch 1500) (38,8 °) > аеросил 200 (38,9 °).

В процесі пресування таблеток АСК з аторвастатином встановлено, що заповнення матриці у багатьох серіях дослідів проходило нерівномірно, проте однорідність маси таблеток ( $y_{12}$ ) не перевищувала допустимі фармакопейні норми. Ранжований ряд переваг впливу досліджуваних факторів на цей показник має наступний вигляд:  $C > A > B > D > E$ .

Природа розпушувача має визначальний вплив на однорідність маси отриманих таблеток. Кращі значення щодо однорідності маси відмітили при використанні крохмалю кукурудзяного ( $\pm 0,95$  %), що має перевагу над натрію кроскармелозою ( $\pm 1,16$  %) і кросповідоном XL-10 ( $\pm 1,26$  %).

Серед наповнювачів сорбіт забезпечує однорідність маси таблеток  $\pm 1,00$  %. Для маніту характерна однорідність маси таблеток  $\pm 1,13$  %, а для лактози моногідрату –  $\pm 1,24$  %.

З вивчених зразків регуляторів кислотності найкращу однорідність маси таблеток АСК з аторвастатином спостерігали при використанні кальцію карбонату ( $\pm 1,02$  %). Кальцію дигідрофосфат має переваги над магнію карбонатом ( $\pm 1,14$  % проти  $\pm 1,22$  % відповідно).

Вплив досліджуваних зв'язуючих речовин на однорідність маси таблеток відображає нерівність: гіпромелоза Е 15 (0,99 %) = Klucel EXF (0,99 %) > плаздон К 30 (1,02 %) > плаздон К 90 (1,05 %) > плаздон S630 (1,06 %) > Kollidone 17 PF (1,10 %) > плаздон К 25 (1,14 %) > гіпромелоза Е 5 (1,24 %) > Shin-Etsu AS-MF (1,55 %).

При додаванні до складу таблеток солубілізаторів за показником однорідності маси отримували математичну модель: полоксамер 338 (0,94 %) > крохмаль картопляний (1,01 %) > неусілін US2 (1,02 %) > ПЕГ 8000 (1,05 %) > крохмаль картопляний прежелатинізований марки Starch 1500 (1,11 %) > натрію лаурилсульфат (1,15 %) > ПЕГ 4000 (1,16 %) > натрію стеарилфумарат (1,21 %) > аеросил 200 (1,48 %).

Вплив вивчених факторів на стійкість таблеток до роздавлювання ( $y_{13}$ ) ілюструє наступний ряд переваг: B > C > E > D.

Визначальний вплив на стійкість таблеток до роздавлювання проявляє магнію карбонат. При його використанні середнє значення міцності таблеток АСК з аторвастатином складає 106,61 Н. Ефект цього регулятора кислотності в 1,22 рази сильніший від аналогічного кальцію дигідрофосфату (87,39 Н) і в 1,31 рази кальцію карбонату (81,11 Н).

При дослідженні впливу розпушувачів на стійкість таблеток до роздавлювання найкращою виявилась натрію кроскармелоза (середнє значення становило 99,17 Н). Таблетки, до складу яких входили поліплаздон XL-10 чи крохмаль кукурудзяний, характеризуються стійкістю до роздавлювання 94,06 Н та 81,89 Н відповідно.

Вплив солубілізаторів на стійкість таблеток до роздавлювання наведено у вигляді нерівності: крохмаль картопляний (98,83 Н) = неусілін US2 (98,67 Н) > аеросил 200 (97,50 Н) > крохмаль картопляний прежелатинізований марки Starch 1500 (94,00 Н) > натрію стеарилфумарат (93,17 Н) > ПЕГ 8000 (89,83 Н) > натрію лаурилсульфат (87,00 Н) > ПЕГ 4000 (85,17 Н) > полоксамер 338 (81,17 Н).

Серед зв'язуючих речовин найкращі результати щодо стійкості таблеток АСК з аторвастатином до роздавлювання отримали при використанні плаздон К 90:  $d_2$  (98,00 Н) >  $d_5$  (97,67 Н) >  $d_9$  (96,33 Н) >  $d_1$  (95,33 Н) >  $d_6$  (94,83 Н) >  $d_3$  (87,17 Н) =  $d_7$  (87,00 Н) >  $d_8$  (86,83 Н) >  $d_4$  (82,17 Н).

Спресовані таблетки виявились стійкими до стирання в процесі випробування, стираність ( $y_{14}$ ) усіх серій таблеток була менше 0,22 %. Вплив вивчених факторів на стираність таблеток ілюструє наступний ряд переваг:  $B > A > E > D > C$ .

Досліджуючи стираність, найкращі результати (0,05 %) отримали при використанні магнію карбонату або кальцію дигідрофосфату. Таблетки з кальцієм карбонатом характеризувались втратою в масі при стиранні на рівні 0,09 %.

Стираність таблеток також залежить від природи наповнювача. Найнижчі показники стираності (0,04 %) отримали при використанні сорбіту. Лактоза моногідрат забезпечує стираність таблеток на рівні 0,06 %, а маніт – 0,09 %.

Вплив солубілізаторів (фактор E) на стираність таблеток можна розмістити в наступному ряду переваг: неусілін US2 = ПЕГ 4000 (0,04 %) > аеросил 200 = натрію стеарилфумарат (0,05 %) > натрію лаурилсульфат = ПЕГ 8000 = полоксамер 338 (0,06 %) > крохмаль картопляний (0,07 %) > крохмаль картопляний прежелатинізований марки Starch 1500 (0,13 %).

Вплив зв'язуючих речовин на стираність таблеток виражає наступний ранжований ряд переваг: Kollidone 17 PF = Shin-Etsu AS-MF (0,04 %) > плаздон К 25 = Klucel EXF (0,05 %) > плаздон К 30 = плаздон S630 (0,06 %) > гіпромелоза Е 15 (0,07 %) > плаздон К 90 (0,08 %) > гіпромелоза Е 5 (0,11 %).

Серед розпушувачів найкращі результати при дослідженні стираності таблеток АСК з аторвастатином спостерігали, використовуючи крохмаль кукурудзяний чи

поліплаздон XL-10 (0,06 %). Натрію кроскармелоза забезпечувала втрату маси таблеток при стиранні на рівні 0,07 %.

Розпадання є одним з визначальних показників при розробці таблеток. За його результатами можна спрогнозувати швидкість вивільнення АФІ з ЛФ. Усі серії отриманих таблеток АСК з аторвастатином розпадалися до 30 хвилин. Вплив вивчених факторів на час розпадання таблеток ( $y_{15}$ ) ілюструє наступний ряд переваг:  $A > C > B > E > D$ .

В результаті експериментальних досліджень було встановлено, що найшвидше розпадаються таблетки, до складу яких входить маніт, а сорбіт подовжує час розпадання (рис. 5.15).

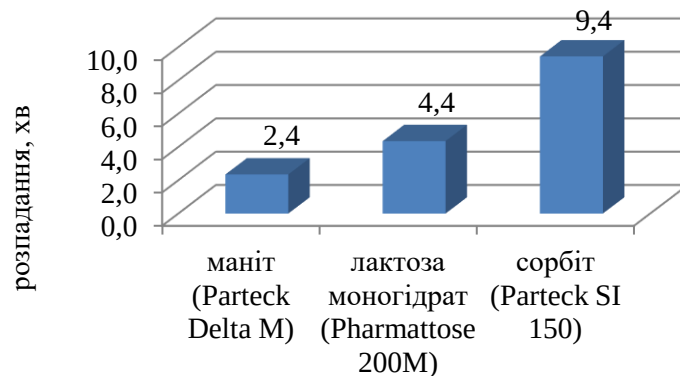


Рис. 5.15 Залежність впливу природи наповнювача на розпадання таблеток

Серед розпушувачів кросповідон XL-10 дозволяє отримати таблетки з часом розпадання всередньому 4,12 хвилини, натрію кроскармелоза – 4,21 хвилини, а крохмаль кукурудзяний – 7,80 хвилин.

Використання кальцію карбонату пришвидшує час розпадання таблеток АСК з аторвастатином до 3,86 хвилин, а магнію карбонату – до 4,80 хвилин. Додавання кальцію дигідрофосфату сповільнює час розпадання досліджуваних таблеток до 7,46 хвилин.

Ранжований ряд переваг стабілізаторів за впливом на розпадання таблеток можна продемонструвати наступним чином: аеросил 200 (3,12 хв) > полоксамер 338 (3,58 хв) > неусілін US2 = натрію стеарилфумарат (4,20 хв) > ПЕГ 8000 (4,61 хв) > натрію лаурилсульфат (4,72 хв) > ПЕГ 4000 (4,92 хв) > крохмаль картопляний (7,08 хв) > крохмаль картопляний прежелатинізований марки Starch 1500 (11,95 хв).

Вплив зв'язуючих речовин на розпадання таблеток зображено у вигляді нерівності: плаздон S630 (2,98 хв) > Shin-Etsu AS-MF (3,80 хв) > плаздон K 30 (4,03 хв) > Klucel EXF (4,36 хв) > плаздон K 25 (4,72 хв) = Kollidone 17 PF (4,75 хв) > плаздон K 90 (5,79 хв) > гіпромелоза Е 5 (5,91 хв) > гіпромелоза Е 15 (12,05 хв).

Проведені дослідження показали, що для отримання таблеток АСК з аторвастатином з використанням методу вологої грануляції серед досліджуваних груп ДР в якості лідерів для кожного показника виступають різні речовини. Для узагальнення отриманих даних та вибору ДР, що забезпечують кращі фармако-технологічні результати, за досліджуваними показниками кожному фактору присвоювали ранг і за їх сумою визначали лідера (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

**Зведена таблиця ранжування ДР при створенні таблеток АСК з аторвастатином методом вологої грануляції**

| Фактор / Показник | a <sub>1</sub> | a <sub>2</sub> | a <sub>3</sub> | b <sub>1</sub> | b <sub>2</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>1</sub> | c <sub>2</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>1</sub> | d <sub>2</sub> | d <sub>3</sub> | d <sub>4</sub> | d <sub>5</sub> | d <sub>6</sub> | d <sub>7</sub> | d <sub>8</sub> | d <sub>9</sub> | e <sub>1</sub> | e <sub>2</sub> | e <sub>3</sub> | e <sub>4</sub> | e <sub>5</sub> | e <sub>6</sub> | e <sub>7</sub> | e <sub>8</sub> | e <sub>9</sub> |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| y <sub>1</sub>    | 2              | 1              | 3              | 1,5            | 1,5            | 3              | 2              | 1              | 3              | 9              | 3              | 1              | 8              | 2              | 6              | 4              | 5              | 7              | 3              | 8              | 6              | 7              | 2              | 5              | 1              | 9              | 4              |
| y <sub>2</sub>    | 2              | 1              | 3              | 3              | 1,5            | 1,5            | 1              | 3              | 2              | 7              | 5              | 6              | 1              | 9              | 2              | 3              | 4              | 8              | 9              | 6              | 8              | 2              | 5              | 3              | 7              | 4              | 1              |
| y <sub>3</sub>    | 2              | 1              | 3              | 3              | 1,5            | 1,5            | 1              | 3              | 2              | 5              | 7              | 6              | 1              | 9              | 3              | 2              | 4              | 8              | 9              | 2              | 8              | 3              | 5              | 4              | 6              | 7              | 1              |
| y <sub>4</sub>    | 2              | 1              | 3              | 3              | 1              | 2              | 1              | 3              | 2              | 8              | 1              | 3              | 4              | 9              | 2              | 6              | 5              | 7              | 5              | 9              | 7              | 4              | 3              | 2              | 8              | 1              | 6              |
| y <sub>5</sub>    | 2              | 1              | 3              | 3              | 2              | 1              | 1              | 3              | 2              | 6              | 1              | 9              | 8              | 4              | 2              | 5              | 3              | 7              | 4              | 8              | 5              | 6              | 2              | 1              | 9              | 3              | 7              |
| y <sub>6</sub>    | 1              | 2              | 3              | 1              | 2,5            | 2,5            | 1              | 3              | 2              | 4,5            | 7              | 8              | 1,5            | 1,5            | 9              | 6              | 3              | 4,5            | 1              | 6              | 4              | 8              | 5              | 9              | 7              | 3              | 2              |
| y <sub>7</sub>    | 2              | 1              | 3              | 3              | 1              | 2              | 1              | 3              | 2              | 5,5            | 7              | 3              | 5,5            | 9              | 1,5            | 4              | 1,5            | 8              | 9              | 2,5            | 8              | 4              | 2,5            | 6,5            | 5              | 6,5            | 1              |
| y <sub>8</sub>    | 1              | 2              | 3              | 3              | 2              | 1              | 1              | 3              | 2              | 1,5            | 8              | 4              | 3              | 9              | 6              | 5              | 1,5            | 7              | 9              | 2              | 6,5            | 5              | 4              | 8              | 3              | 6,5            | 1              |
| y <sub>9</sub>    | 2              | 1              | 3              | 2,5            | 1              | 2,5            | 1              | 3              | 2              | 8              | 2              | 3              | 7              | 6              | 1              | 4              | 5              | 9              | 6              | 7,5            | 7,5            | 2,5            | 4              | 1              | 9              | 2,5            | 5              |
| y <sub>10</sub>   | 2              | 1              | 3              | 3              | 2              | 1              | 1              | 3              | 2              | 8              | 1              | 6              | 5              | 4              | 2              | 3              | 7              | 9              | 5              | 9              | 6              | 4              | 2              | 1              | 8              | 3              | 7              |
| y <sub>11</sub>   | 0              | 0              | 0              | 2,5            | 2,5            | 1              | 2,5            | 2,5            | 1              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 4              | 9              | 3              | 5,5            | 7,5            | 7,5            | 1,5            | 5,5            | 1,5            |
| y <sub>12</sub>   | 3              | 1              | 2              | 3              | 1              | 2              | 1              | 2              | 3              | 6              | 4              | 7              | 3              | 5              | 8              | 1,5            | 1,5            | 9              | 3              | 9              | 8              | 6              | 2              | 5              | 7              | 4              | 1              |
| y <sub>13</sub>   | 0              | 0              | 0              | 1              | 3              | 2              | 3              | 1              | 2              | 4              | 1              | 6,5            | 9              | 2              | 5              | 6,5            | 8              | 3              | 1,5            | 3              | 5              | 7              | 1,5            | 4              | 8              | 6              | 9              |
| y <sub>14</sub>   | 2              | 1              | 3              | 1,5            | 3              | 1,5            | 1,5            | 3              | 1,5            | 1,5            | 8              | 3,5            | 5,5            | 5,5            | 9              | 7              | 3,5            | 1,5            | 1,5            | 3,5            | 3,5            | 6              | 8              | 9              | 1,5            | 6              | 6              |
| y <sub>15</sub>   | 2              | 3              | 1              | 2              | 1              | 3              | 3              | 2              | 1              | 5,5            | 7              | 5,5            | 3              | 1              | 8              | 9              | 4              | 2              | 3,5            | 1              | 3,5            | 6              | 8              | 9              | 7              | 5              | 2              |
| Всього            | 25             | <u>17</u>      | 36             | 36             | <u>26,5</u>    | 27,5           | <u>22</u>      | 38,5           | 29,5           | 79,5           | 62             | 71,5           | 64,5           | 76             | 64,5           | 66             | <u>56</u>      | 90             | 73,5           | 85,5           | 89             | 76             | 61,5           | 75             | 88             | 72             | <u>54,5</u>    |

З таблиці видно, що найкращі сумарні характеристики грануляту, таблетної маси і таблеток забезпечують a<sub>2</sub> – сорбіт (Parteck SI 150), b<sub>2</sub> – кальцію карбонат, c<sub>1</sub> – крохмаль кукурудзяний, d<sub>8</sub> – Klucel EXF та e<sub>9</sub> – полоксамер 338.

5.3 Дослідження взаємозв'язку між кількостями допоміжних речовин при розробці таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином методом вологої грануляції

Попередні експерименти доводять, що на розпадання таблеток АСК з аторвастатином найбільший вплив чинить природа наповнювачів, причому сорбіт подовжує час розпадання. В даному випадку доцільно виключити його зі складу гранул, залишивши МКЦ 101.

З метою скорочення часу розпадання таблеток АСК з аторвастатином доцільно збільшити кількість розпушуючої речовини крохмалю кукурудзяного. При приготуванні розчину для зволоження необхідно зменшити концентрацію Klucel EXF та збільшити вміст полоксамеру 338. Кількості цих речовин вивчали на 5 рівнях (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

**Фактори та їх рівні при дослідженні таблеток АСК з аторвастатином методом вологої грануляції**

| Фактор                                                      | Рівень фактору                   |                          |                           |                           |                                   |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
|                                                             | Нижня<br>«зіркова»<br>точка «-α» | Нижній<br>рівень<br>«-1» | Основний<br>рівень<br>«0» | Верхній<br>рівень<br>«+1» | Верхня<br>«зіркова»<br>точка «+α» |
| X <sub>1</sub> – кількість крохмалю кукурудзяного, мг/табл. | 7,50                             | 12,95                    | 20,95                     | 28,95                     | 34,40                             |
| X <sub>2</sub> – кількість Klucel EXF, мг/табл.             | 2,4                              | 2,6                      | 3,0                       | 3,4                       | 3,6                               |
| X <sub>3</sub> – кількість полоксамеру 338, мг/табл.        | 0                                | 0,0740                   | 0,1825                    | 0,2910                    | 0,3650                            |

За допомогою матриці планування експерименту на основі симетричного композиційного ротатабельного уніформ-плану другого порядку (таблиця 5.11) [201] поєднували досліджувані кількості ДР. Для отримання гранул до складу вводили 10,36 мг аторвастатину кальцію, 18,55 мг МКЦ 101 і 33 мг кальцію карбонату в розрахунку на 1 таблетку аналогічно попередньому експерименту. До отриманих гранул додавали 75 мг АСК, 0,75 мг лимонної кислоти

безводної, 10 мг крохмалю кукурудзяного та 1 мг кальцію стеарату на стадії опудрення. Корекцію середньої маси до 200 мг проводили за рахунок різної кількості МКЦ 101. Меси для таблетування усіх серій дослідів пресувались добре, таблетки не прилипали до пуансонів прес-інструменту, тому при оцінці процесу таблетування вони отримали 5 балів. При оцінці зовнішнього вигляду отриманні таблетки усіх серій було оцінено на 5 балів. Результати дослідження гранул, таблетних мас і отриманих таблеток АСК з аторвастатином наведені у таблиці 5.11.

Таблиця 5.11

**Матриця планування експерименту і результати дослідження напівпродуктів і таблеток АСК з аторвастатином, отриманих методом вологої грануляції**

| серія | x <sub>1</sub> | x <sub>2</sub> | x <sub>3</sub> | y <sub>1</sub> | y <sub>2</sub> | y <sub>3</sub> | y <sub>4</sub> | y <sub>5</sub> | y <sub>6</sub> | y <sub>7</sub> | y <sub>8</sub> | y <sub>9</sub> | y <sub>10</sub> | y <sub>11</sub> | y <sub>12</sub> | y <sub>13</sub> | y <sub>14</sub> | y <sub>15</sub> |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1     | +              | +              | +              | 1,15           | 0,5098         | 0,5968         | 14,58          | 11,4           | 38,1           | 0,6298         | 0,7198         | 12,50          | 9,2             | 40,2            | 1,52            | 95,00           | 0,12            | 10,13           |
| 2     | -              | +              | +              | 1,34           | 0,4992         | 0,5990         | 16,66          | 10,9           | 36,1           | 0,6287         | 0,7388         | 14,90          | 9,0             | 39,3            | 1,52            | 91,60           | 0,12            | 8,53            |
| 3     | +              | -              | +              | 1,02           | 0,0551         | 0,0670         | 17,76          | 10,8           | 38,5           | 0,6146         | 0,7375         | 16,66          | 8,7             | 38,7            | 1,55            | 79,40           | 0,14            | 9,07            |
| 4     | -              | -              | +              | 1,11           | 0,5541         | 0,6373         | 13,06          | 10,4           | 38,4           | 0,6632         | 0,7579         | 12,50          | 9,0             | 39,8            | 0,79            | 95,40           | 0,05            | 15,06           |
| 5     | +              | +              | -              | 0,97           | 0,4696         | 0,5838         | 19,56          | 11,2           | 40,5           | 0,6307         | 0,7253         | 13,04          | 9,1             | 39,6            | 1,20            | 77,00           | 0,12            | 8,25            |
| 6     | -              | +              | -              | 1,26           | 0,5657         | 0,6485         | 12,77          | 10,2           | 34,6           | 0,6552         | 0,7535         | 13,05          | 9,3             | 39,0            | 2,45            | 96,80           | 0,02            | 10,24           |
| 7     | +              | -              | -              | 1,48           | 0,4913         | 0,5976         | 17,79          | 11,3           | 40,8           | 0,6296         | 0,7195         | 12,49          | 8,9             | 37,9            | 1,44            | 85,60           | 0,15            | 8,53            |
| 8     | -              | -              | -              | 1,26           | 0,5894         | 0,6675         | 11,70          | 10,2           | 37,0           | 0,6726         | 0,7844         | 14,25          | 9,0             | 39,5            | 1,16            | 82,80           | 0,15            | 14,32           |
| 9     | +α             | 0              | 0              | 0,99           | 0,4734         | 0,5855         | 19,15          | 11,3           | 40,6           | 0,6307         | 0,7133         | 11,58          | 9,1             | 37,7            | 1,01            | 78,40           | 0,16            | 8,22            |
| 10    | -α             | 0              | 0              | 1,43           | 0,5676         | 0,6528         | 13,05          | 10,0           | 38,1           | 0,6445         | 0,7668         | 15,95          | 9,2             | 40,6            | 0,86            | 94,60           | 0,14            | 9,49            |
| 11    | 0              | +α             | 0              | 1,65           | 0,5430         | 0,6168         | 11,96          | 11,3           | 36,8           | 0,6409         | 0,7370         | 13,04          | 8,9             | 40,8            | 0,83            | 86,60           | 0,16            | 9,11            |
| 12    | 0              | -α             | 0              | 1,95           | 0,5368         | 0,6031         | 10,99          | 10,9           | 37,1           | 0,6581         | 0,7637         | 13,83          | 8,8             | 40,3            | 0,92            | 87,60           | 0,12            | 7,56            |
| 13    | 0              | 0              | +α             | 2,19           | 0,4883         | 0,5689         | 14,17          | 12,0           | 41,2           | 0,6240         | 0,7333         | 14,91          | 9,0             | 40,7            | 1,22            | 86,20           | 0,16            | 6,50            |
| 14    | 0              | -              | -α             | 1,77           | 0,5376         | 0,6040         | 10,99          | 10,8           | 40,8           | 0,6392         | 0,7284         | 12,25          | 9,2             | 38,2            | 1,41            | 88,40           | 0,12            | 9,19            |
| 15    | 0              | 0              | 0              | 1,51           | 0,5294         | 0,5924         | 10,63          | 11,7           | 38,6           | 0,6267         | 0,7325         | 14,44          | 8,9             | 37,7            | 2,12            | 89,80           | 0,13            | 11,37           |
| 16    | 0              | 0              | 0              | 1,06           | 0,5381         | 0,6168         | 12,76          | 12,3           | 37,7           | 0,6500         | 0,7500         | 13,33          | 8,6             | 39,8            | 2,10            | 94,00           | 0,18            | 14,41           |
| 17    | 0              | 0              | 0              | 1,52           | 0,5175         | 0,5914         | 12,50          | 11,7           | 38,1           | 0,6241         | 0,7457         | 16,31          | 8,9             | 38,1            | 1,11            | 95,00           | 0,15            | 10,36           |
| 18    | 0              | 0              | 0              | 1,54           | 0,5089         | 0,5998         | 15,16          | 11,4           | 38,9           | 0,6329         | 0,7210         | 12,22          | 9,0             | 38,4            | 1,58            | 94,20           | 0,14            | 12,54           |
| 19    | 0              | 0              | 0              | 1,17           | 0,5545         | 0,6271         | 11,58          | 12,6           | 37,9           | 0,6644         | 0,7740         | 14,16          | 8,7             | 38,9            | 2,13            | 92,00           | 0,17            | 12,00           |
| 20    | 0              | 0              | 0              | 1,32           | 0,5380         | 0,6256         | 14,00          | 10,2           | 37,4           | 0,6589         | 0,7578         | 13,05          | 8,9             | 38,3            | 2,44            | 88,80           | 0,16            | 12,37           |

Примітки: y<sub>1</sub> – вологість грануляту, %; y<sub>2</sub> – насипна густина грануляту, г/мл; y<sub>3</sub> – густина після ущільнення грануляту, г/мл; y<sub>4</sub> – індекс Карра грануляту, %; y<sub>5</sub> – текучість грануляту, с/100 г; y<sub>6</sub> – кут відкосу грануляту, °; y<sub>7</sub> – насипна густина таблетної маси, г/мл; y<sub>8</sub> – густина після ущільнення таблетної маси, г/мл; y<sub>9</sub> – індекс Карра таблетної маси, %; y<sub>10</sub> – текучість таблетної маси; y<sub>11</sub> – кут відкосу таблетної маси, °; y<sub>12</sub> – однорідність маси, %; y<sub>13</sub> – стійкість до роздавлювання, Н; y<sub>14</sub> – стираність, %; y<sub>15</sub> – розпадання, хв

Вплив кількостей ДР на вологість грануляту ( $y_1$ ) описується наступним рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}}=1,57$ ):

$$y_1=1,37 - 1,15x_1^2 \quad (5.9)$$

При аналізі рівняння встановлено, що при вивченні досліджуваних факторів на основному рівні вологість грануляту становить 1,37 %. На даний показник впливає додавання кількості крохмалю кукурудзяного на рівні «зіркових» точок, що супроводжується суттєвим зниженням вологості грануляту.

Рівняння регресії насипної густини грануляту ( $y_2$ ) і густини після ущільнення грануляту ( $y_3$ ) виявились неадекватними, оскільки F-критерій перевищує табличне значення ( $F_{\text{експ.}}=28,67$  і  $37,18$  відповідно).

Залежність показників індексу Карра грануляту ( $y_4$ ) від кількостей вивчених ДР описується наступним рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}}=0,86$ ):

$$y_4= 12,70 + 1,89x_1 + 1,61x_1^2 \quad (5.10)$$

Результати експериментів свідчать, що гранулят характеризується хорошою сипучістю – індекс Карра становить 12,70 %. На сипучість грануляту найбільше впливає кількість крохмалю кукурудзяного. Знак «+» перед коефіцієнтами регресії вказують на те, що при зміні значення рівнів факторів у досліджуваному інтервалі індекс Карра збільшується.

При вивченні факторів на будь-якому досліджуваному рівні текучість грануляту ( $y_5$ ) становила 11,7 с/100 г ( $F_{\text{експ.}}=0,31$ ). Вплив трьох кількісних факторів у межах вивчених інтервалів статистично не впливає на цей показник.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і кутом відкосу грануляту ( $y_6$ ) відображає рівняння регресії ( $F_{\text{експ.}}=2,24$ ):

$$y_6= 38,12 + 1,17x_1 - 0,43x_2 - 0,95x_1x_3 - 0,65x_2^2 + 0,78x_3^2 \quad (5.11)$$

Введення до складу таблеток АСК з аторвастатином усіх факторів на основному рівні супроводжувалося отриманням грануляту з кутом відкосу 38,12 °. Найбільший вплив на даний показник має кількість крохмалю кукурудзяного. У півтори рази меншим є вплив кількості поллоксамеру 338 на рівні «зіркових» точок. Також спостерігається взаємодія факторів  $x_1$  та  $x_3$ , яка приводить до отримання



нижчих результатів кута відкосу. Додавання більшої кількості Klucel EXF приводить до незначного зменшення кута відкосу, а подальше збільшення вмісту в складі зменшує цей показник.

При введенні ДР у досліджуваному інтервалі насипна густина таблетної маси ( $y_7$ ) становить 0,6426 г/мл ( $F_{\text{експ.}}=0,37$ ) і статистично не залежить від рівнів вивчених факторів.

Взаємозв'язок між кількісними факторами та густиною після ущільнення таблетної маси ( $y_8$ ) виражається рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}}=0,34$ ):

$$y_8=0,7465 - 0,0163x_1 \quad (5.12)$$

На основі рівняння регресії можна стверджувати, що із збільшенням кількості крохмалю кукурудзяного у складі таблеток знижується густина після ущільнення таблетної маси.

Рівняння регресії індексу Карра таблетної маси ( $y_9$ ) має вигляд ( $F_{\text{експ.}}=0,68$ ):  $y_9=13,91$ . Це свідчить про хорошу сипучість таблетної маси незалежно від рівнів вивчених факторів.

Вплив досліджуваних факторів на текучість таблетної маси ( $y_{10}$ ) описується наступним рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}}=1,57$ ):

$$y_{10}=8,8 + 0,1x_1^2 \quad (5.13)$$

Досліджувана таблетна маса характеризується хорошою текучістю. При вивченні фактору  $x_1$  на рівні «зіркових» точок спостерігається незначне погіршення цього показника.

Взаємозв'язок між досліджуваними факторами і кутом відкосу таблетної маси ( $y_{11}$ ) описується рівнянням другого порядку ( $F_{\text{експ.}}=0,67$ ):

$$y_{11}=38,57 + 0,60x_2^2 \quad (5.14)$$

Суттєве значення квадратичного коефіцієнта для фактору  $x_2$  вказує, що при введенні Klucel EXF на рівні «зіркових» точок проявляється збільшення кута відкосу таблетної маси.

Слід зазначити, що однорідність маси таблеток ( $y_{12}$ ) в усіх серіях дослідів була всередньому  $\pm 1,90 \%$  ( $F_{\text{експ.}}=0,51$ ) та не залежала від досліджуваних рівнів факторів.

Рівняння регресії стійкості до роздавлювання ( $y_{13}$ ) має вигляд ( $F_{\text{експ.}}=3,02$ ):

$$y_{13}=92,23 - 4,16x_1 - 1,78x_1^2 \quad (5.15)$$

При вивченні кількостей ДР на нульовому рівні міцність таблеток становила 92,23 Н. Збільшення вмісту крохмалю кукурудзяного приводило до зниження стійкості до роздавлювання. Вивчення фактору  $x_1$  на рівні «зіркової» точки супроводжуються зменшенням цього показника.

Вплив досліджуваних факторів на стираність таблеток ( $y_{14}$ ) описується наступним рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}}=2,45$ ):

$$y_{14} = 0,16 + 0,02x_1 + 0,03x_2x_3 \quad (5.16)$$

Експериментальні результати підтверджують, що стираність таблеток не перевищувала 0,18 %. Відмічається суттєва взаємодія між кількістю Klucel EXF та полоксамеру 338, що приводить до незначного збільшення втрати в масі при стиранні. Збільшення кількості крохмалю кукурудзяного супроводжується погіршенням результатів стирання.

Розпадання таблеток АСК з аторвастатином ( $y_{15}$ ) залежить від кількості вивчених ДР наступним чином ( $F_{\text{експ.}}=0,67$ ):

$$y_{15}=12,09 - 1,05x_1 + 1,42x_1x_2 - 1,02x_3^2 \quad (5.17)$$

Рівняння регресії свідчить про розпадання таблеток через 12,09 хв випробування. На досліджуваний показник найбільше впливає взаємодія факторів  $x_1$  та  $x_2$ . Введення більшої кількостей крохмалю кукурудзяного чи полоксамеру 338 приводить до скорочення часу розпадання таблеток.

Для отримання оцінки взаємного впливу факторів раціонально побудувати графічні однофакторні залежності. З цією метою при зміні одного із факторів в інтервалі від « $-a$ » до « $+a$ » отримуємо криву лінію, яка характеризує зміни часу розпадання таблеток. Вплив кількості крохмалю кукурудзяного ( $x_1$ ) на розпадання таблеток ( $y_{15}$ ) зображено на рисунку 5.16.

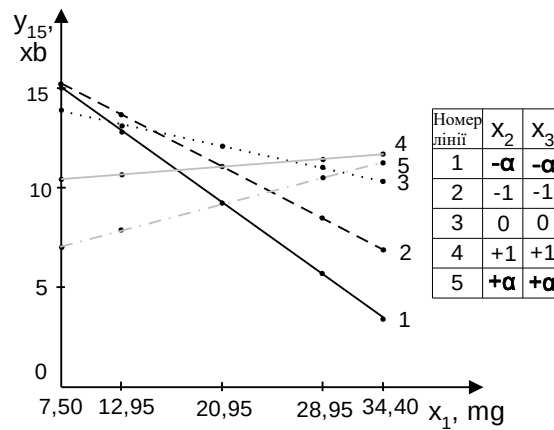


Рис. 5.16 Вплив кількості крохмалю кукурудзяного на розпадання таблеток АСК з аторвастатином

Як видно з рисунку, залежність часу розпадання від вмісту крохмалю кукурудзяного є прямолінійною. Відповідно до вибраних рівнів інших досліджуваних факторів спостерігається два типи ліній. Із збільшенням кількості крохмалю кукурудзяного при вивченні інших факторів на нижніх досліджуваних рівнях розпадання таблеток скорочується (лінії 1, 2, 3). Кути нахилу ліній відрізняються між собою і залежать від досліджуваного рівня інших факторів. Найшвидше за 3,4 хвилини розпадаються таблетки з вмістом крохмалю кукурудзяного 15 мг, Klucel EXF 2,4 мг і відсутністю полоксамеру 338. Другий тип ліній (лінії 4, 5) показує, що зі збільшенням кількості крохмалю кукурудзяного в досліджуваних таблетках зменшується час їх розпадання.

На наступному етапі аналізу рівнянь регресії замість  $x_2$  вводимо в моделі -1,682. Будуємо нові моделі.

$$\begin{aligned}
 y_1 &= 1,37 - 1,15x_1^2 \\
 y_4 &= 12,70 + 1,89x_1 + 1,61x_1^2 \\
 y_6 &= 37,00 + 1,17x_1 - 0,95x_1x_3 + 0,78x_3^2 \\
 y_8 &= 0,7465 - 0,0163x_1 \\
 y_{10} &= 8,8 + 0,1x_1^2 \\
 y_{11} &= 40,27 \\
 y_{13} &= 92,23 - 4,16x_1 - 1,78x_1^2 \\
 y_{14} &= 0,16 + 0,02x_1 - 0,05x_3 \\
 y_{15} &= 12,09 - 3,44x_1 - 1,02x_3^2
 \end{aligned} \tag{5.18}$$

На основі перетворених моделей будуюмо лінії рівного виходу в системі координат  $x_1x_3$  (рис. 5.17).

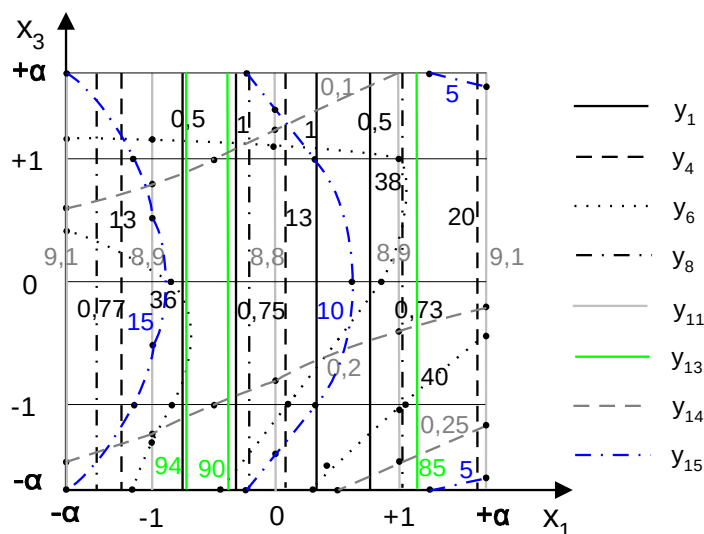


Рис. 5.17 Лінії рівного виходу в системі координат  $x_1x_3$  за результатами перетворених рівнянь регресії

Як показує аналіз рисунку, оптимальні показники отримуємо при  $x_1 = +1$ ,  $x_3 = +\alpha$ . Розрахункові кількості перевіряли експериментально згідно складу: 10,36 мг аторвастатину кальцію, 18,55 мг МКЦ 101, 33 мг кальцію карбонату, 28,985 мг крохмалю кукурудзяного, 2,4 мг Klucel EXF, 0,365 мг полоксамеру 338, 75 мг АСК, 0,75 мг кислоти лимонної безводної, 10 мг крохмалю кукурудзяного, 19,59 мг МКЦ 102, 1 мг кальцію стеарату. Гранулят розрахованого складу характеризувався втратою в масі при висушуванні 0,89 %, насипною густиною 0,5451 г/мл, густиною після ущільнення 0,6371 г/мл, індексом Карра 14,44 %, текучістю 11,7 с/100 г, кутом відкосу 41,6 °. Таблетна маса мала насипну густину 0,6841 г/мл, густину після ущільнення 0,7478 г/мл, індекс Карра 8,52 %, текучість 9,6 с/100 г, кут відкосу 41,0 °. Отримували двояковипуклі таблетки діаметром  $(8,01 \pm 0,01)$  мм та висотою  $(3,69 \pm 0,06)$  мм. Таблетки були цілі, рівні, блискучі з мармуровим відтінком, середня маса 0,2070 г, однорідність маси  $\pm 1,07$  %, стійкість до роздавлювання  $(73,56 \pm 3,78)$  Н, стираність 0,13 %, розпадання  $(4,07 \pm 0,53)$  хв. При вивченні кінетики розчинення в 6,8 буферному розчині спостерігалось повне вивільнення АФІ через 2 години (табл. 5.12).

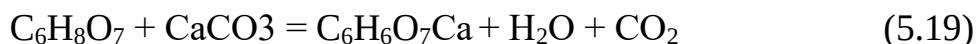
**Результати дослідження кінетики вивільнення АСК та аторвастатину з  
таблеток розрахованого складу**

| Зразок /<br>Час, хв                  | Вивільнення АСК, % |      |      |      |       |       |       |       |       |       |       | Вивільнення аторвастатину, % |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|--------------------------------------|--------------------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
|                                      | 0                  | 5    | 10   | 15   | 30    | 45    | 60    | 90    | 120   | 150   | 180   | 0                            | 15   | 30   | 45   | 60   | 90   | 120  | 150  | 180  |  |
| 1                                    | 0                  | 11,9 | 62,1 | 81,9 | 92,1  | 93,5  | 94,8  | 91,7  | 90,8  | 88,8  | 86,7  | 0                            | 43,8 | 55,0 | 63,5 | 69,6 | 77,4 | 82,6 | 85,8 | 87,3 |  |
| 2                                    | 0                  | 9,6  | 61,5 | 83,1 | 94,7  | 97,7  | 93,5  | 96,2  | 94,4  | 92,4  | 90,4  | 0                            | 40,5 | 52,2 | 61,1 | 65,8 | 76,0 | 82,1 | 84,5 | 86,5 |  |
| 3                                    | 0                  | 10,9 | 61,1 | 87,4 | 99,1  | 101,4 | 101,1 | 99,9  | 98,6  | 94,9  | 94,0  | 0                            | 41,4 | 51,3 | 59,9 | 67,0 | 74,1 | 80,0 | 81,2 | 83,1 |  |
| 4                                    | 0                  | 12,4 | 70,9 | 92,8 | 106,7 | 109,5 | 108,8 | 106,6 | 105,7 | 102,2 | 100,4 | 0                            | 40,1 | 51,5 | 59,2 | 65,6 | 72,7 | 77,0 | 79,4 | 81,7 |  |
| 5                                    | 0                  | 10,6 | 60,3 | 86,3 | 98,9  | 101,0 | 101,5 | 100,0 | 98,5  | 95,8  | 93,8  | 0                            | 42,5 | 53,8 | 61,9 | 69,8 | 76,9 | 82,2 | 83,8 | 87,1 |  |
| 6                                    | 0                  | 11,5 | 66,0 | 95,1 | 108,9 | 109,6 | 109,3 | 108,2 | 106,4 | 104,1 | 103,1 | 0                            | 40,8 | 51,5 | 59,3 | 64,5 | 72,1 | 76,2 | 78,2 | 80,2 |  |
| Середнє<br>значення                  | 0                  | 11,1 | 63,7 | 87,8 | 100,0 | 102,1 | 101,5 | 100,5 | 99,1  | 96,4  | 94,7  | 0                            | 41,5 | 52,5 | 60,8 | 67,1 | 74,9 | 80,0 | 82,2 | 84,3 |  |
| Відносне<br>стандартне<br>відхилення | 0                  | 9,0  | 6,4  | 6,0  | 6,6   | 5,7   | 6,0   | 5,6   | 5,7   | 5,5   | 5,9   | 0                            | 3,4  | 2,9  | 2,8  | 3,3  | 3,0  | 3,5  | 3,7  | 3,6  |  |

З експериментальних даних випливає, що кінетика вивільнення АСК відповідає вимогам ДФУ, а аторвастатину потребує корекції. Слід зазначити, що з таблеток вивільняється практично вся кількість аторвастатину, проте слід збільшити швидкість його розчинення.

Це можливо досягнути при приведенні водного розчину до значення рН більше 6. Отже корекцію проводимо за умови збільшення кількості підлужнюючої або буферної речовини. В даному випадку використано кальцію карбонат.

Зміна рН в кислу сторону для досліджуваних таблеток можливе лише за рахунок АСК і кислоти лимонної безводної. Рівняння реакції дозволять розрахувати еквівалентну кількість кальцію карбонату.



Отже на реакцію з 75 мг АСК ( $M_m = 180,157$  г/моль) слід додати 20,83 мг кальцію карбонату ( $M_m = 100,0869$  г/моль) та збільшити цю кількість на 0,39 мг для реакції з лимонною кислотою ( $M_m = 192,124$  г/моль). В результаті до складу таблеток необхідно додати 21,22 мг кальцію карбонату. Таблетка розрахованого складу, що вміщувала 33 мг кальцію карбонату, розчинена у 900 мл води очищеної, забезпечувала рН розчину 4,54. Для визначення оптимальної кількості регулятора кислотності додавали різну кількість кальцію карбонату. Результати досліджень розчину таблеток АСК з аторвастатином зображено на рисунку 5.18.

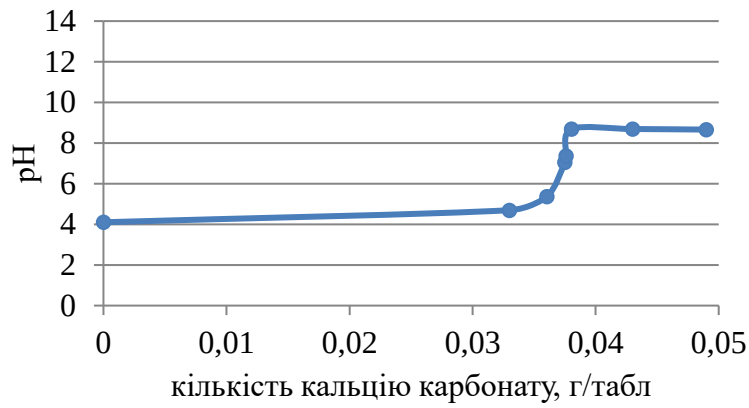


Рис. 5.18 Вплив кількості кальцію карбонату на pH розчину таблеток АСК з аторвастатином

З рисунку видно, що для досягнення стабільного pH розчину в лужному середовищі необхідно збільшити кількість кальцію карбонату до 38 мг в розрахунку на 1 таблетку [328].

На основі проведених досліджень запропоновано оптимальний склад таблеток АСК з аторвастатином, наведений у вигляді таблиці 5.13.

Таблиця 5.13

#### Оптимальний склад таблеток АСК з аторвастатином

| Інгредієнт               | Кількість на 1 табл., мг | Кількість на 1 табл., % |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Аторвастатину кальцію    | 10,360                   | 5,18                    |
| МКЦ 101                  | 18,550                   | 9,27                    |
| Кальцію карбонат         | 38,000                   | 19,00                   |
| Крохмаль кукурудзяний    | 28,985                   | 14,49                   |
| Klucel EXF               | 2,400                    | 1,20                    |
| Полоксамер 338           | 0,365                    | 0,18                    |
| АСК                      | 75,000                   | 37,50                   |
| Кислота лимонна безводна | 0,750                    | 0,38                    |
| Крохмаль кукурудзяний    | 10,000                   | 5,00                    |
| МКЦ 102                  | 14,590                   | 7,30                    |
| Кальцію стеарат          | 1,000                    | 0,50                    |
| Середня маса             | 200,000                  | 100,00                  |

Гранулят оптимального складу характеризувався втратою в масі при висушуванні 1,24 %. Таблетна маса мала насипну густину 0,6657 г/мл, густину після ущільнення 0,7700 г/мл, індекс Карра 13,55 %, текучість  $(8,8 \pm 0,2)$  с/100 г, кут відкосу  $(39,3 \pm 1,9)^\circ$  і пресувалася без ускладнень. Отримані таблетки були цілі, рівні, блискучі з мармуровим відтінком діаметром  $(8,02 \pm 0,09)$  мм та висотою  $(3,44 \pm 0,03)$  мм. Середня маса становила 0,1990 г, однорідність маси  $\pm 0,87$  %, стійкістю до роздавлювання  $(36,78 \pm 5,22)$  Н, стираність 0,15 %, розпадання

39 секунд. Результати дослідження кінетики розчинення в 6,8 буферному розчині показано у вигляді таблиці 5.14.

Таблиця 5.14

**Результати дослідження кінетики вивільнення АСК та аторвастатину з таблеток оптимального складу**

| Зразок/ Час,<br>хв             | Вивільнення АСК, % |      |      |      |      |      | Вивільнення аторвастатину, % |      |      |      |      |      |
|--------------------------------|--------------------|------|------|------|------|------|------------------------------|------|------|------|------|------|
|                                | 0                  | 5    | 10   | 15   | 30   | 60   | 0                            | 5    | 10   | 15   | 30   | 60   |
| 1 зразок                       | 0                  | 26,8 | 58,5 | 79,7 | 94,2 | 94,7 | 0                            | 59,8 | 78,7 | 82,1 | 84,2 | 85,4 |
| 2 зразок                       | 0                  | 27,4 | 58,1 | 79,1 | 91,1 | 91,7 | 0                            | 54,4 | 77,5 | 82,3 | 88,0 | 92,9 |
| 3 зразок                       | 0                  | 26,0 | 59,1 | 80,0 | 94,7 | 94,1 | 0                            | 56,2 | 79,7 | 84,6 | 88,3 | 90,6 |
| 4 зразок                       | 0                  | 27,7 | 62,5 | 81,6 | 93,8 | 94,2 | 0                            | 54,7 | 81,5 | 86,9 | 90,0 | 91,4 |
| 5 зразок                       | 0                  | 27,2 | 62,6 | 85,2 | 95,3 | 95,6 | 0                            | 51,1 | 74,9 | 79,6 | 82,0 | 83,2 |
| 6 зразок                       | 0                  | 26,8 | 59,8 | 80,3 | 92,3 | 92,4 | 0                            | 52,3 | 74,0 | 80,1 | 85,4 | 90,2 |
| Середнє значення               | 0                  | 27,0 | 60,1 | 81,0 | 93,6 | 93,8 | 0                            | 54,7 | 77,7 | 82,6 | 86,3 | 88,9 |
| Відносне стандартне відхилення | 0                  | 2,3  | 3,3  | 2,7  | 1,7  | 1,6  | 0                            | 5,6  | 3,7  | 3,3  | 3,4  | 4,3  |

При вивченні кінетики розчинення в 6,8 буферному розчині спостерігалось вивільнення 93,6 % АСК і 86,3 % аторвастатину через 30 хвилин, що задовольняє фармакопейні вимоги. Профілі розчинення АФІ з розробленої ЛФ підтверджено у порівнянні з монопрепаратами. Фактор подібності вивільнення АСК у порівнянні з «Кардіомагніл» таблетки по 75 мг фірми «Takeda GmbH», Німеччина складає 86,0, а вивільнення аторвастатину в порівнянні з «Ліпримар» таблетки по 10 мг фірми «Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH», Німеччина – 55,8 (рис. 5.19).

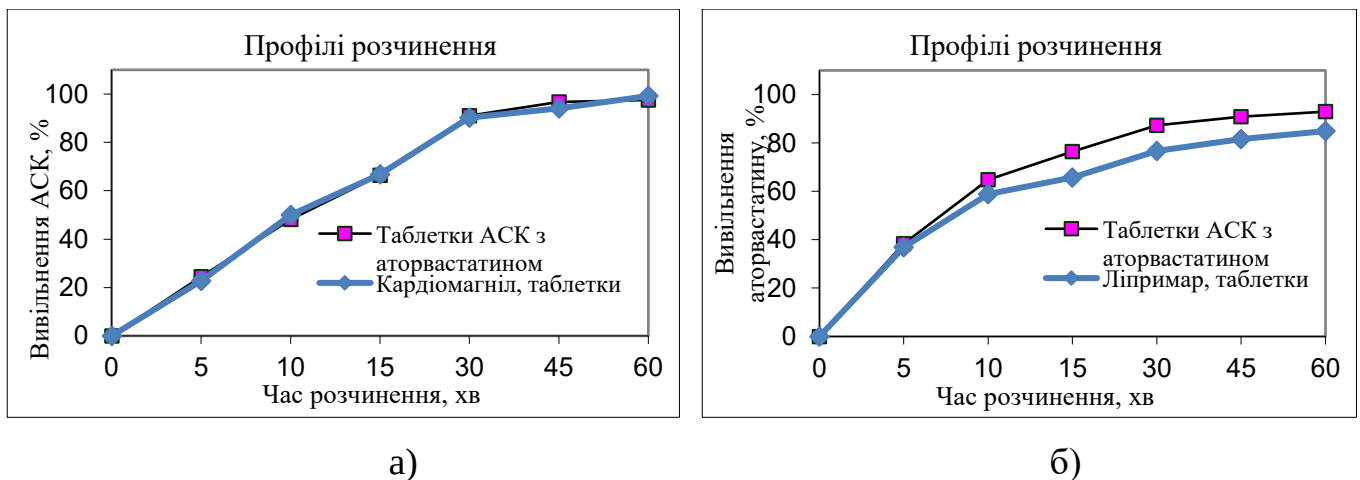


Рис. 5.19 Профілі розчинення таблеток АСК з аторвастатином і таблеток Кардіомагніл (а) Ліпримар (б) у середовищі з рН 6,8

Результати експериментального дослідження *in vitro* підтверджують, що розроблені таблетки АСК з аторвастатином 75/10 мг є біоеквівалентними монопрепаратам [329].

#### 5.4 Дослідження оптимальних умов виготовлення таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином

Фармако-технологічні показники таблеток, зокрема висота таблеток, стійкість до роздавлювання та розпадання, залежать від прикладеного зусилля пресування, що потребує більш детального вивчення.

Для оптимізації параметрів пресування з таблетної маси оптимального складу таблетували двоякоопуклі таблетки діаметром 8 мм при різному зусиллі пресування в діапазоні від 5 кН до 32 кН. При нижчому прикладеному тиску таблетки розсипалися, а верхня межа вибрана, оскільки при 32 кН таблетпрес працював зі стуком, що свідчить про високий основний тиск. Паралельно отримували таблетки плоскоциліндричної форми. Зовнішній вигляд двоякоопуклих і плоскоциліндричних таблеток показано на рисунку 5.20.



Рис. 5.20 Зовнішній вигляд двоякоопуклих (а) і плоскоциліндричних (б) таблеток АСК з аторвастатином

Вплив зусилля пресування на висоту таблеток АСК з аторвастатином відображено на рис. 5.21.



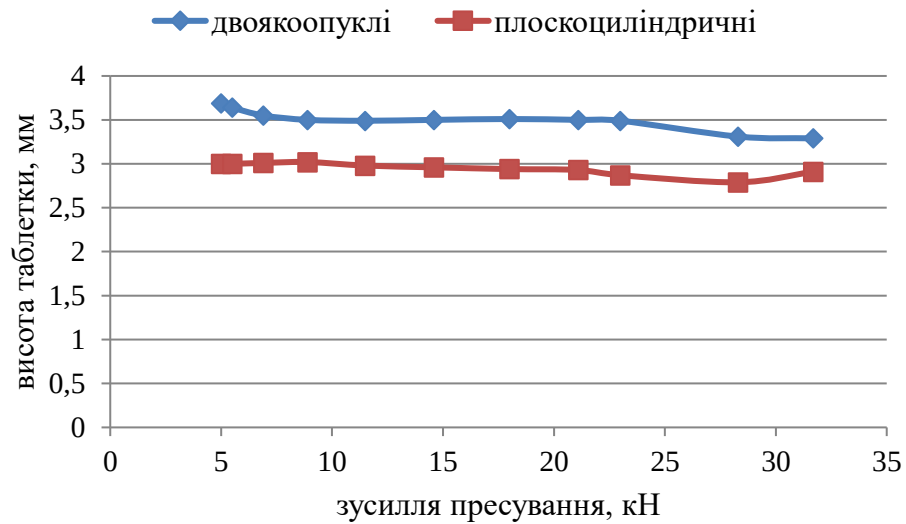


Рис. 5.21 Залежність висоти двоякоопуклих та плоскоциліндричних таблеток від зусилля пресування

Як видно з рисунку, при збільшенні зусилля пресування висота таблеток зменшується, причому крива для плоскоциліндричних таблеток знаходиться на 1 мм нижче від аналогічної для двоякоопуклих таблеток.

Вплив зусилля пресування на стійкість таблеток до роздавлювання зображено на рисунку 5.22.

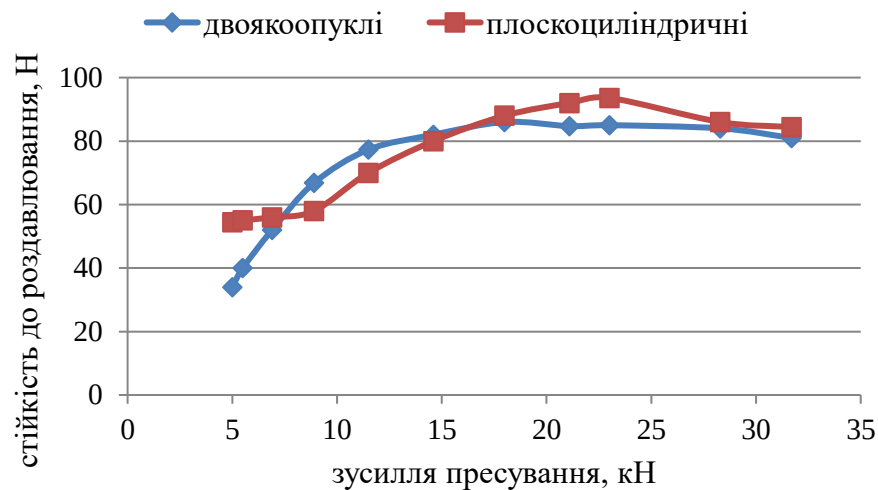


Рис. 5.22 Вплив зусилля пресування на стійкість таблеток до роздавлювання

Отримана крива процесу пресування таблеток показує, що здійснюється пластична деформація порошкової маси до певної межі прикладеного зусилля. Аналіз рисунку показує, що із збільшенням зусилля пресування стійкість до роздавлювання суттєво підвищується і досягає максимального значення при зусиллі

18 кН для двоопуклих таблеток і 23 кН для плоскоциліндричних таблеток. При цьому міцність таблеток зростає від 34 Н до 88 Н для двоопуклих і від 54,4 Н до 93,6 Н для плоскоциліндричних. В подальшому підвищення зусилля пресування не підвищує стійкість таблеток АСК з аторвастатином до роздавлювання. В даному випадку проходить руйнування частинок компонентів таблеток і їх стійкість до роздавлювання зменшується.

Вплив зусилля пресування на стираність таблеток АСК з аторвастатином показано на рисунку 5.23.

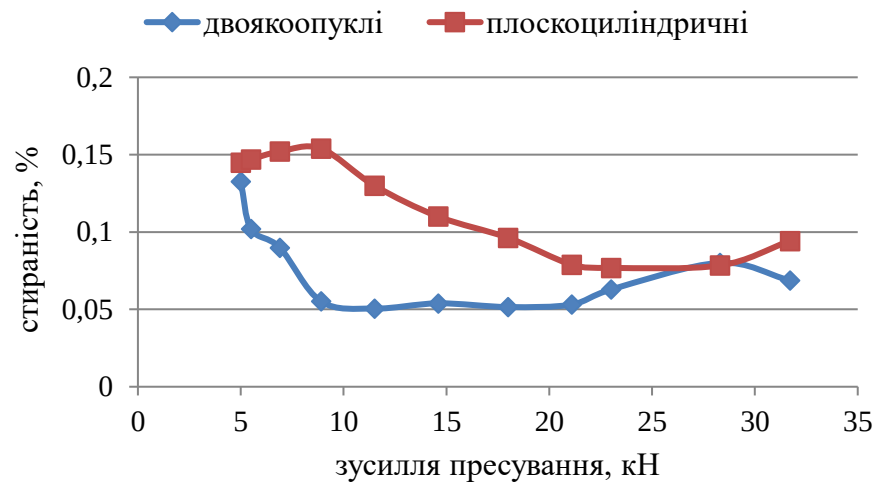


Рис. 5.23 Залежність стираності таблеток АСК з аторвастатином від зусилля пресування

З рисунку видно, що вже при низькому зусиллі пресування (5 кН) таблетки залишались цілими в процесі випробування на стираність. Із збільшенням зусилля пресування від 5 кН до 8,9 кН стираність двоопуклих таблеток зменшується від 0,13 % до 0,06 %. Для плоскоциліндричних таблеток екстремум відмічено в точці 21 кН. Стабільні значення стираності двоопуклих таблеток на рівні  $(0,052 \pm 0,002) \%$  спостерігаються при зміні зусилля пресування в діапазоні від 9 кН до 22 кН. Для плоскоциліндричних таблеток  $(0,078 \pm 0,001 \%)$  цей інтервал знаходиться в межах від 21 кН до 29 кН. Подальше збільшення зусилля пресування дещо підвищує стираність таблеток, що є результатом деформації частинок. Для двоопуклих таблеток відмічено ліміт деформації в точці 28,3кН, а подальше підвищення зусилля пресування супроводжується зниженням стираності таблеток.

Залежність часу розпадання таблеток АСК з аторвастатином від зусилля пресування показано на рисунку 5.24.

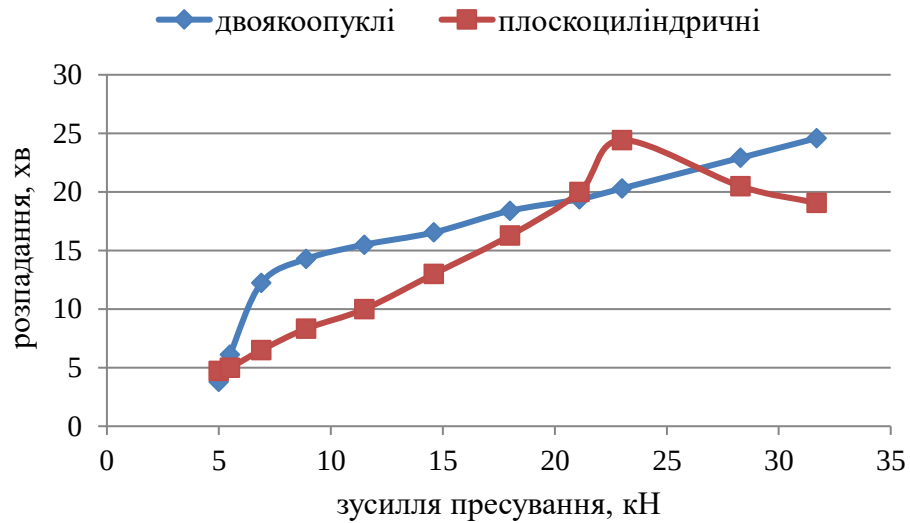


Рис. 5.24 Вплив зусилля пресування на розпадання таблеток АСК з аторвастатином

Аналіз рисунку показав, що усі таблетки, отримані при пресуванні із зусиллям 5-32 кН, розпадаються в допустимих ДФУ нормах до 25 хвилин. Під дією зусилля пресування від 5 кН до 7 кН розпадання двоопуклих таблеток інтенсивно зростало в межах 3-12 хвилин. Подальше підвищення зусилля пресування супроводжувалося поступовим подовженням часу розпадання таблеток до 25 хвилини. Для плоскоциліндричних таблеток зміна зусилля пресування від 5 кН до 23 кН супроводжувалася збільшенням часу розпадання до 25 хвилин. В інтервалі вищого зусилля пресування розпадання поступово знижується до 19 хв, що можна пояснити деформацією частинок.

Таким чином, встановлено вплив форми таблеток на фармако-технологічні показники. Проведені дослідження дозволили підтвердити суттєву залежність якості досліджуваних таблеток АСК з аторвастатином від прикладеного зусилля пресування і вибрати оптимальні режими таблетування. З цією метою вибирали інтервал тиску пресування, при якому можна отримати таблетки з найкращими фармако-технологічними параметрами з мінімальними коливаннями значень. Тому для промислового серійного виробництва двояковипуклих таблеток діаметром 8 мм рекомендовано налаштувати таблетну машину на зусилля пресуванням 9 кН, що при

допустимих відхиленнях  $S_{rel}$  буде супроводжуватись мінімальними змінами основних фармако-технологічних показників, в результаті однорідністю серії та відтворюваністю результатів від серії до серії. Контроль оптимального зусилля пресування здійснюється непрямым методом за показниками висоти таблеток, стійкості до роздавлювання, стираності і розпадання [330].

Отже, на основі експериментальних досліджень підібрано оптимальні параметри пресування таблеток. Це дозволило розробити технологічну схему виробництва таблеток АСК з аторвастатином (додаток 3.4).

## Висновки до розділу 5

1. Розроблено склад і технологію таблеток АСК з аторвастатином. Експериментально підтверджено непридатність методу прямого пресування для отримання комбінованих таблеток АСК з аторвастатином. Завдання вирішено за рахунок використання вологої грануляції при отриманні гранул аторвастатину. Підібрано оптимальні режими пресування. Обґрунтовано склад ДР і їх кількісний вміст.

2. Вивчено вплив природи та кількостей ДР для отримання таблеток методом прямого пресування. Наведені результати демонструють незадовільні показники якості кишково-розчинних таблеток АСК з аторвастатином, виготовлених методом прямого пресування.

3. Запропоновано метод вологої грануляції для створення таблеток АСК з аторвастатином. Науково обґрунтовано і експериментально підтверджено вибір ДР для отримання гранул у таблетках АСК з аторвастатином. За допомогою методу математичного планування експерименту на основі результатів досліджень та ранжованих рядів переваг обрано найбільш значущі ДР: серед наповнювачів – сорбіт, серед регуляторів кислотності – кальцію карбонат, серед розпушувачів – крохмаль кукурудзяний, серед зв'язуючих речовин – Klucel EXF, серед солубілізаторів – полуксамер 338. Для отримання гранул аторвастатину вивчено взаємозв'язок кількостей крохмалю кукурудзяного, Klucel EXF і полуксамеру 338

методом регресійного аналізу. Проведено експериментальні дослідження впливу кількості кальцію карбонату на рН розчину.

4. Встановлено оптимальний склад таблеток: АСК 75,00 мг, аторвастатину кальцію тригідрату 10,36 мг, МКЦ 101 18,55 мг, МКЦ 102 14,59 мг, кальцію карбонату 38,00 мг, крохмалю кукурудзяного 38,985 мг, Klucel EXF 2,40 мг, полоксамеру 338 0,365 мг, кислоти лимонної безводної 0,75 мг, кальцію стеарату 1,00 мг.

5. Підтверджено профілі розчинення АФІ з ЛФ. Розроблено і апробовано методику кінетики розчинення, на основі якої визначено вміст вивільнених АСК і аторвастатину з таблеток. Впродовж 30 хвилин вивільняється 93,6 % АСК і 86,3 % аторвастатину, що задовольняє фармакопейні вимоги.

6. Досліджено залежність фармако-технологічних показників (висота таблеток, стійкість до роздавлювання, стираність і розпадання) від форми таблеток (двоякоопуклі та плоскоциліндричні) і зусилля пресування в інтервалі від 5 кН до 32 кН. Запропоновано оптимальний режим отримання двояковипуклих таблеток при зусиллі пресування 9 кН.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Тригубчак ОВ. Дослідження оптимальних умов виготовлення таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином. *Ліки України плюс*. 2018; 2 (35): 7-10 (Особистий внесок – планування і проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).

2. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, винахідники; Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, патентовласники. Таблетка кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином. Патент України № 133371. 2019 Квіт. 10 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, підготовка і подача матеріалів).

3. Martsenyuk V, Hroshovyi T, Trygubchak O, Klos-Witkowska A. On Machine Learning Approach for the Design of Pharmaceutical Technology of Tablets: Acetyl Salicylic Acid with Atorvastatin. *International Conference on Artificial Intelligence and*

*Soft Computing*. Springer, Cham. 2019 Jun 16-20; Part II:216-27. (Особистий внесок – проведено експериментальні дослідження, проаналізовано результати, підібрано джерела посилань та підготовлено список літератури).

Результати даного етапу дослідження опубліковані у матеріалах конференцій [315, 318, 320, 328].

## Розділ 6

### ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ШИПУЧИХ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Прикладом комбінованих ТЛФ є шипучі препарати, оскільки їх обов'язковими компонентами є газотворююча суміш (кислотна і лужна фракції), яка є хімічно несумісною через високу реакційну здатність. Для оптимізації складу і технології шипучих препаратів досліджено технологічні властивості Sorb-Cel®.

В розділі наведено особливості створення комбінованого ЛЗ з добре вивченим медичним застосуванням (шипучі таблетки АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти) та комбінованого генеричного ЛЗ, до складу якого входить парацетамол, аскорбінова кислота, фенілефрину гідрохлорид і феніраміну maleat. При створенні шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти застосовано методи прямого пресування та вологої грануляції. Для отримання порошку для орального застосування «Цитрік» в пакетиках саше використано метод компактування.

#### 6.1 Вивчення технологічних характеристик продуктів Sorb-Cel® для створення шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти

Враховуючи сучасні тенденції розвитку фармацевтичної технології в напрямку вивчення ДР для виготовлення шипучих ТЛФ, доцільно дослідити готову комбіновану суміш під торговою маркою Sorb-Cel®.

На першому етапі дослідження з метою порівняльної оцінки фармако-технологічних властивостей Sorb-Cel® типів М, R та E методом прямого пресування отримували таблетки масою 1 г при зусиллі пресування  $50 \times 1,5$  кгс/см<sup>2</sup>. Результати дослідження наведено у табл. 6.1.

Результати дослідження вказують на те, що Sorb-Cel E є не придатним для виготовлення шипучих таблеток за показниками сили виштовхування та часу розпадання, оскільки випробування вважають витриманим, якщо кожна з шести таблеток розпадається впродовж 5 хв. Тому Sorb-Cel E рекомендують використовувати тільки при виробництві порошків [331, 332].

**Фармако-технологічні властивості таблеток Sorb-Cel®**

| Тип Sorb-Cel®                                    | Сила виштовхування, $\times 1,5 \text{ кгс/см}^2$ | Зовнішній вигляд, бали | Стираність, % | Стійкість до роздавлювання, Н* | Час впливання | Розпадання | Прозорість розчину, бали |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------|---------------|--------------------------------|---------------|------------|--------------------------|
| М                                                | 3                                                 | 3                      | 0,19          | 163 $\pm$ 27                   | 1 хв 25 с     | 1 хв 47 с  | 5                        |
| R                                                | 2                                                 | 3                      | 0,04          | 125 $\pm$ 3                    | 1 хв 05 с     | 1 хв 55 с  | 5                        |
| E                                                | 6                                                 | 4                      | 0,51          | 116 $\pm$ 10                   | 5 хв 31 с     | 6 хв 15 с  | 5                        |
| Примітка: * - результат 3 паралельних досліджень |                                                   |                        |               |                                |               |            |                          |

Подальші дослідження проводили при додаванні лише до Sorb-Cel M або Sorb-Cel R одного з класичних представників кристалічних структур – АСК. Таблетки на основі АСК не розпадаються у воді при температурі 15-20 °С, проте характеризуються відмінним зовнішнім виглядом, стираністю 0,56 % та стійкістю до роздавлювання 79 Н. Експериментальні результати вивчення співвідношення між Sorb-Cel® і АСК наведено у таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

**Результати фармако-технологічних властивостей таблеток Sorb-Cel® і АСК**

| Серія                  | Сила виштовхування, $\times 1,5 \text{ кгс/см}^2$ | Зовнішній вигляд, бали | Стираність, % | Стійкість до роздавлювання, Н | Час впливання | Розпадання | Прозорість розчину, бали |
|------------------------|---------------------------------------------------|------------------------|---------------|-------------------------------|---------------|------------|--------------------------|
| АСК + Sorb-Cel M (1:1) | 2                                                 | 5                      | 0,10          | 48 $\pm$ 3                    | -             | 2 хв 00 с  | 1                        |
| АСК + Sorb-Cel M (1:2) | 2                                                 | 5                      | 0,10          | 57 $\pm$ 1                    | 1 хв 26 с     | 1 хв 46 с  | 3                        |
| АСК + Sorb-Cel M (1:3) | 3                                                 | 3                      | 0,06          | 30 $\pm$ 7                    | 1 хв 10 с     | 1 хв 45 с  | 3                        |
| АСК + Sorb-Cel M (1:4) | 3                                                 | 3                      | 0,06          | 64 $\pm$ 5                    | 0 хв 51 с     | 1 хв 44 с  | 4                        |
| АСК + Sorb-Cel M (1:5) | 3                                                 | 3                      | 0,35          | 59 $\pm$ 5                    | 0 хв 40 с     | 1 хв 28 с  | 4                        |
| АСК + Sorb-Cel R (1:1) | 4                                                 | 4                      | 0,02          | 42 $\pm$ 4                    | -             | 6 хв 00 с  | 1                        |
| АСК + Sorb-Cel R (1:2) | 3                                                 | 4                      | 0,02          | 30 $\pm$ 1                    | 3 хв 42 с     | 4 хв 07 с  | 3                        |
| АСК + Sorb-Cel R (1:3) | 2                                                 | 4                      | 0,08          | 77 $\pm$ 1                    | 2 хв 02 с     | 2 хв 52 с  | 3                        |
| АСК + Sorb-Cel R (1:4) | 1                                                 | 4                      | 0,14          | 50 $\pm$ 6                    | 0 хв 35 с     | 1 хв 63 с  | 3                        |
| АСК + Sorb-Cel R (1:5) | 1                                                 | 4                      | 0,10          | 50 $\pm$ 5                    | 0 хв 37 с     | 1 хв 55 с  | 4                        |



Таблетки АСК з Sorb-Cel типів М і R в співвідношенні (1:1) при розпаданні не піднімалися на поверхню, що свідчить про недостатню кількість газоутворюючої суміші в складі таблеток. Визначальним показником для подальшого вибору співвідношення є розпадання, що скорочується при збільшенні кількості Sorb-Cel.

Проведені дослідження дозволяють вибрати співвідношення АСК з Sorb-Cel® (1:3) як найбільш раціональну комбінацію. Проте за фармако-технологічними показниками маси для таблетування і шипучих таблеток АСК для серійного виготовлення таке поєднання є непридатним.

Цікавим було дослідити вплив ДР різної природи на отримання шипучих таблеток АСК з Sorb-Cel®М в співвідношенні (1:3). Для дослідження відібрали найпоширеніші ДР з груп солей натрію, полімерів, цукрів та лубрикантів, що зустрічаються в складі шипучих таблеток на фармацевтичному ринку. Найкращі експериментальні результати отримали при використанні АСК з Sorb-Cel®М і натрію кроскармелозою в співвідношенні (1:3:1) при додавання 1 % натрію лаурилсульфату [333].

Проведені експерименти показують особливості ДР і технологічних прийомів для отримання шипучих твердих ЛФ. Зокрема, отримано дані, що використання Sorb-Cel є не придатним для серійного виготовлення шипучих таблеток АСК, тому в подальшому роботи з Sorb-Cel не проводились.

## 6.2 Розробка складу і технології шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти

### 6.2.1 Дослідження впливу природи допоміжних речовин на показники якості шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти

При розробці шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти за даними інструкції до застосування опрацьовано перелік ДР, що входять до складу ЛЗ з аналогічним складом (додаток И.1). Аналіз переліку ДР препаратів на ринку дозволив виділити що, до складу шипучих таблеток потрібно ввести газоутворюючу суміш з 1550 мг натрію карбонату та лимонної чи фумарової кислот, наповнювачі

(94-200 мг лактози моногідрат, 83 мг сорбітом чи 2,6 мг фруктози), розпушувачі (повідон 25, повідон, ПВП), натрію сахарин і ароматизатор лимонний. Отримані дані лягли в основу наших експериментальних досліджень при розробці складу і технології шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти.

Розрахунок складу здійснювали на таблетки масою 1,5 г. До складу шипучих таблеток входило 0,3 г АСК, 0,2 г парацетамолу, 0,3 г аскорбінової кислоти. В якості газоутворюючої суміші використовували 0,159 г (10,6 %) натрію гідрокарбонату і 0,135 г (9,0 %) кислоти лимонної безводної.

На першому етапі технологічних досліджень вивчали вплив ДР з груп наповнювачів (фактор А), розпушувачів (фактор В) і змащувальних речовин (фактор С) на фармако-технологічні властивості таблетних мас і таблеток. Кожна група включала по 3 ДР різної хімічної будови [334]. Перелік досліджуваних факторів наведено у вигляді таблиці 6.3.

*Таблиця 6.3*

**ДР, що вивчалися при розробці складу шипучих таблеток АСК,  
парацетамолу і аскорбінової кислоти**

| Фактор          | Рівень фактора                                                                                                                             | Кількість, г |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| А – наповнювачі | a <sub>1</sub> – лактоза безводна (SuperTab® 22AN)<br>a <sub>2</sub> – сорбіт (Neosorb P 60 W)<br>a <sub>3</sub> – маніт (Perlitol 300 DC) | 0,345        |
| В – розпушувачі | b <sub>1</sub> – повідон К 25<br>b <sub>2</sub> – кросповідон XL-10<br>b <sub>3</sub> – натрію кроскармелоза                               | 0,045        |
| С – змащувальні | c <sub>1</sub> – натрію лаурилсульфат<br>c <sub>2</sub> – натрію стеарилфумарат (Pruv®)<br>c <sub>3</sub> – ПЕГ 6000                       | 0,015        |

План експерименту на основі 3\*3 латинського квадрату та результати досліджень таблетних мас і шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти наведено в табл. 6.4.

Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних показано в додатку И.2.

## парацетамолу і аскорбінової кислоти

| серія | A              | B              | C              | y <sub>1</sub> | y <sub>1</sub> ' | y <sub>2</sub> | y <sub>2</sub> ' | y <sub>3</sub> | y <sub>3</sub> ' | y <sub>4</sub> | y <sub>4</sub> ' | y <sub>5</sub> | y <sub>5</sub> ' | y <sub>6</sub> | y <sub>6</sub> ' | y <sub>7</sub> | y <sub>7</sub> ' | y <sub>8</sub> | y <sub>8</sub> ' | y <sub>9</sub> | y <sub>9</sub> ' | y <sub>10</sub> | y <sub>10</sub> ' | y <sub>11</sub> | y <sub>11</sub> ' | y <sub>12</sub> | y <sub>12</sub> ' |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| 1     | a <sub>1</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>1</sub> | 0,7517         | 0,7393           | 0,9396         | 0,9204           | 20,00          | 19,68            | 16,4           | 16,0             | 37,9           | 36,8             | 3              | 4                | 4              | 3                | 4,05           | 4,78             | 1,91           | 1,91             | 55              | 68                | 3,11            | 3,42              | 5               | 4                 |
| 2     | a <sub>1</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>2</sub> | 0,7678         | 0,7678           | 0,9848         | 0,9638           | 22,03          | 20,34            | 17,1           | 22,4             | 37,7           | 39,9             | 4              | 4                | 4              | 4                | 2,43           | 2,06             | 14,83          | 14,83            | 30              | 55                | 0,31            | 0,54              | 3               | 3                 |
| 3     | a <sub>1</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>3</sub> | 0,7793         | 0,7661           | 0,9826         | 0,9617           | 20,69          | 20,34            | 16,4           | 17,7             | 37,7           | 39,0             | 4              | 5                | 4              | 5                | 4,26           | 4,77             | 3,79           | 3,79             | 96              | 102               | 0,56            | 1,04              | 3               | 3                 |
| 4     | a <sub>2</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>2</sub> | 0,7678         | 0,7810           | 0,9245         | 0,9438           | 16,95          | 17,25            | 17,3           | 16,2             | 38,6           | 39,5             | 2              | 3                | 4              | 3                | 4,64           | 4,48             | 0,89           | 0,89             | 54              | 59                | 1,57            | 2,08              | 4               | 3                 |
| 5     | a <sub>2</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>3</sub> | 0,7475         | 0,7355           | 0,9702         | 0,9500           | 22,95          | 22,58            | 17,4           | 19,8             | 38,2           | 37,0             | 3              | 3                | 5              | 4                | 4,01           | 2,98             | 0,79           | 0,79             | 100             | 122               | 1,06            | 1,04              | 3               | 3                 |
| 6     | a <sub>2</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>1</sub> | 0,7290         | 0,7175           | 0,9224         | 0,9224           | 20,97          | 22,21            | 18,0           | 16,0             | 39,0           | 35,1             | 2              | 3                | 4              | 4                | 5,27           | 5,46             | 5,26           | 5,26             | 59              | 33                | 1,46            | 2,29              | 3               | 4                 |
| 7     | a <sub>3</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>3</sub> | 0,7433         | 0,7559           | 0,9102         | 0,9292           | 18,34          | 18,65            | 18,3           | 14,9             | 36,5           | 36,3             | 4              | 5                | 3              | 4                | 3,24           | 2,08             | 9,21           | 28,96            | 64              | 38                | 2,09            | 2,17              | 3               | 3                 |
| 8     | a <sub>3</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>2</sub> | 0,7323         | 0,7443           | 0,9080         | 0,9265           | 19,35          | 19,67            | 18,0           | 25,5             | 37,7           | 38,2             | 3              | 2                | 2              | 2                | 4,37           | 4,25             | 12,68          | 12,68            | 24              | 84                | 0,28            | 0,42              | 4               | 4                 |
| 9     | a <sub>3</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>1</sub> | 0,7426         | 0,7306           | 0,9245         | 0,9060           | 19,68          | 19,36            | 15,8           | 17,1             | 36,4           | 37,3             | 4              | 3                | 3              | 2                | 3,84           | 3,01             | 7,50           | 7,50             | 51              | 31                | 1,29            | 1,38              | 3               | 3                 |

Примітки:  $y_1, y_1'$  – насипна густина першої і другої серії відповідно, г/мл;  
 $y_2, y_2'$  – густина після ущільнення першої і другої серії відповідно, г/мл;  
 $y_3, y_3'$  – індекс Карра першої і другої серії відповідно, %;  
 $y_4, y_4'$  – текучість першої і другої серії відповідно, с/100 г;  
 $y_5, y_5'$  – кут відкосу першої і другої серії відповідно, °;  
 $y_6, y_6'$  – процес таблетування першої і другої серії відповідно, бали;  
 $y_7, y_7'$  – зовнішній вигляд першої і другої серії відповідно, бали;  
 $y_8, y_8'$  – однорідність маси першої і другої серії відповідно, %;  
 $y_9, y_9'$  – стираність першої і другої серії відповідно, %;  
 $y_{10}, y_{10}'$  – стійкість до роздавлювання першої і другої серії відповідно, Н;  
 $y_{11}, y_{11}'$  – розпадання першої і другої серії відповідно, хв;  
 $y_{12}, y_{12}'$  – прозорість розчину першої і другої серії відповідно, бали

Статистична обробка даних дослідження насипної густини таблетної маси ( $y_1$ ) показала переваги натрію стеарилфумарату (0,7596 г/мл) і SuperTab® 22AN (0,7620 г/мл) перед іншими досліджуваними ДР. Результати дисперсійного аналізу з визначення густини після ущільнення таблетної маси ( $y_2$ ) показали, що лідируючі властивості проявляють SuperTab® 22AN (0,9588 г/мл), ПЕГ 6000 (0,9507 г/мл) та кросповідон XL-10 (0,9506 г/мл). На індекс Карра таблетної маси ( $y_3$ ) найбільше впливають повідон К 25 (18,48 %), Perlitol 300 DC (19,18 %), натрію стеарилфумарат (19,27 %). Результати дисперсійного аналізу з визначення текучості ( $y_4$ ) і кута відкосу таблетних мас ( $y_5$ ) показали статистичну незначущість усіх вивчених факторів, оскільки  $F_{\text{експ.}} < F_{0,05}$ .

При оцінці процесу таблетування ( $y_6$ ) і зовнішнього вигляду таблеток ( $y_7$ ) встановлено значущість факторів А і С. SuperTab® 22AN та ПЕГ 6000 мають суттєві переваги перед іншими досліджуваними ДР. Домінуючий вплив на однорідність маси шипучих таблеток мають натрію стеарилфумарат, що забезпечує однорідність маси  $\pm 3,41$  %, кросповідон XL-10 ( $\pm 3,35$  %), Perlitol 300 DC ( $\pm 3,47$  %). Встановлено, що найкращий результат стираності таблеток ( $y_9$ ) отримали при використанні Neosorb P 60 W. На стійкість шипучих таблеток до роздавлювання ( $y_{10}$ ) впливає природа змащувальних речовин. ПЕГ 6000 характеризується міцністю таблеток 87 Н. При проведенні дисперсійного аналізу встановлено, що за часом розпадання шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти ( $y_{11}$ ) лідерами є кросповідон XL-10 (0,61 хв) і натрію стеарилфумарат (1,20 хв). Експериментальні результати підтверджують, що натрію лаурилсульфат приводить до отримання найбільш прозорого розчину ( $y_{12}$ ) при розчиненні шипучих таблеток.

Отже, результати дисперсійного аналізу експериментальних даних показали, що однозначними лідерами для більшості досліджених фармако-технологічних показників є  $a_1$  – лактоза безводна (SuperTab® 22AN),  $b_2$  – кросповідон XL-10,  $c_2$  – натрію стеарилфумарат (Pruv®) [335].

### 6.2.2 Вивчення впливу кількостей допоміжних речовин на фармако-технологічні показники шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти

При розробці шипучих таблеток АСК з парацетамолом і аскорбіновою кислотою досліджували співвідношення між ДР, які виявились лідерами у попередніх дослідженнях.

Одним з найважливіших факторів для шипучих таблеток є обґрунтований підбір газоутворюючої суміші. Виходячи з фізико-хімічних властивостей лимонної кислоти ( $C_6H_8O_7$ , молярна маса 192,123 г/моль) та натрію гідрокарбонату ( $NaHCO_3$ , молярна маса 84,01 г/моль), їх взаємодія відбувається відповідно за наступним рівнянням:



Тому маса  $C_6H_8O_7$  192,123 г еквівалентно взаємодіє з масою  $NaHCO_3$  252,03 г. Отже, співвідношення між кислотною і лужною фракціями повинно становити 1:1,312.

З метою дослідження кількісних характеристик та співвідношення між іншими ДР вивчали 4 фактори на 5 рівнях, перелік яких наведено у табл. 6.5.

Таблиця 6.5

#### Кількісні фактори та їх рівні при розробці шипучих таблеток АСК з парацетамолом і аскорбіновою кислотою

| Фактор                                                       | Рівень фактору                   |                         |                           |                          |                                   |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
|                                                              | Нижня<br>«зіркова»<br>точка «-α» | Нижній<br>рівень<br>«-» | Основний<br>рівень<br>«0» | Верхній<br>рівень<br>«+» | Верхня<br>«зіркова»<br>точка «+α» |
| x <sub>1</sub> – кількість лимонної кислоти безводної, г     | 0,1050                           | 0,1200                  | 0,1350                    | 0,1500                   | 0,1650                            |
| x <sub>2</sub> – кількість натрію гідрокарбонату, г          | 0,1350                           | 0,1575                  | 0,1800                    | 0,2025                   | 0,2250                            |
| x <sub>3</sub> – кількість кросповідону XL-10, г             | 0,0300                           | 0,0375                  | 0,0450                    | 0,0525                   | 0,0600                            |
| x <sub>4</sub> – кількість натрію стеарилфумарату (Pruv®), г | 0,0225                           | 0,0300                  | 0,0375                    | 0,0450                   | 0,0525                            |

Для отримання таблеток з середньою масою 1,5 г додатково вводили необхідну кількість лактози безводної (SuperTab ® 22AN). Матриця планування експерименту та результати дослідження порошкових сумішей і таблеток показано в табл. 6.6.

Таблиця 6.6

**Матриця планування і результати випробувань порошкових сумішей і шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти**

| серія                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | x <sub>1</sub> | x <sub>2</sub> | x <sub>3</sub> | x <sub>4</sub> | y <sub>1</sub> | y <sub>2</sub> | y <sub>3</sub> | y <sub>4</sub> | y <sub>5</sub> | y <sub>6</sub> | y <sub>7</sub> | y <sub>8</sub> | y <sub>9</sub> | y <sub>10</sub> | y <sub>11</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | +              | +              | +              | +              | 0,7741         | 0,9978         | 22,41          | 13,8           | 36,9           | 5              | 4              | 1,27           | 24,00          | 2,89            | 48              |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -              | +              | +              | +              | 0,7127         | 0,9761         | 26,98          | 17,7           | 37,3           | 5              | 4              | 0,81           | 31,67          | 7,64            | 29              |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | +              | -              | +              | +              | 0,7500         | 0,9740         | 23,00          | 17,1           | 35,7           | 5              | 4              | 2,06           | 33,67          | 8,34            | 30              |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -              | -              | +              | +              | 0,7242         | 0,9868         | 26,61          | 16,8           | 36,6           | 4              | 4              | 0,91           | 32,33          | 6,60            | 31              |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | +              | +              | -              | +              | 0,7877         | 1,0205         | 22,81          | 17,4           | 37,4           | 4              | 4              | 2,09           | 40,67          | 5,82            | 28              |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -              | +              | -              | +              | 0,7576         | 0,9933         | 23,73          | 15,0           | 39,1           | 5              | 4              | 1,44           | 32,67          | 4,96            | 43              |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | +              | -              | -              | +              | 0,7627         | 0,9890         | 22,88          | 15,4           | 39,0           | 5              | 4              | 1,39           | 41,00          | 3,95            | 49              |
| 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -              | -              | -              | +              | 0,7479         | 0,9804         | 23,71          | 17,1           | 37,4           | 5              | 4              | 1,28           | 36,33          | 4,60            | 31              |
| 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | +              | +              | +              | -              | 0,7500         | 0,9825         | 23,67          | 20,6           | 37,2           | 5              | 5              | 1,32           | 28,00          | 8,23            | 42              |
| 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | -              | +              | +              | -              | 0,7377         | 0,9740         | 24,26          | 16,8           | 35,3           | 5              | 5              | 0,83           | 20,67          | 9,47            | 30              |
| 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | +              | -              | +              | -              | 0,7258         | 0,9719         | 25,32          | 17,9           | 36,9           | 4              | 5              | 0,85           | 12,33          | 9,00            | 45              |
| 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | -              | -              | +              | -              | 0,7258         | 0,9534         | 23,87          | 20,3           | 38,4           | 5              | 5              | 1,15           | 27,67          | 8,89            | 27              |
| 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | +              | +              | -              | -              | 0,7500         | 0,9890         | 24,17          | 18,8           | 37,0           | 5              | 4              | 1,11           | 22,00          | 9,35            | 33              |
| 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | -              | +              | -              | -              | 0,7274         | 0,9741         | 25,32          | 16,6           | 37,6           | 4              | 4              | 1,31           | 23,33          | 8,33            | 35              |
| 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | +              | -              | -              | -              | 0,7258         | 0,9414         | 22,90          | 17,0           | 38,3           | 4              | 5              | 1,12           | 23,00          | 5,63            | 24              |
| 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | -              | -              | -              | -              | 0,7500         | 0,9657         | 22,33          | 20,2           | 34,5           | 4              | 4              | 0,75           | 34,67          | 4,74            | 26              |
| 17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | +α             | 0              | 0              | 0              | 0,7627         | 0,9912         | 23,05          | 19,4           | 35,0           | 5              | 5              | 0,81           | 33,67          | 3,63            | 35              |
| 18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | -α             | 0              | 0              | 0              | 0,7724         | 0,9739         | 20,69          | 15,9           | 35,7           | 5              | 4              | 1,01           | 37,33          | 3,88            | 28              |
| 19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0              | +α             | 0              | 0              | 0,7274         | 0,9804         | 25,81          | 16,7           | 37,5           | 5              | 4              | 0,88           | 31,0           | 3,85            | 37              |
| 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0              | -α             | 0              | 0              | 0,7290         | 0,9617         | 24,19          | 16,7           | 37,7           | 5              | 4              | 1,51           | 34,67          | 2,91            | 34              |
| 21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0              | 0              | +α             | 0              | 0,7438         | 0,9574         | 22,31          | 16,8           | 36,6           | 5              | 4              | 1,50           | 29,67          | 4,29            | 35              |
| 22                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0              | 0              | -α             | 0              | 0,7627         | 0,9890         | 22,88          | 16,8           | 36,5           | 5              | 4              | 1,41           | 49,00          | 2,64            | 27              |
| 23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0              | 0              | 0              | +α             | 0,7377         | 0,9783         | 24,59          | 18,1           | 38,7           | 5              | 4              | 1,25           | 29,67          | 5,41            | 22              |
| 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0              | 0              | 0              | -α             | 0,7159         | 0,9596         | 25,40          | 18,2           | 37,8           | 5              | 5              | 1,34           | 25,00          | 4,98            | 25              |
| 25                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0              | 0              | 0              | 0              | 0,7377         | 0,9677         | 23,77          | 16,5           | 35,6           | 4              | 5              | 1,40           | 32,67          | 3,67            | 24              |
| 26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0              | 0              | 0              | 0              | 0,7393         | 0,9596         | 22,95          | 17,7           | 37,2           | 5              | 4              | 1,24           | 44,33          | 2,91            | 17              |
| 27                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0              | 0              | 0              | 0              | 0,7377         | 0,9574         | 22,95          | 16,4           | 36,5           | 5              | 5              | 3,51           | 49,00          | 1,12            | 20              |
| 28                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0              | 0              | 0              | 0              | 0,7377         | 0,9783         | 24,59          | 16,0           | 36,5           | 4              | 4              | 2,42           | 52,33          | 0,32            | 39              |
| Примітки: y <sub>1</sub> – насипна густина, г/мл; y <sub>2</sub> – густина після усадки, г/мл; y <sub>3</sub> – індекс Карра, %; y <sub>4</sub> – текучість, с/100 г; y <sub>5</sub> – кут відкосу, °; y <sub>6</sub> – процес таблетування, бали; y <sub>7</sub> – зовнішній вигляд, бали; y <sub>8</sub> – однорідність маси, %; y <sub>9</sub> – стійкість до роздавлювання, Н; y <sub>10</sub> – стираність, %; y <sub>11</sub> – розпадання, с |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                 |                 |

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та фармако-технологічними властивостями порошків і шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти виражали рівнянням регресії другого порядку. При цьому табличне значення F-критерію ( $F_{0,05;15;3}$ ) становить 8,7.

Для насипної густини  $F_{\text{експ.}} = 167,37$ , тому робимо висновок про неадекватність рівняння регресії.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та густиною після усадки описується наступним рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}} = 0,71$ ):

$$y_2 = 0,9658 + 0,0076 x_2 + 0,0085 x_4 \quad (6.3)$$

Аналіз рівняння регресії показує, що вивчення досліджуваних факторів на основному рівні супроводжується отриманням маси для таблетування з густиною після усадки 0,9658 г/мл. При збільшенні кількостей натрію гідрокарбонату і натрію стеарилфумарату це значення покращується. Вплив інших факторів проявляється незначуще.

Для індексу Карра  $F_{\text{експ.}} = 1,21$ , проте отримане рівняння регресії має вигляд:  $y_3 = 23,57$ . Це свідчить, що суміш порошків мала погану сипучість і не залежала від зміни кількостей досліджуваних ДР.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та текучістю описується наступним рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}} = 2,74$ ):

$$y_4 = 16,7 - 0,8 x_4 + 0,7 x_1 x_2 \quad (6.4)$$

Збільшення вмісту натрію стеарилфумарату веде за собою покращення цього показника. Спостерігається взаємодія між факторами  $x_1$  і  $x_2$ , тому в залежності від співвідношення кількостей лимонної кислоти безводної та натрію гідрокарбонату.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та кутом відкосу описується наступним рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}} = 1,43$ ):

$$y_5 = 36,45 + 0,50 x_4^2 \quad (6.5)$$

Як показує аналіз рівняння, найбільший вплив на кут відкосу має концентрація натрію стеарилфумарату, введення якої на рівні нижньої «зіркової» точки зменшує кут відкосу таблетної маси.

Усі серії досліджуваних мас для таблетування пресувалися добре і оцінені в середньому на 4,5 бали ( $F_{\text{експ.}} = 0,49$ ). Зміна кількостей досліджуваних речовин статистично не впливала на величину процесу пресування.

Отримані таблетки були цілими, блискучими. Достовірною оцінкою зовнішнього вигляду ( $F_{\text{експ.}} = 0,20$ ) є 4,5 бали, що не змінюється в залежності від доданої кількості досліджуваних ДР.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та однорідністю маси шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти описується рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}} = 5,14$ ):

$$y_8 = 1,39 + 0,10 x_1 + 0,11 x_4 + 0,13 x_1 x_4 - 0,13 x_2 x_3 - 0,12 x_1^2 \quad (6.6)$$

Серед вивчених факторів найбільш суттєво на даний показник якості проявляють взаємодії кількостей натрію гідрокарбонату ( $x_2$ ) і кросповідону XL-10 ( $x_3$ ), а також кількостей лимонної кислоти ( $x_1$ ) і натрію стеарилфумарату ( $x_4$ ), які супроводжуються погіршенням однорідності маси шипучих таблеток. При введенні лимонної кислоти в кількості 0,15 г на одну таблетку даний показник зменшується, а вивчення цього фактору на рівні верхньої «зіркової» точки покращує однорідність маси. Зазначимо, що на даному етапі досліджень первинні результати однорідності таблеток не перевищували  $\pm 2\%$  в усіх серіях дослідів.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та стійкістю шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти до роздавлювання описується наступним рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}} = 4,12$ ):

$$y_9 = 44,25 - 2,63 x_2 - 3,38 x_3 + 4,21 x_4 + 2,44 x_1 x_2 - 1,98 x_2^2 - 3,98 x_4^2 \quad (6.7)$$

Для оцінки впливу найбільш значимого фактору  $x_4$  будували однофакторну залежність (рис. 6.1).

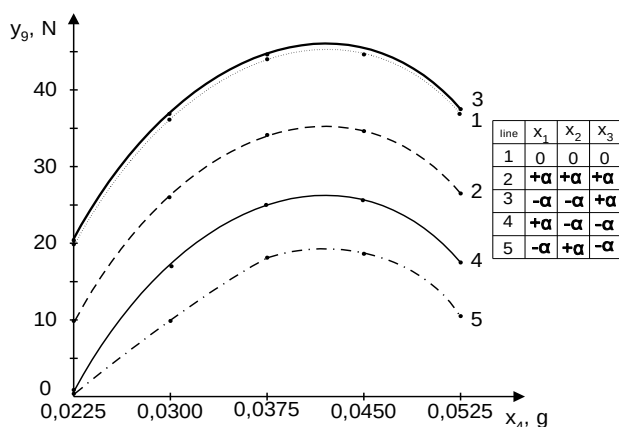


Рис. 6.1 Вплив кількості натрію стеарилфумарату на стійкість таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти до роздавлювання



Криві лінії залежностей стійкості шипучих таблеток до роздавлювання від кількості натрію стеарилфумарату мають вигляд парабол. Із збільшенням його вмісту міцність таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти поступово зростає і досягає максимуму при  $x_4 = +0,5$ . При подальшому додаванні натрію стеарилфумарату досліджуваний показник поступово знижується. Найміцніші таблетки отримали при  $x_1 = -\alpha$ ,  $x_2 = -\alpha$ ,  $x_3 = +\alpha$  (лінія 3), що практично збігається з результатами при вивченні цих факторів в центрі експерименту (лінія 1).

Як видно з рівняння регресії із зменшенням кількості кросповідон XL-10 до 2,5 % у складі шипучих таблеток стійкість до роздавлювання підвищується. При введенні натрію гідрокарбонату в межах від 0,135 г до 0,18 г на одну таблетку відмічається покращення даного показника. Взаємодія кількостей газотворюючої суміші приводить до збільшення стійкості таблеток до роздавлювання.

Визначальним фактором при виборі оптимальної кількості ДР був показник стираності. Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та стираністю шипучих таблеток описується наступним рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}} = 1,15$ ):

$$y_{10} = 2,00 + 1,27 x_4^2 \quad (6.8)$$

Це свідчить, що при додаванні до складу таблетки АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти 0,0075 г натрію стеарилфумарату стираність суттєво знижується і знаходиться в межах допустимих меж у відповідності з вимогами ДФУ.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та розпаданням шипучих таблеток описується рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}} = 1,06$ ):

$$y_{11} = 23 + 4 x_2^2 \quad (6.9)$$

Аналіз рівняння регресії показав, що визначальний вплив на розпадання таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти має фактор  $x_2$ . При додаванні натрію гідрокарбонату в кількості 0,135 г на одну таблетку час розпадання суттєво зменшується, а введення 0,225 г супроводжується збільшенням часу розпадання, хоча всі таблетки розпадалися до 1 хвилини.

Проведені дослідження із вивчення впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості маси для таблетування і таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти показали, що у вказаних серіях процес пресування і зовнішній

вигляд були оцінені на рівні 4-5 балів, однорідність маси таблеток знаходилась в інтервалі від  $\pm 0,81\%$  до  $\pm 3,51\%$ , час розпадання складав менше 1 хв. При цьому всі серії дослідів характеризувалися поганою сипучістю та невисокою міцністю, що корелюються зміною кількості досліджуваних факторів.

Наступним етапом в аналізі рівнянь регресії є побудова ліній рівного виходу в площині перетину двох факторів при постійному значенні інших факторів. Це дає можливість візуально визначити компромісне рішення завдання оптимізації. На рисунку 6.2 побудовано контурні криві для факторів  $x_3$  і  $x_4$ . Фактори  $x_1$  та  $x_2$  стабілізовані на основному рівні.

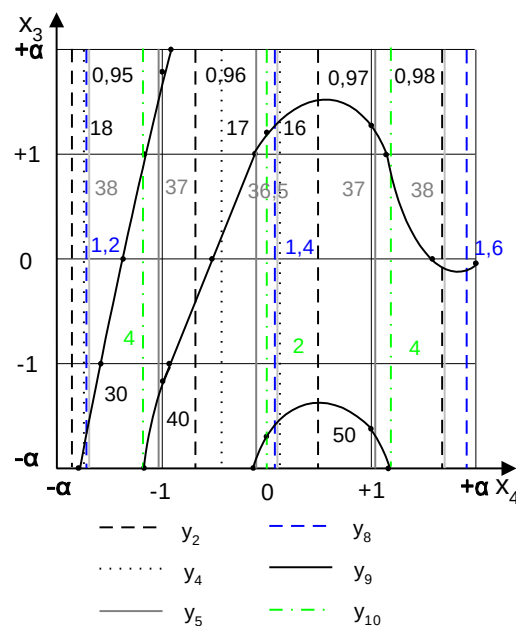


Рис. 6.2 Лінії рівного виходу в системі координат  $x_3x_4$  при стабілізації інших факторів на основному рівні

На основі контурного графіку можна визначити основні фармако-технологічні характеристики досліджуваних шипучих таблеток при будь-якому значенні рівнів факторів. Враховуючи фармакопейні вимоги до результатів випробування таблеток за кривими лініями шукали оптимальне співвідношення факторів  $x_3$  і  $x_4$ . Для визначення кількостей кросповідон XL-10 і натрію стеарилфумарату найбільш значущими параметрами оптимізації вважали значення стійкості до роздавлювання ( $y_9$ ) і стираності ( $y_{10}$ ). Встановлено, що при стабілізації  $x_3$  на рівні нижньої «зіркової» точки забезпечується найвища міцність таблеток ( $y_8$ ,  $y_9$ ), а фактор  $x_4$

доцільно зосередити на основному рівні для забезпечення мінімальної стираності ( $y_{10}$ ), вищої стійкості до роздавлення ( $y_9$ ) та кращої сипучості ( $y_2, y_4, y_5$ ).

Для пошуку оптимального складу ДР необхідно перетворити рівняння регресії до канонічного виразу. При умові, що  $b_{ii} > 0$  і  $|b_{ii}| - \sum |b_{ij}| > 2|b_{ii}|$ , замість  $x_3$  вводимо в модель -2, бо  $b_3$  – негативна величина, коли  $x_4 = 0$ . Були побудовані нові моделі.

$$\begin{aligned}
 y_2 &= 0,9658 + 0,0076 x_2 \\
 y_4 &= 16,7 + 0,7 x_1 x_2 \\
 y_5 &= 36,45 \\
 y_8 &= 1,39 + 0,10 x_1 + 0,26 x_2 - 0,12 x_1^2 \\
 y_9 &= 51,01 - 2,63 x_2 + 2,44 x_1 x_2 - 1,98 x_2^2 \\
 y_{10} &= 2,00 \\
 y_{11} &= 23 + 4 x_2^2
 \end{aligned} \tag{6.10}$$

Оскільки кількості лимонної кислоти та натрію гідрокарбонату не впливають на кут відкосу таблетної маси і стираність таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти, лінії рівного виходу в системі координат  $x_1 x_2$  будуємо на основі рівнянь регресії для насипної густини, текучості, однорідності маси, стійкості до роздавлення і розпадання (рис. 6.3).

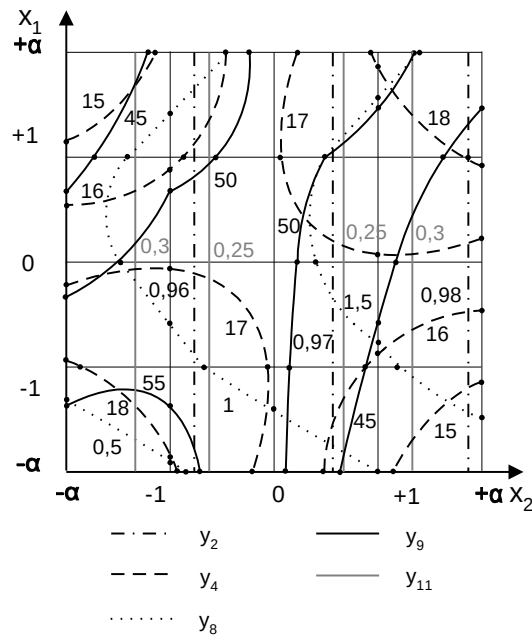


Рис. 6.3 Лінії рівного виходу в системі координат  $x_1 x_2$  по результатах перетворених рівнянь регресії

Як показує аналіз рисунку оптимальні показники шипучих таблеток отримуємо при  $x_1 = -\alpha$ ,  $x_2 = -1,2$ .

В результаті проведеного експерименту було вибрано кількості досліджуваних ДР, що забезпечують кращі фармако-технологічні показники таблетних мас і таблеток: 0,105 г кислоти лимонної безводної, 0,153 г натрію гідрокарбонату, 0,03 г кросповідону XL-10 та 0,0375 г натрію стеарилфумарату (Pruv®).

При змішуванні запропонованих інгредієнтів отримали наступні фармако-технологічні показники маси для таблетування: насипна густина 0,7258 г/мл, густина після усадки 0,95668 г/мл, індекс Карра 24,13 %, текучість 18,4 с/100 г, кут відкосу 36,45 °. Цю суміш порошків піддавали прямому пресуванню на однопуансонному лабораторному пресі. Таблетна маса пресувалася добре, їх зовнішній вигляд оцінено на 4 бали. Отримані таблетки характеризувались однорідністю маси  $\pm 0,41$  %, стійкістю до роздавлювання 57,17 Н, стираністю 2 %, часом розпадання впродовж 28 секунд. Розчин був каламутний із зависями та мав неприємний гіркий смак [336].

### 6.2.3 Оптимізація складу шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти

З метою покращення сипучості таблетної маси було прийняте рішення додатково вивчати 3 ковальні речовини (фактор А):  $a_1$  – кремнію діоксид колоїдний безводний (аеросил 200),  $a_2$  – кремнію діоксид колоїдний безводний (аероперл 300),  $a_3$  – магнію алюмосилікат (неусілін US2). З метою маскування неприємного гіркого смаку парацетамолу вводили до складу коригенти смаку (фактор В):  $b_1$  – сахарин натрію,  $b_2$  – аспартам,  $b_3$  – сахароза (Compgi-Zuger B), а також ароматизатори, що забезпечують хороші органолептичні властивості (фактор С):  $c_1$  – ароматизатор лимонний,  $c_2$  – ароматизатор апельсиновий,  $c_3$  – ароматизатор лимон-лайм.

Для оптимізації складу шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти склали план експерименту на основі  $3 \times 3$  латинського квадрату, наведений у таблиці 6.7.

**Матриця планування експерименту і результати дослідження таблетних мас і шипучих таблеток АСК,  
парацетамолу і аскорбінової кислоти**

| серія | A              | B              | C              | y <sub>1</sub> | y <sub>1</sub> ' | y <sub>2</sub> | y <sub>2</sub> ' | y <sub>3</sub> | y <sub>3</sub> ' | y <sub>4</sub> | y <sub>4</sub> ' | y <sub>5</sub> | y <sub>5</sub> ' | y <sub>6</sub> | y <sub>6</sub> ' | y <sub>7</sub> | y <sub>7</sub> ' | y <sub>8</sub> | y <sub>8</sub> ' | y <sub>9</sub> | y <sub>9</sub> ' | y <sub>10</sub> | y <sub>10</sub> ' | y <sub>11</sub> | y <sub>11</sub> ' | y <sub>12</sub> | y <sub>12</sub> ' | y <sub>13</sub> | y <sub>13</sub> ' | y <sub>14</sub> | y <sub>14</sub> ' |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| 1     | a <sub>1</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>1</sub> | 0,7280         | 0,7360           | 0,9569         | 0,9624           | 23,92          | 23,52            | 11,8           | 13,1             | 43,9           | 43,8             | 5              | 4                | 4              | 4                | 0,69           | 0,69             | 34             | 39               | 1,49            | 1,45              | 1,01            | 1,16              | 4               | 5                 | 3               | 4                 | 5               | 4                 |
| 2     | a <sub>1</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>2</sub> | 0,7153         | 0,7234           | 0,9330         | 0,9412           | 23,33          | 23,14            | 14,8           | 16,1             | 42,8           | 42,4             | 5              | 5                | 4              | 4                | 0,71           | 0,63             | 33             | 39               | 1,97            | 1,95              | 1,12            | 1,10              | 4               | 4                 | 5               | 5                 | 3               | 3                 |
| 3     | a <sub>1</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>3</sub> | 0,7133         | 0,7285           | 0,9511         | 0,9381           | 25,00          | 22,34            | 14,2           | 14,3             | 44,2           | 45,1             | 5              | 4                | 4              | 4                | 0,63           | 0,68             | 30             | 36               | 1,96            | 1,90              | 1,57            | 1,56              | 3               | 4                 | 5               | 5                 | 3               | 4                 |
| 4     | a <sub>2</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>2</sub> | 0,7400         | 0,7481           | 1,0012         | 0,9953           | 26,09          | 24,84            | 14,7           | 17,9             | 43,6           | 44,1             | 5              | 4                | 4              | 4                | 0,97           | 0,83             | 23             | 27               | 3,16            | 3,10              | 1,53            | 1,55              | 3               | 4                 | 5               | 5                 | 5               | 4                 |
| 5     | a <sub>2</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>3</sub> | 0,7430         | 0,7510           | 0,9646         | 0,9700           | 22,97          | 22,58            | 17,5           | 15,4             | 44,5           | 44,6             | 5              | 4                | 4              | 5                | 0,92           | 0,91             | 23             | 26               | 2,64            | 2,60              | 1,27            | 2,06              | 4               | 3                 | 4               | 5                 | 3               | 3                 |
| 6     | a <sub>2</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>1</sub> | 0,7500         | 0,7576           | 0,9868         | 0,9921           | 24,00          | 23,64            | 12,8           | 13,1             | 44,2           | 44,6             | 5              | 4                | 5              | 5                | 1,51           | 1,23             | 37             | 42               | 1,16            | 1,15              | 2,26            | 3,43              | 4               | 4                 | 4               | 4                 | 3               | 4                 |
| 7     | a <sub>3</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>3</sub> | 0,6973         | 0,6903           | 0,9492         | 0,9439           | 26,54          | 26,87            | 14,4           | 17,7             | 44,9           | 44               | 5              | 4                | 5              | 5                | 1,48           | 1,57             | 39             | 46               | 1,11            | 1,10              | 5,20            | 4,34              | 4               | 4                 | 4               | 4                 | 5               | 4                 |
| 8     | a <sub>3</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>1</sub> | 0,6679         | 0,6824           | 0,9178         | 0,9232           | 27,23          | 26,08            | 14,6           | 17               | 45,1           | 44,9             | 5              | 5                | 5              | 5                | 1,03           | 1,12             | 36             | 45               | 1,08            | 1,05              | 2,50            | 3,24              | 5               | 4                 | 4               | 5                 | 4               | 3                 |
| 9     | a <sub>3</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>2</sub> | 0,6710         | 0,6573           | 0,9203         | 0,9073           | 27,09          | 27,55            | 17,4           | 17,9             | 45,2           | 43,6             | 5              | 4                | 5              | 5                | 1,44           | 1,42             | 50             | 55               | 0,57            | 0,55              | 3,40            | 3,44              | 3               | 4                 | 4               | 4                 | 3               | 4                 |

Примітки: y<sub>1</sub>, y<sub>1</sub>' – насипна густина першої і другої серії відповідно, г/мл;  
y<sub>2</sub>, y<sub>2</sub>' – густина після ущільнення першої і другої серії відповідно, г/мл;  
y<sub>3</sub>, y<sub>3</sub>' – індекс Карра першої і другої серії відповідно, %;  
y<sub>4</sub>, y<sub>4</sub>' – текучість першої і другої серії відповідно, с/100 г;  
y<sub>5</sub>, y<sub>5</sub>' – кут відкосу першої і другої серії відповідно, °;  
y<sub>6</sub>, y<sub>6</sub>' – процес таблетування першої і другої серії відповідно, бали;  
y<sub>7</sub>, y<sub>7</sub>' – зовнішній вигляд першої і другої серії відповідно, бали;  
y<sub>8</sub>, y<sub>8</sub>' – однорідність маси першої і другої серії відповідно, %;  
y<sub>9</sub>, y<sub>9</sub>' – стійкість до роздавлювання першої і другої серії відповідно, Н;  
y<sub>10</sub>, y<sub>10</sub>' – стираність першої і другої серії відповідно, %;  
y<sub>11</sub>, y<sub>11</sub>' – розпадання першої і другої серії відповідно, хв;  
y<sub>12</sub>, y<sub>12</sub>' – прозорість розчину першої і другої серії відповідно, бали;  
y<sub>13</sub>, y<sub>13</sub>' – запах розчину першої і другої серії відповідно, бали;  
y<sub>14</sub>, y<sub>14</sub>' – смак розчину першої і другої серії відповідно, бали.

Оскільки таблетки розпадаються до 1 хвилини доцільно зменшити кількість кросповідон XL-10 до 8 мг в розрахунку на 1 таблетку. Для отримання таблеток з середньою масою 1,5 г в кожную серію вводили різну кількість Compri-Zuger B. Результати дослідження таблетних мас і шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти показано у таблиці 6.7.

Результати статистичної обробки експериментальних даних наведено у додатку И.3.

Дані статистичної обробки результатів експерименту методом дисперсійного аналізу показали значущість фактору А для насипної густини, густини після усадки, індексу Карра, текучості, кута відкосу, зовнішнього вигляду таблеток, однорідності маси, стійкості до роздавлювання, стираності, розпадання. найкращою сипучістю характеризувалася маса для таблетування АСК, парацетамолу і аскорбінової кислот, до складу якої входив кремнію діоксид колоїдний безводний (аеросил 200). Найменша стираність відмічена у таблетках, що вміщували неусілін US2.

Фактор В був значимий для густини після усадки, однорідності маси, стійкості до роздавлювання, стираності, розпадання і смаку розчину. Серед коригентів смаку за показником стираності переваги отримав Compri-Zuger B. При оцінці смаку розчину, отриманого з шипучих таблеток, що вміщували сахарин натрію, крім маскування неприємного гіркого смаку парацетамолу відчувався приємний солодкий смак.

На основі даних дисперсійного аналізу впливає значущість ароматизаторів для насипної густини, текучості, кута відкосу, стираності та запаху розчину. За впливом на стираність таблеток переваги має ароматизатор лимонний. Розчин після розпадання шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти мав приємний запах. Ароматизатор апельсиновий забезпечував найбільш стійкий специфічний запах розчину.

При виборі кращих ДР застосовано функцію корисності, що полягає в сумуванні порядкових номерів рівнів факторів у ранжованих рядах переваг (таблиця 6.8). Дані таблиці свідчать що, аеросил 200 ( $a_1$ ), натрію сахарин ( $b_1$ ) та

ароматизатор лимонний ( $c_1$ ) забезпечують кращі показники якості таблетної маси і шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти [337].

Таблица 6.8

### Зведена таблиця ранжованих рядів переваг

| Показник \ Фактор          | a <sub>1</sub> | a <sub>2</sub> | a <sub>3</sub> | b <sub>1</sub> | b <sub>2</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>1</sub> | c <sub>2</sub> | c <sub>3</sub> |
|----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Насипна густина            | 2              | 1              | 3              | -              | -              | -              | 1,5            | 3              | 1,5            |
| Густина після усадки       | 2              | 1              | 3              | 1              | 3              | 2              | -              | -              | -              |
| Індекс Карра               | 1              | 2              | 3              | -              | -              | -              | -              | -              | -              |
| Текучість                  | 1              | 2              | 3              | -              | -              | -              | 1              | 3              | 2              |
| Кут відкосу                | 3              | 2              | 1              | -              | -              | -              | 2              | 3              | 1              |
| Процес пресування          | -              | -              | -              | -              | -              | -              | -              | -              | -              |
| Зовнішній вигляд           | 3              | 2              | 1              | -              | -              | -              | -              | -              | -              |
| Однорідність маси          | 1              | 2              | 3              | 2              | 1              | 3              | -              | -              | -              |
| Стійкість до роздавлювання | 2              | 3              | 1              | 2              | 3              | 1              | -              | -              | -              |
| Стираність                 | 2              | 3              | 1              | 1              | 2              | 3              | 1              | 2              | 3              |
| Розпадання                 | 1              | 2              | 3              | 2              | 1              | 3              | -              | -              | -              |
| Прозорість розчину         | -              | -              | -              | -              | -              | -              | -              | -              | -              |
| Запах розчину              | -              | -              | -              | -              | -              | -              | 3              | 1              | 2              |
| Смак розчину               | -              | -              | -              | 1              | 3              | 2              | -              | -              | -              |
| Сума                       | <b>18</b>      | 20             | 22             | <b>11</b>      | 13             | 12             | <b>8,5</b>     | 12             | 9,5            |

Для оптимізації складу додатково вивчали кількості аеросилу 200 в складі шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти. Результати дослідження фармако-технологічних показників таблетних мас і таблеток зображено у таблиці 6.9.

Таблица 6.9

**Вплив кількості аеросилу 200 на фармако-технологічні показники  
таблетних мас і шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти**

[illegible]

Експериментальні дані підтверджують, що введення аеросилу 200 знижує насипну густину ( $y_1$ ), густину після усадки ( $y_2$ ) і відповідно погіршує сипучість маси для таблетування. Це супроводжується погіршенням текучості ( $y_4$ ), що є критичним параметром для процесу пресування. Зі збільшенням кількості аеросилу 200 спостерігається покращення однорідності маси отриманих таблеток ( $y_8$ ). Проте відмічено незначне підвищення механічної міцності таблеток ( $y_9$ ,  $y_{10}$ ) та пришвидшення розпадання ( $y_{11}$ ) зі збільшенням вмісту аеросилу 200. Тому запропоновано не вводити аеросил 200 до складу шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти.

З метою підвищення стійкості таблеток до роздавлювання досліджували наповнювачі на основі декстрази (серії 1-3), сорбіту (серія 4) та МКЦ (серія 5). Результати дослідження мас для таблетування і шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти наведено у таблиці 6.10.

Таблиця 6.10

**Результати дослідження мас для таблетування і шипучих таблеток АСК,  
парацетамолу і аскорбінової кислоти**

| Серія                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Наповнювач                             | $y_1$  | $y_2$  | $y_3$ | $y_4$ | $y_5$ | $y_6$ | $y_7$ | $y_8$ | $y_9$ |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Compri-Zuger M <sub>3</sub> (dextrose) | 0,7375 | 0,9972 | 26,04 | 14,6  | 42,2  | 0,69  | 4     | 9,75  | 20,00 |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Compri-Zuger O (dextrose)              | 0,7301 | 0,9769 | 25,26 | 11,4  | 44,2  | 0,53  | 4     | 9,86  | 18,33 |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Scerinerets 50 (цукрові сфери)         | 0,7859 | 1,0675 | 26,38 | 11,9  | 42,5  | 0,87  | 2     | 2,96  | 11,33 |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Pardeck SI 400 (Sorbitol)              | 0,7052 | 0,9337 | 24,47 | 13,4  | 43,8  | 0,76  | 3     | 7,43  | 22,33 |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Cellets 100 (мікропелети МКЦ)          | 0,7787 | 1,0656 | 26,92 | 12,7  | 41,7  | 1,00  | 1     | 10,26 | 4,00  |
| Примітки: $y_1$ – насипна густина, г/мл; $y_2$ – густина після усадки, г/мл; $y_3$ – індекс Карра, %; $y_4$ – текучість, с/100 г; $y_5$ – кут відкосу, °; $y_6$ – однорідність маси, %; $y_7$ – зовнішній вигляд, бали; $y_8$ – стираність, %; $y_9$ – стійкість до роздавлювання, Н. |                                        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |

Отримані результати свідчать про переваги Pardeck SI 400 на основі сорбітолу за показниками сипучості ( $y_3$ ), кута відкосу ( $y_5$ ) та стійкості до роздавлювання ( $y_9$ ). Слід відмітити покращення насипної густини ( $y_1$ ), густини після усадки ( $y_2$ ), текучості ( $y_4$ ) й стираності ( $y_8$ ) при використанні цукрових сфер Scerts 50. Серія 2, до складу якої введено Compri-Zuger G, вирізнялася найкращою текучістю ( $y_4$ ) та однорідністю маси ( $y_6$ ). Проте усі досліджувані наповнювачі не забезпечували стійкість таблеток до роздавлювання відповідно фармакопейних вимог.



Тому з метою підвищення стійкості таблеток до роздавлювання досліджували поєднання лактози з сорбітолом в різних співвідношеннях. Для експерименту використали Parteck SI 400, який забезпечує найвищу стійкість таблеток АСК до роздавлювання. З метою оптимізації складу шипучих таблеток вивчали Ludipress, до складу якого входить 93 % лактози, 3,5 % Kollidon 30 і Kollidon CL, що є супердезінтеграторами. Це дозволить виключити з рецептури Кросповідон XL-10 та скоротити тривалість технологічного процесу.

Перелік кількісних фактори та їх рівні, які вивчалися для оптимізації складу таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти, наведено у таблиці 6.11.

Таблиця 6.11

**Досліджувані фактори та їх рівні, що вивчалися для оптимізації складу шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти**

| Фактор                                       | Рівень фактору             |                   |                     |                    |                             |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|-----------------------------|
|                                              | Нижня «зіркова» точка «-α» | Нижній рівень «-» | Основний рівень «0» | Верхній рівень «+» | Верхня «зіркова» точка «+α» |
| x <sub>1</sub> – кількість Ludipress, г      | 0,0024653                  | 0,03395           | 0,11                | 0,18605            | 0,2175347                   |
| x <sub>2</sub> – кількість Parteck SI 400, г | 0,0024653                  | 0,03395           | 0,11                | 0,18605            | 0,2175347                   |

При складанні рецептури до складу шипучих таблеток вводили 7 % лимонної кислоти безводної, 10,2 % натрію гідрокарбонату, 0,36 % натрію сахарину, 1,8 % ароматизатора лимонного і 1,5 % натрію стеарилфумарат (Pruv®). Лактозу моногідрат (Tablettose 80) додавали до отримання середньої маси таблеток 1,5 г.

План експерименту і результати дослідження таблетних мас і шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти наведено в табл. 6.12.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та фармако-технологічними властивостями модельних сумішей і таблеток виражали рівнянням регресії другого порядку. В даному випадку табличне значення F-критерію становить  $F_{0,1;6;1} = 58,204$ .

Рівняння регресії для насипної густини маси для таблетування має вигляд ( $F_{\text{експ.}} = 1,73$ ):

$$y_1 = 0,6779 - 0,0062x_1 + 0,0048x_2 \quad (6.12)$$

**План експерименту і результати дослідження таблетних мас і шипучих  
таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти**

| серія | x <sub>1</sub> | x <sub>2</sub> | y <sub>1</sub> | y <sub>2</sub> | y <sub>3</sub> | y <sub>4</sub> | y <sub>5</sub> | y <sub>6</sub> | y <sub>7</sub> | y <sub>8</sub> | y <sub>9</sub> | y <sub>10</sub> | y <sub>11</sub> | y <sub>12</sub> | y <sub>13</sub> | y <sub>14</sub> |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1     | +              | +              | 0,6736         | 0,8848         | 23,87          | 22,8           | 39,8           | 5              | 4              | 0,61           | 49,2           | 2,06            | 1,02            | 4               | 5               | 5               |
| 2     | -              | +              | 0,6896         | 0,8935         | 22,82          | 21,0           | 40,3           | 4              | 4              | 0,54           | 46,4           | 2,47            | 1,23            | 4               | 4               | 5               |
| 3     | +              | -              | 0,6632         | 0,8906         | 25,53          | 23,5           | 41,6           | 5              | 5              | 0,53           | 41,0           | 3,16            | 0,24            | 4               | 4               | 5               |
| 4     | -              | -              | 0,6747         | 0,8674         | 22,22          | 21,7           | 42,5           | 4              | 4              | 0,82           | 36,8           | 3,88            | 0,43            | 4               | 4               | 5               |
| 5     | +α             | 0              | 0,6777         | 0,8903         | 25,00          | 18,3           | 41,4           | 5              | 5              | 0,74           | 53,2           | 2,38            | 0,41            | 4               | 4               | 5               |
| 6     | -α             | 0              | 0,6936         | 0,8932         | 22,35          | 18,9           | 40,6           | 4              | 4              | 0,45           | 39,5           | 3,15            | 0,59            | 4               | 5               | 5               |
| 7     | 0              | +α             | 0,6796         | 0,8914         | 23,76          | 17,8           | 40,9           | 5              | 5              | 0,58           | 46,4           | 2,35            | 1,23            | 4               | 5               | 5               |
| 8     | 0              | -α             | 0,6702         | 0,8876         | 24,49          | 21,5           | 41,3           | 4              | 4              | 1,05           | 44,2           | 3,72            | 1,08            | 4               | 4               | 5               |
| 9     | 0              | 0              | 0,6755         | 0,9071         | 25,53          | 18,9           | 41,3           | 5              | 5              | 0,45           | 53,0           | 2,41            | 1,32            | 4               | 4               | 5               |
| 10    | 0              | 0              | 0,6794         | 0,9048         | 24,91          | 21,9           | 40,5           | 4              | 4              | 0,50           | 46,2           | 2,45            | 1,27            | 4               | 5               | 5               |

Примітки: y<sub>1</sub> – насипна густина, г/мл; y<sub>2</sub> – густина після усадки, г/мл; y<sub>3</sub> – індекс Карра, %; y<sub>4</sub> – текучість, с/100 г; y<sub>5</sub> – кут відкосу, °; y<sub>6</sub> – процес таблетування, бали; y<sub>7</sub> – зовнішній вигляд, бали; y<sub>8</sub> – однорідність маси, %; y<sub>9</sub> – стійкість до роздавлювання, Н; y<sub>10</sub> – стираність, %; y<sub>11</sub> – розпадання, хв.; y<sub>12</sub> – прозорість розчину, бали; y<sub>13</sub> – запах розчину, бали; y<sub>14</sub> – смак розчину, бали.

Аналіз рівняння регресії вказує, що при вивченні досліджуваних факторів на основному рівні насипна густина таблетної маси становила 0,6779 г/мл. При додаванні більшої кількості Ludipress даний показник зменшується, а збільшення кількості Parteck SI 400 призводить до зростання насипної густини.

Взаємозв'язок вивчених факторів з густиною після усадки показує наступне рівняння регресії другого порядку ( $F_{\text{експ.}} = 20,10$ ):

$$y_2 = 0,9065 + 0,0013x_1 + 0,0032x_2 - 0,0080x_1x_2 - 0,0091x_1^2 - 0,0102x_2^2 \quad (6.13)$$

Аналіз рівняння регресії показав, що найбільший вплив має кількість Parteck SI 400. Досліджувані фактори на рівні «зіркових» точок знижують густину після усадки порошкових мас. Також спостерігається суттєва взаємодія між факторами, що погіршує цей показник.

Взаємозв'язок вивчених факторів з індексом Карра пов'язана з вивченими факторами наступним рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}} = 0,35$ ):

$$y_3 = 25,23 + 1,01x_1 - 0,26x_2 \quad (6.14)$$

Рівняння регресії підтверджує найбільший вплив фактору  $x_1$  на показник індексу Карра, ефект цього фактору майже в 4 рази вищий ефекту фактору  $x_2$ . При цьому додавання більшої кількості Ludipress погіршує індекс Карра, із збільшенням

вмісту Parateck SI 400 в складі шипучих таблеток величина даного показника якості покращується.

Взаємозв'язок вивчених факторів з текучістю маси для таблетування показаний наступним рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}} = 0,79$ ):  $y_4 = 20,4$ . Для цього показника всі вивчені фактори проявили незначимість впливу. Це свідчить про те, що в середньому швидкість висипання таблетної маси з лійки становить 20,4 с/100 г незалежно від вибраних кількостей ДР.

Взаємозв'язок вивчених факторів із кутом відкосу таблетної маси АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти ілюструє наступне рівняння регресії ( $F_{\text{експ.}} = 1,16$ ):

$$y_5 = 40,92 - 0,57x_2 \quad (6.15)$$

Аналіз рівняння регресії вказує на суттєвий вплив кількості Parateck SI 400 в складі шипучих таблеток на кут відкосу, збільшення його вмісту призводить до зменшення даного показника.

Вплив досліджуваних факторів на процес пресування описується математичною моделлю ( $F_{\text{експ.}} = 0,23$ ):

$$y_6 = 4,50 + 0,43x_1 \quad (6.16)$$

Покращення процесу пресування відбувається при збільшенні кількості Ludipress в тих випадках, коли введено 0,18605 г в розрахунку на 1 таблетку.

Взаємозв'язок вивчених факторів із зовнішнім виглядом шипучих таблеток ілюструє наступне рівняння регресії ( $F_{\text{експ.}} = 1,14$ ):

$$y_7 = 4,75 + 0,30x_1 \quad (6.17)$$

З рівняння регресії видно, що із збільшенням кількості Ludipress зовнішній вигляд шипучих таблеток покращується. Фактор  $x_2$ , взаємодія та квадратичні залежності виявилися незначимими.

Однорідність маси пов'язана з вивченими факторами наступним рівнянням регресії другого порядку ( $F_{\text{експ.}} = 14,51$ ):

$$y_8 = 0,48 + 0,02x_1 - 0,11x_2 + 0,15x_2^2 \quad (6.18)$$

Аналіз рівняння регресії показує, що однорідність маси шипучих таблеток покращується при збільшенні вмісту Parateck SI 400. При вивченні фактору  $x_2$  на

рівні нижньої «зіркової» точки однорідність маси знижується, а верхньої «зіркової» точки – збільшується. Введення більшої кількості Ludipress викликає підвищення однорідності маси таблеток. Слід відмітити, що при будь-яких співвідношеннях досліджуваних факторів у межах проведеного експерименту однорідність маси не перевищує  $\pm 1\%$ .

Взаємозв'язок вивчених факторів із стійкістю таблеток до роздавлювання пов'язана з вивченими факторами наступним рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}} = 0,50$ ):

$$y_9 = 49,63 + 3,30x_1 \quad (6.19)$$

Як видно з математичної моделі стійкість таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти до роздавлювання покращується при збільшенні кількості Ludipress в їх складі. При цьому значення міцності таблеток знаходиться на нижній межі фармакопейних вимог.

Вплив досліджуваних кількісних факторів на стираність шипучих таблеток виражається рівнянням регресії другого порядку ( $F_{\text{експ.}} = 13,14$ ):

$$y_{10} = 2,43 - 0,28x_1 - 0,56x_2 + 0,16x_1^2 + 0,30x_2^2 \quad (6.20)$$

З рівняння регресії випливає, що від доданої кількості досліджуваних ДР залежить стираність шипучих таблеток. Ефекти кількості Parteck SI 400 на цей показник в 2 рази перевищують аналогічні для фактору  $x_1$ . На рис. 6.4 показано вплив фактору  $x_2$  на стираність таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти.

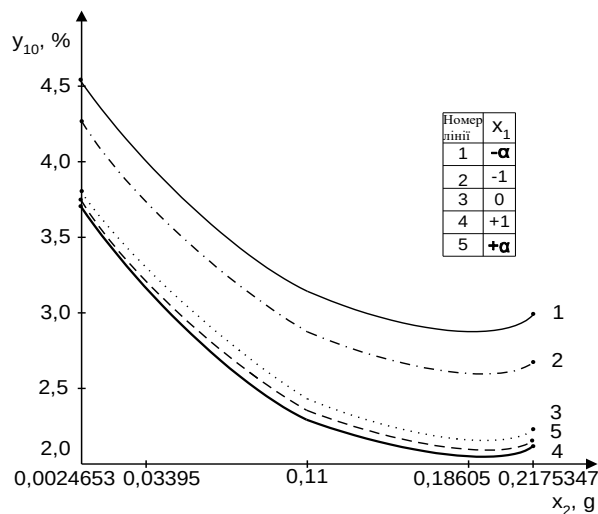


Рис. 6.4 Залежність стираності шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти від кількості Parteck SI 400

Аналіз рис. демонструє, що збільшення вмісту Parateck SI 400 до 0,18605 г в розрахунку на 1 таблетку приводить до зниження стираності. Подальше збільшення кількості Parateck SI 400 супроводжується поступовим підвищенням втрати в масі при стиранні. Найменше значення відмічено на лінії 4 при  $x_1=+1$ ,  $x_2=+1$ . Лінії 1 і 2 знаходяться в зоні, коли стираність найбільша і перевищує фармакопейні норми.

Час розпадання взаємозв'язаний з вивченими факторами рівнянням регресії другого порядку, яке наведено нижче ( $F_{\text{експ.}} = 51,34$ ):

$$y_{11} = 1,30 - 0,08x_1 + 0,22x_2 - 0,42x_1^2 - 0,09x_2^2 \quad (6.21)$$

З рівняння регресії видно, що усі шипучі таблетки розпадаються до 2 хвилин. Час розпадання найбільше залежить від кількості Ludipress. Таблетки, до складу яких входить більша його кількість швидше розпадаються. Цей показник погіршується при зростанні кількості Parateck SI 400, проте вивчення фактору  $x_2$  на рівні «зіркових» точок дозволяє відмітити нівелювання цього ефекту. Більш детально вплив кількості Ludipress ілюструє однофакторна графічна залежність на рис. 6.5.

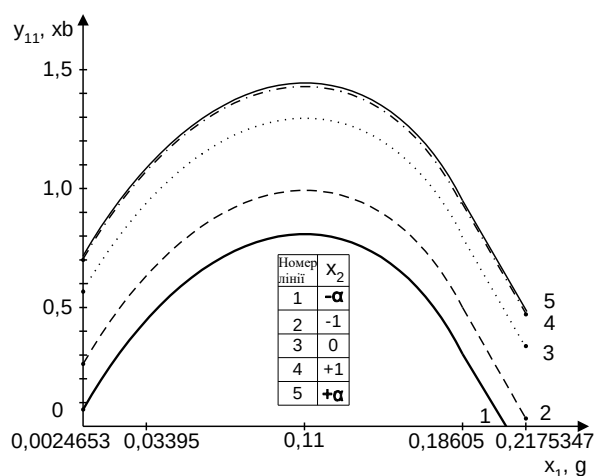


Рис. 6.5 Вплив кількості Ludipress на розпадання шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти

Аналіз рисунку показує, що графіки залежностей мають вигляд парабол. При збільшенні кількості Ludipress в складі таблеток час розпадання спочатку підвищується – при концентрації Ludipress на рівні 0,11 г/табл. спостерігається найдовший час розпадання (від 42 с до 1,5 хв), а при подальшому зростанні вмісту Ludipress цей показник покращується.

Для прозорості розчину ( $y_{12}$ ) усі серії отримали оцінку 4 бали, що свідчить про відсутність впливу досліджуваних факторів на якість розчину.

Рівняння регресії, що описує взаємозв'язок вивчених факторів із запахом розчину, має наступний вигляд ( $F_{\text{експ.}} = 0,34$ ):  $y_{13} = 4,5$ . Це вказує на відсутність залежності між даним показником і досліджуваними кількостями ДР.

Смак розчину ( $y_{14}$ ) також не залежить від вмісту Ludipress та Parteck SI 400 і оцінено у 5 балів для всіх серій.

На основі отриманих рівнянь регресії будували лінії рівного виходу в системі координат  $x_1x_2$  (рис. 6.6).

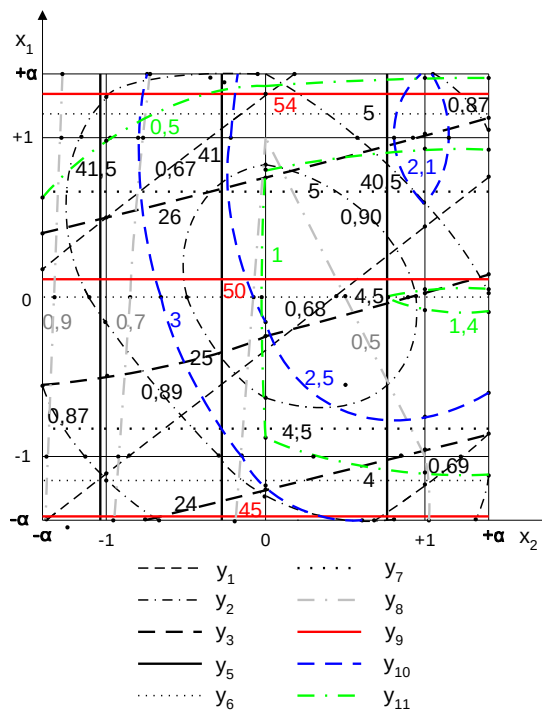


Рис. 6.6 Лінії рівного виходу в системі координат  $x_1x_2$

Аналіз рисунку показує, що при введенні до складу шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти 0,0024653 г Ludipress і 0,2175347 г Parteck SI 400 отримували найвищі значення насипної густини ( $y_1$ ) та індексу Карра ( $y_3$ ). Кут відкосу ( $y_5$ ) 41,73 ° відмічено при введенні 0,0024653 г Parteck SI 400 та будь-яких кількостях Ludipress в досліджуваному інтервалі. При використанні 0,2175347 г Ludipress спостерігали покращення процесу пресування ( $y_6$ ), зовнішнього вигляду ( $y_7$ ) та стійкості до роздавлювання ( $y_9$ ), що було визначальним при виборі оптимальних кількостей. Критичним параметром шипучих таблеток виділили стиранисть ( $y_{10}$ ). Найнижчі значення втрати маси при стиранні отримали при

використанні по 0,18605 г досліджуваних ДР. Отже, за сукупністю впливу вивчених факторів було обрано до складу шипучих таблеток вводити речовини у наступному співвідношенні:  $x_1=+1,3$ ;  $x_2=+0,9$ , що відповідає 0,1937 г Ludipress та 0,1784 г Parteck SI 400.

Запропонований оптимальний склад було відтворено експериментально. Таблетна маса характеризувалася насипною густиною 0,675 г/мл, густиною після усадки 0,88 г/мл, індексом Карра 26,2 %, кутом відкосу 40,5 °. Процес пресування та зовнішній вигляд таблеток оцінено в 5 балів. Шипучі таблетки відповідали фармакопейним вимогам: однорідність маси  $\pm 0,6$  %, стійкість до роздавлювання 53 Н, стираність 2,1 %, розпадання 1 хв. Отримані показники відповідають фармакопейним вимогам, крім стираності, що і було мето наших подальших досліджень [338].

#### 6.2.4 Оптимізація технологічного процесу виготовлення шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти

Для приведення стираності шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти до фармакопейних норм ми використовували комбінований спосіб введення інгредієнтів. Він полягає в розділенні компонентів кислої та лужної природи в окремі гранули [157].

Виходячи з хімічної будови речовин, що входять до складу шипучих таблеток, розділяли парацетамол, натрію гідрокарбонат (лужні компоненти) та АСК, аскорбінову та лимонну кислоти (кислотна фракція). Для реалізації цієї мети лужні компоненти покривали розчином сорбіту. Гранули АСК, аскорбінової та лимонної кислот отримували при покритті розчином кросповідону XL-10 та лактози моногідрату 200. Варіації технології шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти наведено у таблиці 6.13. Сахарин натрію, ароматизатор лимонний і натрію стеарилфумарат (Pruv®) додавали на стадії опудрення.

**План експерименту при вивченні технології шипучих таблеток АСК,  
парацетамолу і аскорбінової кислоти**

| Фактор                                       | Рівень фактору                                                                                                             |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>А</b> – спосіб введення кислотної фракції | a <sub>1</sub> – додавання в таблетну масу АСК, аскорбінової кислоти, лимонної кислоти і Ludipress                         |
|                                              | a <sub>2</sub> – додавання в таблетну масу АСК, аскорбінової кислоти, лимонної кислоти, SuperTab 22 AN і кросповідон XL-10 |
|                                              | a <sub>3</sub> – додавання АСК, аскорбінової кислоти, лимонної кислоти, гранульованих Pharmatose 200                       |
|                                              | a <sub>4</sub> – додавання в таблетну масу АСК, аскорбінової кислоти, лимонної кислоти, SuperTab 11 SD і кросповідон XL-10 |
| <b>В</b> – спосіб введення лужної фракції    | b <sub>1</sub> – додавання натрію гідрокарбонату і парацетамолу, гранульованих Parateck SI 150                             |
|                                              | b <sub>2</sub> – додавання натрію гідрокарбонату в таблетну масу, а парацетамолу, гранульованого Parateck SI 150           |
|                                              | b <sub>3</sub> – додавання натрію гідрокарбонату і парацетамолу в таблетну масу                                            |
|                                              | b <sub>4</sub> – додавання натрію гідрокарбонату і парацетамолу, гранульованих Parateck SI 150 і кросповідоном XL-10       |

У таблиці 6.14 наведено матрицю планування і результати дослідження фармако-технологічних показників таблетних мас при обранні технології.

Таблиця 6.14

**Матриця планування і результати дослідження таблетних мас при оптимізації технології шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти**

| Серія | А              | В              | y <sub>1</sub> | y <sub>2</sub> | y <sub>3</sub> | y <sub>4</sub> | y <sub>5</sub> | y <sub>6</sub> |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1     | a <sub>1</sub> | b <sub>1</sub> | 0,7347         | 0,8385         | 12,38          | 8,1            | 36,8           | 0,99           |
| 2     | a <sub>2</sub> | b <sub>1</sub> | 0,7701         | 0,8968         | 14,13          | 9,5            | 39,4           | 0,63           |
| 3     | a <sub>2</sub> | b <sub>2</sub> | 0,7780         | 0,9296         | 16,31          | 9,6            | 39,1           | 0,94           |
| 4     | a <sub>3</sub> | b <sub>2</sub> | 0,6328         | 0,7468         | 15,27          | 10,4           | 33,3           | 0,98           |
| 5     | a <sub>3</sub> | b <sub>1</sub> | 0,6209         | 0,7107         | 12,64          | 9,4            | 39,4           | 0,99           |
| 6     | a <sub>2</sub> | b <sub>3</sub> | 0,7720         | 1,0047         | 23,16          | 14,7           | 43,3           | 0,94           |
| 7     | a <sub>4</sub> | b <sub>4</sub> | 0,7351         | 0,8841         | 16,85          | 11,7           | 41,0           | 0,73           |

Примітки: y<sub>1</sub> – насипна густина, г/мл; y<sub>2</sub> – густина після усадки, г/мл; y<sub>3</sub> – індекс Карра, %; y<sub>4</sub> – текучість, с/100 г; y<sub>5</sub> – кут відкосу, °; y<sub>6</sub> – вологість таблетної маси, %.

В даному випадку було реалізовано частковий двохфакторний експеримент і експериментально отримано результати 7-ми поєднань рівнів обох факторів з 16-ти можливих. При цьому для оптимізації технології шипучих таблеток доцільно побудувати оцінювач (естіматор) фармако-технологічних показників таблетної маси на основі нейронної мережі. Фактори **А** і **В** можна розглядати як множини  $A = \{a_1, a_2, a_3, a_4\}$ ,  $B = \{b_1, b_2, b_3, b_4\}$ , де  $a_1, \dots, a_4$  – рівні фактору **А**;  $b_1, \dots, b_4$  – рівні фактору **В**. Присвоїмо рівням факторів наступні числові значення:



$a_1 = 1, a_2 = 2, a_3 = 3, a_4 = 4$ ;  $b_1 = 1, b_2 = 2, b_3 = 3, b_4 = 4$ . Для нейронної мережі, що синтезується, утворимо вектор входів  $\mathbf{X}$  з величин  $a_i, i = 1, \dots, 4$  та  $b_j, j = 1, \dots, 4$  у вигляді  $\mathbf{X} = [a_i, b_j]^T$ . При цьому на виході нейронної мережі ми бажаємо мати вектор  $\hat{\mathbf{Y}}$  оцінок  $\hat{y}_1 \dots \hat{y}_6$  показників таблеток  $y_1 \dots y_6$  у вигляді  $\hat{\mathbf{Y}} = [\hat{y}_1, \hat{y}_2, \hat{y}_3, \hat{y}_4, \hat{y}_5, \hat{y}_6]^T$ .

Для вказаних векторів входу і виходу була синтезована нейронна мережа з прямими зв'язками (багатошаровий перцептрон), яка має 20 нейронів у захованому шарі (рис. 6.7).

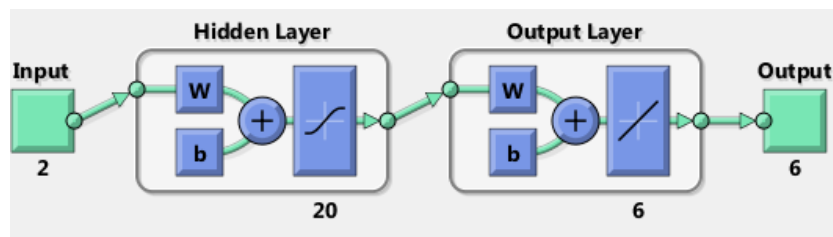


Рис. 6.7 Схема синтезованої нейронної мережі

Нейронна мережа була натренована на експериментально отриманих множинних навчальних даних, взятих з табл. 6.14. Якість навчання вийшла досить високою, про що свідчать графіки регресії, зображені на рис. 6.8.

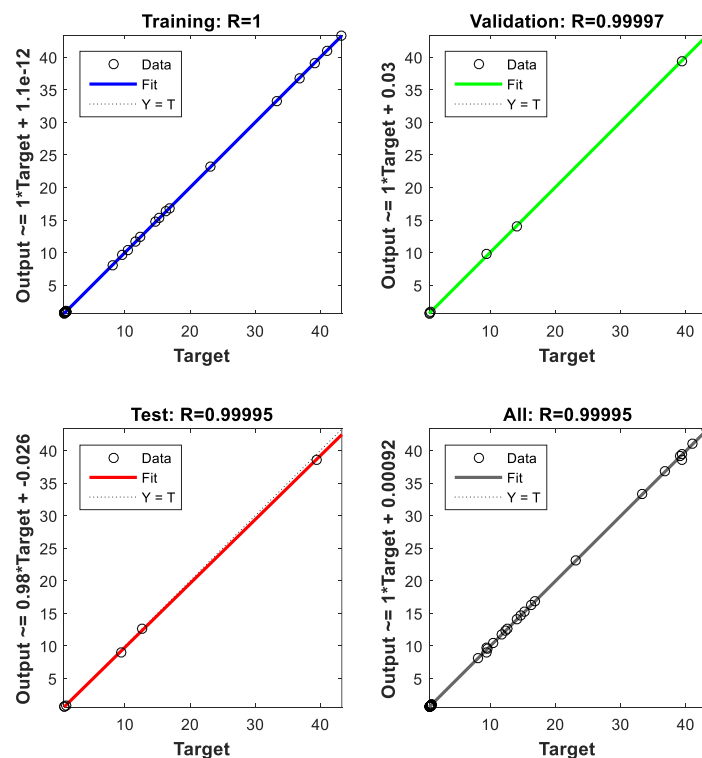


Рис. 6.8 Регресійна оцінка якості навчання нейронної мережі з  $S1=20$

Використовуючи синтезовану нейронну мережу були визначені оцінки  $\hat{y}_1 \dots \hat{y}_6$  показників таблетних мас  $y_1 \dots y_6$  для 9-ти поєднань рівнів факторів **A** та **B**, з якими не було проведено експериментів. Отримані результати наведені у табл. 6.15.

Таблиця 6.15

**Отримані за допомогою нейронної мережі значення оцінок  $\hat{y}_1 \dots \hat{y}_6$  фармако-технологічних показників таблетних мас  $y_1 \dots y_6$  для поєднань рівнів факторів **A** та **B**, з якими не було проведено експериментів**

| № | <b>A</b>       | <b>B</b>       | $\hat{y}_1$ | $\hat{y}_2$ | $\hat{y}_3$ | $\hat{y}_4$ | $\hat{y}_5$ | $\hat{y}_6$ |
|---|----------------|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1 | a <sub>1</sub> | b <sub>2</sub> | 0,7259      | 0,8168      | 14,45       | 10,1        | 34,06       | 0,82        |
| 2 | a <sub>1</sub> | b <sub>3</sub> | 0,7097      | 0,7990      | 23,91       | 15,3        | 40,66       | 1,16        |
| 3 | a <sub>1</sub> | b <sub>4</sub> | 0,7793      | 1,1138      | 29,96       | 10,4        | 46,93       | 1,13        |
| 4 | a <sub>2</sub> | b <sub>4</sub> | 0,7210      | 1,1395      | 16,33       | 7,9         | 48,04       | 0,99        |
| 5 | a <sub>3</sub> | b <sub>3</sub> | 0,8163      | 1,1527      | 18,26       | 7,5         | 47,60       | 0,96        |
| 6 | a <sub>3</sub> | b <sub>4</sub> | 0,7720      | 1,0714      | 10,85       | 7,7         | 45,33       | 0,49        |
| 7 | a <sub>4</sub> | b <sub>1</sub> | 0,7160      | 0,4562      | 14,89       | 14,5        | 35,74       | 0,94        |
| 8 | a <sub>4</sub> | b <sub>2</sub> | 0,5258      | 0,6511      | 4,97        | 6,3         | 30,71       | 0,65        |
| 9 | a <sub>4</sub> | b <sub>3</sub> | 0,5766      | 0,7658      | 12,42       | 9,4         | 37,75       | 0,92        |

Примітки:  $y_1$  – насипна густина, г/мл;  $y_2$  – густина після усадки, г/мл;  $y_3$  – індекс Карра, %;  $y_4$  – текучість, с/100 г;  $y_5$  – кут відкосу, °;  $y_6$  – вологість табл. маси, %.

Також за допомогою мережі були обчислені оцінки показників  $\hat{y}_1 \dots \hat{y}_6$  як функції факторів **A** та **B**, які представлені графічно у вигляді поверхонь в додатку И.4. Побудовані поверхні допомагають краще виявити властивості предмета оптимізації. Зокрема, вони показують чи залежність певного показника від факторів має екстремальний характер чи ні, а також наявність одного чи більше екстремумів.

На основі даних експериментів (табл. 6.14) та даних оцінювання нейронної мережі (табл. 6.15 і додатку И.4) встановили, що введення гранульованих кислотної та лужної фракцій однозначно покращує сипучість і текучість таблетної маси.

З отриманих таблетних мас пресували таблетки різної форми та розмірів. Зовнішній вигляд отриманих шипучих таблеток наведений на рисунку 6.8.

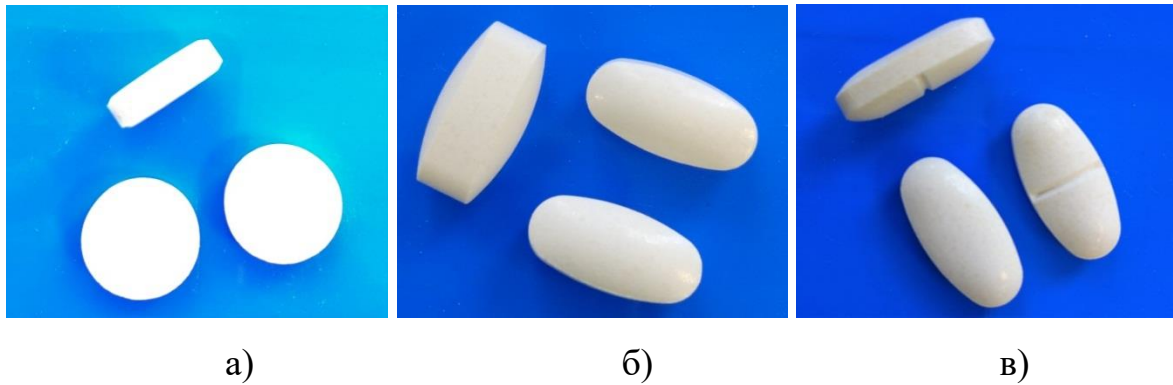


Рис. 6.8 Зовнішній вигляд шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти різної форми та розмірів: а) круглі діаметром 17 мм, б) каплетки 18,7 мм\*8,7 мм, в) каплетки 22,7 мм\*11 мм

Найкращий зовнішній вигляд мали круглі таблетки діаметром 17 мм. При пресуванні каплет розміром 18,7 мм\*8,7 мм з видовженими кінцями отримували таблетки висотою 8-9 мм, що не вписується в загальноприйняті стандарти (1/3 діаметру). Висота таблеток 22,7 мм\*11 мм з заокругленими краями становила від 5,53 мм до 6,95 мм.

Результати дослідження круглих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти діаметром 17 мм наведено у таблиці 6.16.

Таблиця 6.16

**Результати випробування шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти**

| Серія                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | А              | В              | y <sub>7</sub> | y <sub>8</sub> | y <sub>9</sub> | y <sub>10</sub> | y <sub>11</sub> | y <sub>12</sub> | y <sub>13</sub> | y <sub>14</sub> | y <sub>15</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | a <sub>1</sub> | b <sub>1</sub> | 5              | 5              | 0,53           | 210,00          | 0,23            | 32,16           | 3               | 4               | 4               |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | a <sub>2</sub> | b <sub>1</sub> | 5              | 5              | 0,79           | 200,00          | 0,41            | 21,50           | 3               | 4               | 4               |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | a <sub>2</sub> | b <sub>2</sub> | 5              | 4              | 0,44           | 100,00          | 0,49            | 12,45           | 3               | 4               | 4               |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | a <sub>3</sub> | b <sub>2</sub> | 4              | 5              | 1,36           | 130,00          | 0,35            | 13,20           | 3               | 4               | 4               |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | a <sub>3</sub> | b <sub>1</sub> | 4              | 5              | 1,72           | 203,00          | 0,27            | 36,15           | 3               | 4               | 4               |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | a <sub>2</sub> | b <sub>3</sub> | 3              | 4              | 2,58           | 40,00           | 0,31            | 1,32            | 3               | 4               | 4               |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | a <sub>4</sub> | b <sub>4</sub> | 3              | 4              | 0,43           | 60,00           | 0,35            | 6,17            | 3               | 4               | 4               |
| Примітки: y <sub>7</sub> – процес пресування, бали; y <sub>8</sub> – зовнішній вигляд, бали; y <sub>9</sub> – однорідність маси, %; y <sub>10</sub> – стійкість до роздавлювання, Н; y <sub>11</sub> – стиранисть, %; y <sub>12</sub> – розпадання, хв.; y <sub>13</sub> – прозорість розчину, бали; y <sub>14</sub> – запах розчину, бали; y <sub>15</sub> – смак розчину, бали. |                |                |                |                |                |                 |                 |                 |                 |                 |                 |

Дані таблиці показують, що спосіб введення кислотної та лужної фракцій впливає на всі результати випробування шипучих таблеток, а показники розчину залишаються незмінними. Для пошуку рішення оптимальної технології синтезовано

нейронну мережу з прямими зв'язками, яка має 18 нейронів у захованому шарі. Її схема зображена на рис. 6.9.

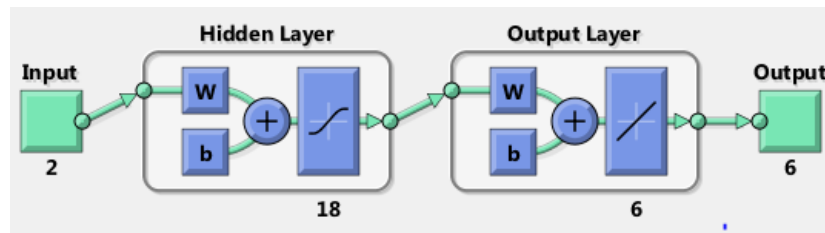


Рис. 6.9 Схема синтезованої нейронної мережі

Для навчання мережі використано множині експериментальні дані, взяті з табл. 6.16 ( $y_7 \dots y_{12}$ ). Згідно з рис. 6.10 якість навчання є задовільною.

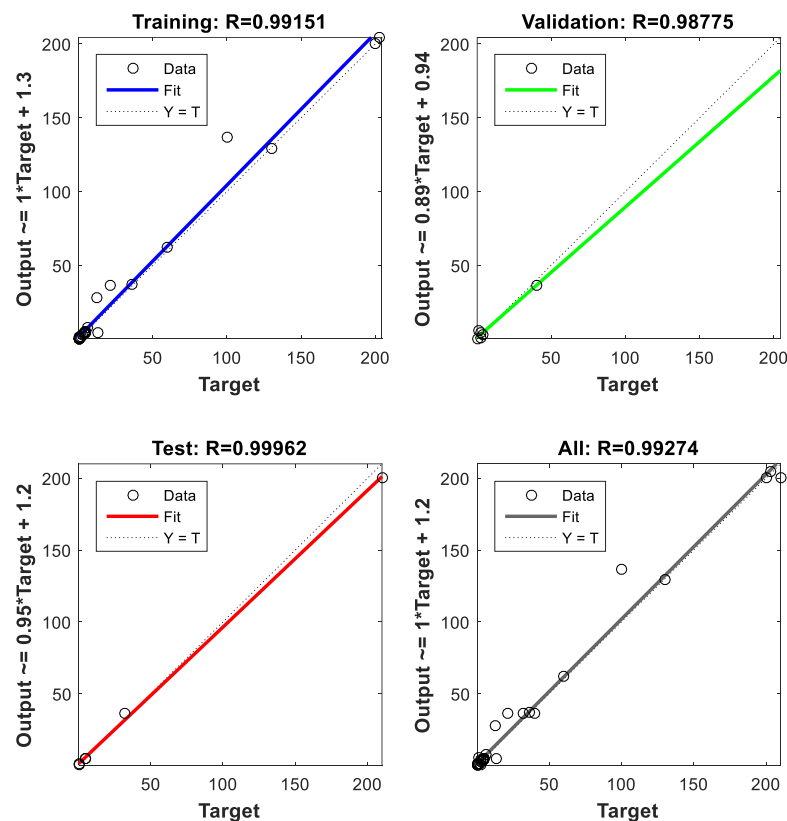


Рис. 6.10 Регресійна оцінка якості навчання нейронної мережі з  $S1=18$

Використовуючи синтезовану нейронну мережу були визначені оцінки показників  $y_7 \dots y_{12}$  для 9-ти поєднань рівнів факторів **A** та **B**, з якими не було проведено експериментів. Сформовані синтезованою мережею оцінки показників представлені в табл. 6.17.

Таблиця 6.17

**Отримані за допомогою нейронної мережі значення оцінок  $\hat{y}_7 \dots \hat{y}_{12}$  фармако-технологічних показників таблеток  $y_7 \dots y_{12}$  для поєднань рівнів факторів А і В, з якими не було проведено експериментів**

| № | А              | В              | $\hat{y}_7$ | $\hat{y}_8$ | $\hat{y}_9$ | $\hat{y}_{10}$ | $\hat{y}_{11}$ | $\hat{y}_{12}$ |
|---|----------------|----------------|-------------|-------------|-------------|----------------|----------------|----------------|
| 1 | a <sub>1</sub> | b <sub>2</sub> | 4           | 4           | 0,74        | 160,57         | 0,59           | 37,85          |
| 2 | a <sub>1</sub> | b <sub>3</sub> | 5           | 3           | 0,95        | 40,52          | 0,44           | 10,52          |
| 3 | a <sub>1</sub> | b <sub>4</sub> | 4           | 3           | 1,14        | 78,20          | 0,45           | 17,70          |
| 4 | a <sub>2</sub> | b <sub>4</sub> | 3           | 4           | 1,07        | 117,18         | 0,38           | 11,87          |
| 5 | a <sub>3</sub> | b <sub>3</sub> | 3           | 4           | 0,50        | 61,60          | 0,38           | 1,10           |
| 6 | a <sub>3</sub> | b <sub>4</sub> | 3           | 4           | 0,86        | 101,92         | 0,36           | 6,68           |
| 7 | a <sub>4</sub> | b <sub>1</sub> | 2           | 5           | 1,41        | 158,60         | 0,26           | 58,46          |
| 8 | a <sub>4</sub> | b <sub>2</sub> | 4           | 5           | 0,38        | 6,82           | 0,19           | 30,15          |
| 9 | a <sub>4</sub> | b <sub>3</sub> | 3           | 4           | 0,34        | 25,98          | 0,40           | 19,74          |

Примітки:  $y_7$  – процес пресування, бали;  $y_8$  – зовнішній вигляд, бали;  $y_9$  – однорідність маси, %;  $y_{10}$  – стійкість до роздавлення, Н;  $y_{11}$  – стиранисть, %;  $y_{12}$  – розпадання, хв

В результаті проведених робіт вибрано оптимальне поєднання досліджуваних факторів  $a_3$  і  $b_4$ . Особливістю запропонованої технології є отримання шипучих гранул з лактози моногідрату 200, АСК, аскорбінової кислоти, кислоти лимонної безводної, натрію гідрокарбонату та гранул парацетамолу, покритих сорбітолом (Parteck SI 150) і коповідоном XL-10. Інші компоненти (сахарин натрію, ароматизатор лимонний і натрію стеарилфумарат (Pruv®)) додавали на стадії опудрення. Оптимальний склад шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти наведено в таблиці 6.18.

Таблиця 6.18

**Оптимальний склад шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти**

| Інгредієнт                          | Кількість на 1 таблетку |        |
|-------------------------------------|-------------------------|--------|
|                                     | г                       | %      |
| АСК                                 | 0,3000                  | 20,00  |
| Аскорбінова кислота                 | 0,3000                  | 20,00  |
| Кислота лимонна (безводна)          | 0,1050                  | 7,00   |
| Натрію гідрокарбонат                | 0,1530                  | 10,20  |
| Лактоза моногідрат (Pharmatose 200) | 0,1857                  | 12,38  |
| Парацетамол                         | 0,2000                  | 13,34  |
| Сорбіт (Parteck SI 150)             | 0,1784                  | 11,89  |
| Кросповідон XL-10                   | 0,0080                  | 0,53   |
| Сахарин натрію                      | 0,0054                  | 0,36   |
| Ароматизатор лимонний               | 0,0270                  | 1,80   |
| Натрію стеарилфумарат (Pruv®)       | 0,0375                  | 2,50   |
| Середня маса                        | 1,5000                  | 100,00 |

Проведені операції дозволили покращити фармако-технологічні властивості таблетної маси: насипна густина 0,5731 г/мл, густина після ущільнення 0,6979 г/мл, індекс Карра 17,88 %, текучість 15,3 с/100 г, кут відкосу 41,0 °. Таблетки мали однорідність маси  $\pm 2,25$  %, стійкість до роздавлювання 55 Н, стираність 0,6 %, розпадалися впродовж 1 хв 12 с, утворений розчин був з приємним запахом і приємний солодко-кислий смак.

6.3 Дослідження і створення комбінованого генеричного препарату «Цитрік», порошок для орального розчину в пакетиках саше

#### 6.3.1 Вивчення референтного препарату і розробка цільового профілю

Референтним препаратом є Терафлю, порошок для приготування орального розчину в пакетах № 10 фірми «Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.», Канада/Швейцарія. Це сипкі, крупні гранули білого кольору з жовтими вкрапленнями та запахом цитрусових. Можливий вміст м'яких грудочок. 1 пакет містить парацетамолу 0,325 г, феніраміну maleату 0,02 г, фенілефрину гідрохлориду 0,01 г, кислоти аскорбінової 0,05 г; ДР: сахароза, кислота лимонна безводна, ароматизатор лимонний натуральний, натрію цитрат дигідрат, кальцію фосфат, кислота яблучна, титану діоксид (Е 171), барвник жовтий сонячний захід (Е 110), барвник хіноліновий жовтий (Е 104). Комбінований препарат використовується для лікування симптомів грипу та застуди. Чинить жарознижувальну, знеболювальну і протиалергічну дію. Категорія відпуску – без рецепта. Термін придатності – 2 роки. Умови зберігання – у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С [339].

При створенні порошку для орального розчину в пакетиках саше під назвою «Цитрік» з 0,325 г парацетамолу, 0,05 г аскорбінової кислоти, 0,01 г фенілефрину гідрохлорид та 0,02 г феніраміну maleату в першу чергу враховували співвідношення АФІ та їх фізико-хімічні властивості. Невеликий вміст фенілефрину гідрохлориду і феніраміну maleату може спричинити неоднорідність їх розподілення в порошковій суміші, що потребує введення їх методом тритурції.

Парацетамол є аморфним порошком з поганою сипучістю, тому доцільно додавати велику кількість наповнювачів та використовувати додаткові технологічні прийоми, що буде попереджувати злежування саше [340, 341]. Особливістю аскорбінової кислоти є висока здатність до окислення.

Таким чином, вищенаведене обґрунтування дозволило визначити цільовий профіль для планування розробки генеричного комбінованого порошку для приготування орального розчину, що наведено в таблиці 6.19.

Таблиця 6.19

### Цільовий профіль генеричного комбінованого порошку «Цитрік»

| Аспект цільового профілю            | Характеристика критерію                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Передбачуване клінічне застосування | Комбінований ЛП, який використовується при простудних захворюваннях і грипі. Впливає на різні ланцюги патогенезу: парацетамол має жарознижувальну, знеболювальну та слабо виражену протизапальну дію; аскорбінова кислота є джерелом вітаміну С; фенілефрину гідрохлорид має симпатоміметичну дію: знижує гіперемію і набряк, викликає звуження судин слизової оболонки носа і навколоносових пазух; феніраміну maleat як блокатор $H_1$ -рецепторів має протиалергічну дію: знижує вираженість ексудативних місцевих проявів інфекції, усуває сльозотечу, зменшує свербіж в очах і носі, усуває ринорею |
| Шлях введення                       | Пероральний                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ЛФ                                  | Порошок для приготування орального розчин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Дозування                           | 0,325 г парацетамолу; 0,05 г аскорбінової кислоти; 0,01 г фенілефрину гідрохлорид; 0,02 г феніраміну maleat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Система упаковки                    | Пакетики саше                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Суб'єктивні властивості             | Порошок сипучий. Розчин має бути практично прозорим, мати приємний запах і смак (залежно від фізико-хімічних властивостей АФІ та ДР)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Безпека пацієнта                    | Супровідні домішки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ефективність терапевтичної дії      | Кількісний вміст АФІ 90-110 %, однорідність дозованих одиниць має бути не вище 15 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Стабільність                        | Стабільний впродовж 2 років при температурі не вище 25 °C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

### 6.3.2 Вибір допоміжних речовин при розробці складу порошку для орального розчину «Цитрік»

В ході розробки вивчали вплив ДР на показники якості порошку і розчину з нього. З цією метою ДР згрупували у 5 факторів: лужна фракція (фактор А):  $a_1$  –

натрію гідрокарбонат,  $a_2$  – кальцію карбонат,  $a_3$  – кальцію фосфат; кислотна фракція (фактор В):  $b_1$  – кислота лимонна безводна,  $b_2$  – суміш кислот лимонної безводної та яблучної (5:1),  $b_3$  – кислота яблучна; барвник (фактор С):  $c_1$  – заліза оксид,  $c_2$  – куркумін,  $c_3$  – рибофлавін; ароматизатор (фактор D):  $d_1$  – лимон,  $d_2$  – лимон-лайм,  $d_3$  – апельсин,  $d_4$  – грейфрут,  $d_5$  – чорна смородина,  $d_6$  – малина,  $d_7$  – полуниця,  $d_8$  – яблуко,  $d_9$  – шоколад; наповнювач (фактор E):  $e_1$  – фруктоза,  $e_2$  – сорбіт 60,  $e_3$  – сорбіт 450,  $e_4$  – маніт,  $e_5$  – суміш сахарози з ксилітом (3:2),  $e_6$  – декстрат гідрат,  $e_7$  – цукрова пудра,  $e_8$  – лактоза моногідрат 200,  $e_9$  – мальтітол.

Експериментальні дослідження реалізовано з використанням латинського кубу другого порядку (табл. 6.20).

Додатково до складу суміші «Цитрік» вводили 0,01 % титану діоксид, що буде забезпечувати тривале перебування речовин у шлунку та підвищувати їх біодоступність [342].

Технологія порошку полягала у змішуванні методом тритурації 1/5 наповнювача з титану діоксидом, фенілефрином гідрохлоридом, феніраміном малеатом і барвником. До тритураційної суміші поступово вводили аскорбінову кислоту, кислотну фракцію, ароматизатор, парацетамол та лужну фракцією. Змішували і додавали залишок наповнювача. Суміш пропускали через сито з діаметром отворів 1 мм. Отриману масу двічі випробовували за фармако-технологічними показниками, досліджували характеристики розчину саше в 200 мл води очищеної. Результати досліджень порошку «Цитрік» наведено в таблиці 6.20.

Експериментальні дані піддавали статистичній обробці методом дисперсійного аналізу (додаток К.1).

Результати дисперсійного аналізу показали, що на зовнішній вигляд мас ( $y_1, y_1'$ ) вплив факторів виражається наступним чином:  $C > E > A > D$ . Експериментально підтверджено, що найбільший вплив на зовнішній вигляд мас мають барвники. При додаванні куркуміну порошки мали рівномірне жовтувате забарвлення і їх зовнішній вигляд оцінено на 5 балів.



## П'ятифакторний план на основі латинського кубу другого порядку та результати досліджень порошку «Цитрік»

| серія | A              | B              | C              | D              | E              | y <sub>1</sub> | y <sub>1</sub> ' | y <sub>2</sub> | y <sub>2</sub> ' | y <sub>3</sub> | y <sub>3</sub> ' | y <sub>4</sub> | y <sub>4</sub> ' | y <sub>5</sub> | y <sub>5</sub> ' | y <sub>6</sub> | y <sub>6</sub> ' | y <sub>7</sub> | y <sub>7</sub> ' | y <sub>8</sub> | y <sub>8</sub> ' | y <sub>9</sub> | y <sub>9</sub> ' | y <sub>10</sub> | y <sub>10</sub> ' | y <sub>11</sub> | y <sub>11</sub> ' |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| 1     | a <sub>1</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>1</sub> | e <sub>1</sub> | 4              | 3                | 0,5696         | 0,5729           | 0,6617         | 0,6627           | 13,92          | 13,54            | 9,1            | 9,1              | 37,8           | 38,0             | 0,95           | 0,95             | 1              | 1                | 5              | 4                | 4               | 5                 | 5,57            | 5,57              |
| 2     | a <sub>1</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>5</sub> | e <sub>2</sub> | 2              | 2                | 0,6745         | 0,6735           | 0,7856         | 0,7765           | 14,14          | 13,27            | 10,7           | 10,3             | 38             | 38,0             | 0,7            | 1,24             | 2              | 2                | 4              | 5                | 5               | 4                 | 6,83            | 6,83              |
| 3     | a <sub>1</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>9</sub> | e <sub>3</sub> | 4              | 5                | 0,4777         | 0,4725           | 0,5442         | 0,5443           | 12,22          | 13,19            | 13,7           | 12,6             | 40             | 41,7             | 0,91           | 0,91             | 2              | 2                | 4              | 3                | 4               | 5                 | 4,93            | 4,93              |
| 4     | a <sub>2</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>2</sub> | e <sub>4</sub> | 5              | 5                | 0,5068         | 0,5054           | 0,7141         | 0,7121           | 29,03          | 29,03            | 25,3           | 28,3             | 45,6           | 45,4             | 0,37           | 0,37             | 2              | 2                | 5              | 5                | 5               | 5                 | 5,00            | 5,01              |
| 5     | a <sub>2</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>6</sub> | e <sub>5</sub> | 5              | 5                | 0,8641         | 0,8632           | 0,9377         | 0,9318           | 7,85           | 7,37             | 6,6            | 5,9              | 37,1           | 38,3             | 0,73           | 0,73             | 2              | 2                | 5              | 4                | 5               | 5                 | 5,98            | 5,98              |
| 6     | a <sub>2</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>7</sub> | e <sub>6</sub> | 3              | 4                | 0,6936         | 0,6907           | 0,8010         | 0,7976           | 13,40          | 13,40            | 8,3            | 8,6              | 36,2           | 34,8             | 7,29           | 7,29             | 2              | 2                | 4              | 4                | 5               | 4                 | 4,83            | 4,83              |
| 7     | a <sub>3</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>3</sub> | e <sub>7</sub> | 5              | 5                | 0,7760         | 0,7742           | 1,0165         | 1,0141           | 23,66          | 23,66            | 39,4           | 40,0             | 36,9           | 34,8             | 0,51           | 0,51             | 3              | 2                | 5              | 5                | 5               | 5                 | 3,89            | 3,89              |
| 8     | a <sub>3</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>4</sub> | e <sub>8</sub> | 5              | 5                | 0,5987         | 0,6000           | 0,8618         | 0,8636           | 30,53          | 30,53            | 114,5          | 110,0            | 45,5           | 47,1             | 0,38           | 0,38             | 3              | 3                | 4              | 3                | 4               | 4                 | 4,67            | 4,67              |
| 9     | a <sub>3</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>8</sub> | e <sub>9</sub> | 4              | 5                | 0,6071         | 0,6087           | 0,7058         | 0,7000           | 13,98          | 13,04            | 9,7            | 10,0             | 38,2           | 37,6             | 0,75           | 0,75             | 2              | 2                | 3              | 3                | 5               | 5                 | 4,02            | 4,02              |
| 10    | a <sub>1</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>4</sub> | e <sub>9</sub> | 5              | 5                | 0,5697         | 0,5657           | 0,7121         | 0,7000           | 20,00          | 19,19            | 10,0           | 10,1             | 37,7           | 37,4             | 0,61           | 0,61             | 5              | 5                | 4              | 3                | 4               | 5                 | 5,44            | 5,44              |
| 11    | a <sub>1</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>8</sub> | e <sub>7</sub> | 5              | 5                | 0,6159         | 0,6134           | 0,8596         | 0,8623           | 28,35          | 28,87            | 39,0           | 46,0             | 44,9           | 45,1             | 0,47           | 0,47             | 5              | 5                | 4              | 4                | 5               | 5                 | 6,75            | 6,75              |
| 12    | a <sub>1</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>3</sub> | e <sub>8</sub> | 5              | 5                | 0,5711         | 0,5684           | 0,8346         | 0,8308           | 31,58          | 31,58            | 22,6           | 21,4             | 46,8           | 47,5             | 0,56           | 0,56             | 3              | 4                | 4              | 5                | 4               | 5                 | 4,64            | 4,64              |
| 13    | a <sub>2</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>5</sub> | e <sub>3</sub> | 5              | 5                | 0,4519         | 0,4516           | 0,5417         | 0,5385           | 16,58          | 16,13            | 14,6           | 14,8             | 39,3           | 39,3             | 1,23           | 1,23             | 3              | 3                | 4              | 5                | 5               | 4                 | 4,98            | 4,98              |
| 14    | a <sub>2</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>9</sub> | e <sub>1</sub> | 5              | 5                | 0,5696         | 0,5670           | 0,6766         | 0,6707           | 15,82          | 15,46            | 9,9            | 9,7              | 38,5           | 38,0             | 0,98           | 0,98             | 3              | 2                | 4              | 3                | 4               | 3                 | 5,99            | 5,99              |
| 15    | a <sub>2</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>1</sub> | e <sub>2</sub> | 5              | 5                | 0,6592         | 0,6563           | 0,7812         | 0,7778           | 15,63          | 15,63            | 10,4           | 10,1             | 38,2           | 37,4             | 1,14           | 1,14             | 3              | 4                | 5              | 4                | 5               | 5                 | 4,94            | 4,94              |
| 16    | a <sub>3</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>6</sub> | e <sub>6</sub> | 5              | 5                | 0,7000         | 0,6979           | 0,8048         | 0,8072           | 13,02          | 13,54            | 15,9           | 9,0              | 35,9           | 36,1             | 7,47           | 7,47             | 4              | 3                | 5              | 5                | 5               | 4                 | 3,86            | 3,86              |
| 17    | a <sub>3</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>7</sub> | e <sub>4</sub> | 5              | 5                | 0,5322         | 0,5269           | 0,7332         | 0,7313           | 27,42          | 27,96            | 54,8           | 79,0             | 42,5           | 40,1             | 0,37           | 0,37             | 3              | 4                | 5              | 5                | 5               | 4                 | 4,79            | 4,79              |
| 18    | a <sub>3</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>2</sub> | e <sub>5</sub> | 5              | 5                | 0,9160         | 0,9140           | 1,0142         | 1,0119           | 9,68           | 9,68             | 6,7            | 6,8              | 38,6           | 35,2             | 0,32           | 0,32             | 3              | 4                | 5              | 5                | 5               | 5                 | 3,96            | 3,96              |
| 19    | a <sub>1</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>7</sub> | e <sub>5</sub> | 5              | 5                | 0,8250         | 0,8191           | 0,9124         | 0,9059           | 9,57           | 9,57             | 7,3            | 7,4              | 39,2           | 39,5             | 0,73           | 0,73             | 5              | 5                | 4              | 5                | 5               | 5                 | 5,42            | 5,42              |
| 20    | a <sub>1</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>2</sub> | e <sub>6</sub> | 5              | 4                | 0,6928         | 0,6947           | 0,7918         | 0,7857           | 12,50          | 11,58            | 9,9            | 10,0             | 35,8           | 35,0             | 7,65           | 7,65             | 5              | 5                | 5              | 4                | 5               | 5                 | 6,64            | 6,64              |
| 21    | a <sub>1</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>6</sub> | e <sub>4</sub> | 5              | 5                | 0,4715         | 0,4688           | 0,6891         | 0,6923           | 31,58          | 32,29            | 19,1           | 21,3             | 48,7           | 48,8             | 0,41           | 0,41             | 5              | 5                | 5              | 4                | 5               | 4                 | 4,69            | 4,69              |
| 22    | a <sub>2</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>8</sub> | e <sub>8</sub> | 5              | 5                | 0,6091         | 0,6044           | 0,8798         | 0,8730           | 30,77          | 30,77            | 98,2           | 109,6            | 47,7           | 47,8             | 0,35           | 0,35             | 3              | 3                | 4              | 5                | 4               | 3                 | 4,78            | 4,78              |
| 23    | a <sub>2</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>3</sub> | e <sub>9</sub> | 5              | 5                | 0,5786         | 0,5745           | 0,6799         | 0,6750           | 14,89          | 14,89            | 10,2           | 10,6             | 37,7           | 36,9             | 0,65           | 0,65             | 3              | 3                | 5              | 5                | 4               | 3                 | 5,91            | 5,91              |
| 24    | a <sub>2</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>4</sub> | e <sub>7</sub> | 5              | 5                | 0,6162         | 0,6105           | 0,8870         | 0,8788           | 30,53          | 30,53            | 52,6           | 61,4             | 42,4           | 44,8             | 0,58           | 0,58             | 3              | 3                | 4              | 3                | 5               | 4                 | 4,67            | 4,67              |
| 25    | a <sub>3</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>9</sub> | e <sub>2</sub> | 4              | 4                | 0,7006         | 0,7021           | 0,8131         | 0,8148           | 13,83          | 13,83            | 11,7           | 11,8             | 36,1           | 36,9             | 0,78           | 0,78             | 3              | 4                | 4              | 5                | 3               | 4                 | 3,99            | 3,99              |
| 26    | a <sub>3</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>1</sub> | e <sub>3</sub> | 4              | 5                | 0,4727         | 0,4731           | 0,5636         | 0,5641           | 16,13          | 16,13            | 14,1           | 14,2             | 42,1           | 41,8             | 0,79           | 0,79             | 3              | 3                | 5              | 5                | 3               | 4                 | 4,86            | 4,86              |
| 27    | a <sub>3</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>5</sub> | e <sub>1</sub> | 5              | 5                | 0,5888         | 0,5938           | 0,6840         | 0,6867           | 13,92          | 13,54            | 9,7            | 10,1             | 37,3           | 37,8             | 1,16           | 1,16             | 3              | 4                | 5              | 5                | 5               | 4                 | 3,94            | 3,94              |

Примітки: y<sub>1</sub>, y<sub>1</sub>' – зовнішній вигляд маси першої і другої серії відповідно, бали; y<sub>2</sub>, y<sub>2</sub>' – насипна густина першої і другої серії відповідно, г/мл; y<sub>3</sub>, y<sub>3</sub>' – густина після усадки першої і другої серії відповідно, г/мл; y<sub>4</sub>, y<sub>4</sub>' – індекс Карра першої і другої серії відповідно, %; y<sub>5</sub>, y<sub>5</sub>' – текучість першої і другої серії відповідно, с/100 г; y<sub>6</sub>, y<sub>6</sub>' – кут відкосу першої і другої серії відповідно, °; y<sub>7</sub>, y<sub>7</sub>' – втрата в масі при висушуванні першої і другої серії відповідно, %; y<sub>8</sub>, y<sub>8</sub>' – зовнішній вигляд розчину першої і другої серії відповідно, бали; y<sub>9</sub>, y<sub>9</sub>' – запах розчину першої і другої серії відповідно, бали; y<sub>10</sub>, y<sub>10</sub>' – смак розчину першої і другої серії відповідно, бали; y<sub>11</sub>, y<sub>11</sub>' – рН розчину першої і другої серії відповідно.

Використання рибофлавіну забезпечувало інтенсивне жовто-гаряче однорідне забарвлення (4,78 бали), а введення заліза оксиду супроводжувалось неоднорідним розподіленням в масі та отриманням порошків з темно-коричневими плямами на білому фоні (4,22 бали). Ранжований ряд для фактору Е (наповнювачі) виглядає наступним чином: цукрова пудра = лактоза моногідрат 200 = маніт = суміш сахарози з ксилітом (5 балів) > мальтітол (4,83 бали) > сорбіт 450 (4,67 бали) > фруктоза (4,5 бали) > декстрат гідрат (4,33 бали) > сорбіт 60 (3,67 бали).

Серед ДР лужної фракції за впливом на зовнішній вигляд маси кальцію фосфат незначно поступається кальцію карбонату (4,78 бали проти 4,83 бали відповідно). При додаванні натрію гідрокарбонату порошки оцінено в середньому на 4,39 бали. Ранжований ряд для ароматизаторів виглядає наступним чином: d<sub>3</sub> (d<sub>4</sub>; d<sub>6</sub>) (5 балів) > d<sub>2</sub> (d<sub>8</sub>) (4,83 бали) > d<sub>7</sub> (d<sub>9</sub>) (4,5 бали) > d<sub>1</sub> (4,33 бали) > d<sub>5</sub> (4 бали). Найбільше значення зовнішнього вигляду маси отримували при використанні ароматизаторів апельсин, грейпфрут, малина.

Результати даних по насипній густині (y<sub>2</sub>, y<sub>2</sub>') показали вплив факторів, які проранжували таким чином: E > D > A > C > B. Ранжований ряд для фактору Е виглядає наступним чином: e<sub>5</sub> > e<sub>6</sub> > e<sub>2</sub> > e<sub>7</sub> > e<sub>8</sub> > e<sub>9</sub> > e<sub>1</sub> > e<sub>4</sub> > e<sub>3</sub> (рис. 6.9).

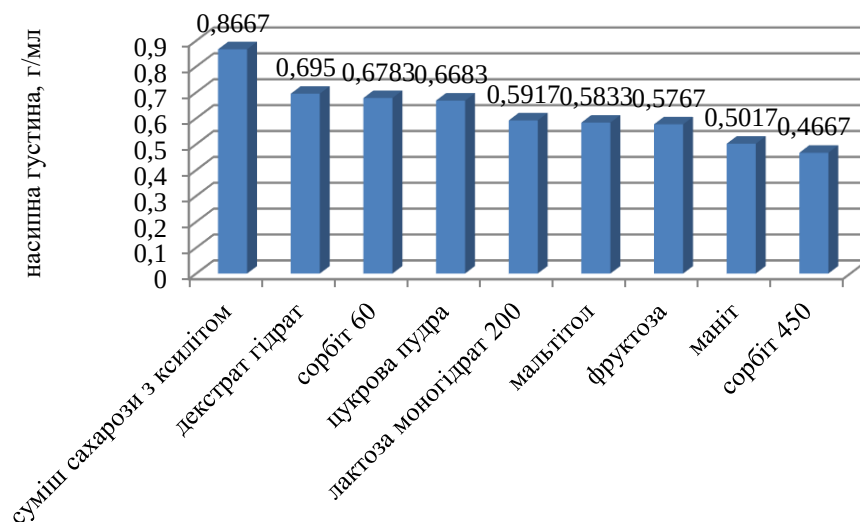


Рис. 6.9 Вплив наповнювачів на насипну густину порошку «Цитрік»

Ранжований ряд для ароматизаторів має такий вигляд: лимон-лайм (0,7050 г/мл) > полуниця (0,6817 г/мл) > малина (0,6783 г/мл) > апельсин (0,6400 г/мл) > яблуко (0,6100 г/мл) > грейпфрут (0,5933 г/мл) > шоколад

(0,5817 г/мл) > чорна смородина (0,5717 г/мл) > лимон (0,5667 г/мл). Найбільший вплив на насипну густину здійснював кальцію фосфат (0,6544 г/мл), значно відрізнялися за позитивним впливом кальцію карбонат (0,6150 г/мл), гірший показник насипної густини мали маси, що містили натрію гідрокарбонат (0,6067 г/мл). Ранжований ряд для барвників виглядає наступним чином:  $c_1$  (0,6406 г/мл) >  $c_2$  (0,6194 г/мл) >  $c_3$  (0,6167 г/мл). Лідером серед ДР кислотної фракції за показником насипної густини є кислота лимонна безводна (0,6333 г/мл). Суміш лимонної безводної та яблучної кислот (5:1) має незначні переваги перед кислотою яблучною (0,6217 г/мл і 0,6211 г/мл відповідно).

Результати дисперсійного аналізу показали, що на густину після усадки ( $u_3, u_3'$ ) вплив факторів виражається наступним чином:  $E > D > A > B > C$ . Ранжований ряд для фактору C виглядає наступним чином:  $e_5 > e_7 > e_8 > e_6 > e_2 > e_4 > e_9 > e_1 > e_3$  (рис. 6.10).

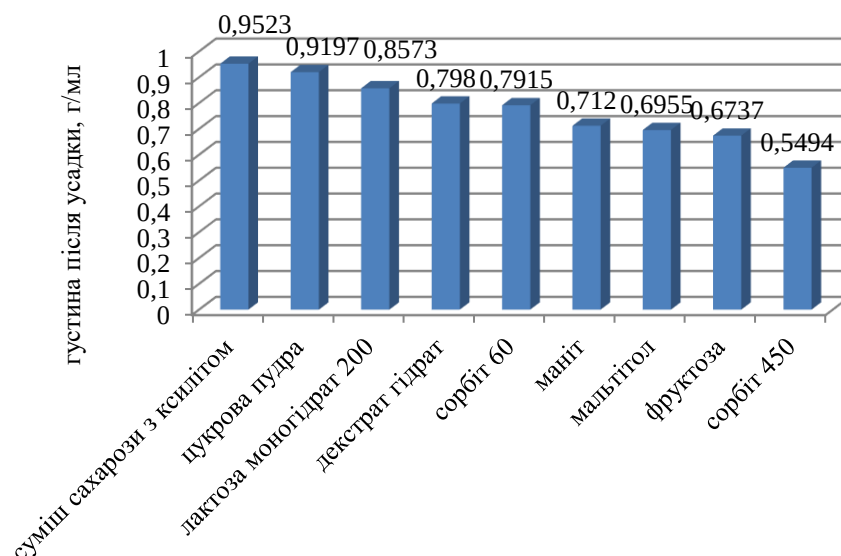


Рис. 6.10 Діаграма впливу наповнювачів на густину після усадки порошку «Цитрік»

Ранжований ряд для фактору D має такий вигляд: апельсин (0,8418 г/мл) > лимон-лайм (0,8383 г/мл) > грейфрут (0,8172 г/мл) > полуниця (0,8136 г/мл) > яблуко (0,8134 г/мл) > малина (0,8105 г/мл) > шоколад (0,6773 г/мл) > чорна смородина (0,6688 г/мл) > лимон (0,6685 г/мл). Серед ДР лужної фракції за показником насипна густина після усадки перевагу отримав кальцію фосфат

(0,7995 г/мл). Йому поступаються кальцію карбонат (0,7641 г/мл) і натрію гідрокарбонат (0,7529 г/мл). Вплив кислотної фракції на густину після усадки виражає наступна нерівність:  $b_1$  (0,7825 г/мл)  $>$   $b_3$  (0,7701 г/мл)  $>$   $b_2$  (0,7639 г/мл). Отже, переваги мала кислота лимонна безводна. Ранжований ряд переваг для фактору С ілюструє ранжований ряд переваг: заліза оксид (0,7795 г/мл)  $>$  куркумін (0,7716 г/мл)  $>$  рибофлавін (0,7654 г/мл).

Сипучість порошку «Цитрік» виражали за допомогою індексу Карра ( $y_4$ ,  $y_4'$ ). Результати дисперсійного аналізу показали, що на цей показник вплив факторів виражається наступним чином:  $E > D > C > A > B$ . Наповнювачі за впливом на індекс Карра можна проранжувати в наступній послідовності:  $e_5$  (8,95 %)  $>$   $e_6$  (12,91 %)  $>$   $e_1$  (14,37 %)  $>$   $e_2$  (14,39 %)  $>$   $e_3$  (15,06 %)  $>$   $e_9$  (16,00 %)  $>$   $e_7$  (27,60 %)  $>$   $e_4$  (29,55 %)  $>$   $e_8$  (30,96 %). Це свідчить про переваги суміші сахарози з ксилітом на сипучість порошкової маси. Ранжований ряд для ароматизаторів має вигляд:  $d_9$  (14,06 %)  $>$   $d_5$  (14,60 %)  $>$   $d_1$  (15,16 %)  $>$   $d_7$  (16,89 %)  $>$   $d_2$  (16,92 %)  $>$   $d_6$  (17,61 %)  $>$   $d_3$  (23,38 %)  $>$   $d_8$  (24,30 %)  $>$   $d_4$  (26,89 %). Отже, на сипучість найбільший вплив має ароматизатор шоколад. Серед барвників заліза оксид забезпечує індекс Карра в середньому 17,54 %, що переважає рибофлавін (19,27 %) та куркумін (19,78 %). Лідером лужної фракції за впливом на індекс Карра є кальцію фосфат (18,00 %), йому поступаються натрію гідрокарбонат (19,27 %) і кальцію карбонат (19,32 %). Домінуючі властивості на сипучість маси серед кислотної фракції проявляє суміш лимонної безводної та яблучної кислот (18,54 %). Використання лимонної кислоти безводної супроводжується індексом Карра 18,87 %, а яблучної кислоти – 19,19 %.

Результати даних текучості ( $y_5$ ,  $y_5'$ ) показали вплив факторів, які проранжували таким чином:  $E > D > A > B > C$ . Вплив досліджуваних наповнювачів на текучість відображає нерівність: суміш сахарози з ксилітом (6,8 с/100 г)  $>$  фруктоза (9,6 с/100 г)  $>$  мальтітол (10,1 с/100 г)  $>$  декстрат гідрат (10,3 с/100 г)  $>$  сорбіт 60 (10,8 с/100 г)  $>$  сорбіт 450 (14,0 с/100 г)  $>$  маніт (38,0 с/100 г)  $>$  цукрова пудра (46,4 с/100 г)  $>$  лактоза моногідрат 200 (79,4 с/100 г). Ранжований ряд переваг ароматизаторів на текучість має наступний вигляд:  $d_1$  (11,2 с/100 г)  $>$   $d_9$  (11,6 с/100 г)  $>$   $d_5$  (11,7 с/100 г)  $>$   $d_6$  (13,0 с/100 г)  $>$   $d_2$  (14,5 с/100 г)  $>$   $d_3$  (24,0 с/100 г)  $>$   $d_7$

(27,6 с/100 г) > d<sub>8</sub> (52,1 с/100 г) > d<sub>4</sub> (59,8 с/100 г). Перевагу отримав ароматизатор лимон. Домінуючі властивості на текучість проявляє натрію гідрокарбонат (16,1 с/100 г). Йому поступаються кальцію карбонат (27,5 с/100 г) і кальцію фосфат (31,5 с/100 г). За результатами статистичної обробки експериментальних даних отримано ранжований ряд кислотної фракції на текучість: b<sub>3</sub> (17,5 с/100 г) > b<sub>1</sub> (26,2 с/100 г) > b<sub>2</sub> (31,4 с/100 г), що показує перевагу кислоти яблучної. Лідером серед барвників за впливом на текучість є куркумін (21,7 с/100 г). За цим показником заліза оксид має незначні переваги над рибофлавіном (26,2 с/100 г і 27,2 с/100 г відповідно).

При дослідженні кута відкосу (y<sub>6</sub>, y<sub>6</sub>') встановлено вплив усіх досліджуваних факторів, які проранжували таким чином: E > A > D > C > B. Серед наповнювачів оптимальні значення цього показника на рівні 41,48 ° забезпечувала цукрова пудра. Високими результатами кута відкосу характеризувалися маніт (45,18 °) і лактоза моногідрат 200 (47,07 °). Зменшення значень кута відкосу спостерігалось в масах, до складу яких входили декстрат гідрат (35,63 °), сорбіт 60 (37,43 °), мальтітол (37,58 °), фруктоза (37,90 °), суміш сахарози з ксилітом (37,98 °) та сорбіт 450 (40,70 °). Серед лужної фракції переваги отримав кальцію фосфат (38,92 °), що має переваги над кальцію карбонатом (40,30 °) і натрію гідрокарбонатом (41,11 °). Ранжований ряд для ароматизаторів виглядає таким чином: d<sub>5</sub> (38,28 °) > d<sub>9</sub> (38,53 °) > d<sub>7</sub> (38,72 °) > d<sub>1</sub> (39,22 °) > d<sub>2</sub> (39,27 °) > d<sub>3</sub> (40,10 °) > d<sub>6</sub> (40,82 °) > d<sub>4</sub> (42,48 °) > d<sub>8</sub> (43,55 °). За впливом на кут відкосу барвники розмістилися в наступній послідовності: заліза оксид (39,50 °), куркумін (39,92 °), рибофлавін (40,91 °). Серед кислотної фракції кислота лимонна безводна (39,52 °) має переваги над сумішшю лимонної безводної та яблучної кислот (40,13 °) та яблучною кислотою (40,67 °).

Важливим показником якості порошку «Цитрік», що може вплинути на стабільність препарату, є втрата в масі при висушуванні (y<sub>7</sub>, y<sub>7</sub>'). Вплив досліджуваних факторів на цей показник відображає нерівність: E > D > A. Ранжований ряд переваг наповнювачів для втрати в масі при висушуванні має вигляд: e<sub>4</sub> > e<sub>8</sub> > e<sub>7</sub> > e<sub>5</sub> > e<sub>9</sub> > e<sub>2</sub> > e<sub>3</sub> > e<sub>1</sub> > e<sub>6</sub> (рис. 6.11).

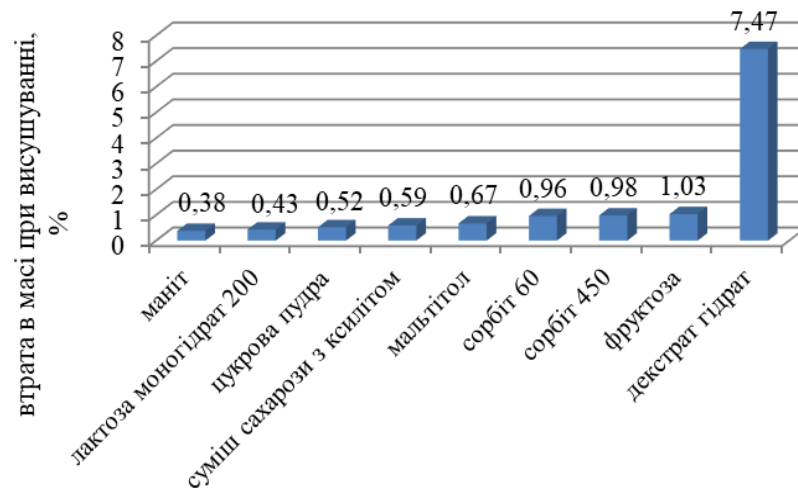


Рис. 6.11 Вплив наповнювачів на втрату в масі при висушуванні порошку «Цитрік»

Залежність впливу ароматизаторів на втрату в масі при висушуванні ілюструє нерівність: грейфрут (яблуко) (0,52 %) > апельсин (0,57 %) > шоколад (0,89 %) > лимон (0,96 %) > чорна смородина (1,12 %) > лимон-лайм (2,78 %) > полуниця (2,80 %) > малина (2,87 %). Лідируючі властивості серед лужної фракції проявляє кальцію фосфат (1,39 %), що переважає натрію гідрокарбонат (1,47 %) і кальцію карбонат (1,48 %).

Особливістю порошку «Цитрік» як ЛФ є те, що препарат повинен відповідати не тільки фармакопейним вимогам, а й споживчим характеристикам. Оскільки пацієнти приймають порошок у розчиненому вигляді, тому при розробці досліджували органолептичні характеристики розчину, які оцінювали за 5-бальною шкалою. За зовнішнім виглядом розчину ( $y_8$ ,  $y_8'$ ) досліджувані суміші відрізнялися прозорістю та інтенсивністю забарвлення. Вплив факторів експерименту на зовнішній вигляд розчину можна проранжувати таким чином:  $C > A > D$  (E). Серед барвників кальцію фосфат і кальцію карбонат в середньому забезпечували зовнішній вигляд розчину 3,78 бали та 3,67 бали відповідно, у порівнянні натрію гідрокарбонат – 2,06 бали. З групи ДР лужної фракції кращі результати цього показника (3,72 бали) спостерігали при використанні натрію гідрокарбонату. Йому поступалися кальцію фосфат (3,11 бали) і кальцію карбонат (2,67 бали). Ранжований ряд переваг ароматизаторів має вигляд:  $d_4$  (3,67 бали) >  $d_2$  ( $d_6$ ;  $d_7$ ) (3,50 бали) >  $d_8$

(3,33 бали) >  $d_3$  (3,00 бали) >  $d_5$  (2,83 бали) >  $d_9$  (2,67 бали) >  $d_1$  (2,50 бали). Вплив наповнювачів на зовнішній вигляд розчину відображає нерівність:  $e_4$  ( $e_5$ ;  $e_6$ ;  $e_7$ ) (3,50 бали) >  $e_9$  (3,33 бали) >  $e_8$  (3,17 бали) >  $e_2$  (3,00 бали) >  $e_3$  (2,67 бали) >  $e_1$  (2,33 бали).

Результати статистичної обробки експериментальних даних показують, що не лише ароматизатори впливають на запах розчину ( $y_9$ ,  $y_9'$ ). За впливом на цей показник досліджувані фактори можна розмістити в наступній послідовності: D > B (C) > E > A. Ранжований ряд перваг ароматизаторів на запах розчину має вигляд: лимон-лайм (апельсин) (4,83 бали) > лимон (чорна смородина; малина) (4,67 бали) > полуниця (4,50 бали) > яблуко (шоколад) (3,83 бали) > грейфрут (3,50 бали). Серед кислотної фракції кислота лимонна безводна забезпечує запах розчину в середньому на 4,56 бали, суміш лимонної безводної та яблучної кислот – на 4,39 бали, а яблучна кислота – на 4,17 бали. Лідером серед барвників за впливом на запах розчину є рибофлавін (4,56 бали). Куркумін (4,39 бали) має переваги над заліза оксидом (4,17 бали). Залежність досліджуваного показника від природи наповнювача відображає ранжований ряд переваг:  $e_4$  (4,83 бали) >  $e_5$  (4,67 бали) >  $e_2$  ( $e_6$ ) (4,50 бали) >  $e_1$  ( $e_3$ ) (4,33 бали) >  $e_7$  ( $e_8$ ) (4,17 бали) >  $e_9$  (3,83 бали). За впливом на запах розчину домінуючі властивості проявляє кальцію фосфат (4,56 бали). Йому дещо поступаються кальцію карбонат (4,33 бали) і натрію гідрокарбонат (4,22 бали).

Смакові характеристики розчину ( $y_{10}$ ,  $y_{10}'$ ) дозволили відобразити вплив факторів у вигляді наступної нерівності: C > E > B > D > A. Серед барвників лідером виявився заліза оксид (4,67 бали), що мав незначні переваги над куркуміном (4,56 бали) та рибофлавіном (4,17 бали). Ранжований ряд переваг наповнювачів має вигляд:  $e_5$  (5,00 бали) >  $e_7$  (4,83 бали) >  $e_4$  ( $e_6$ ) (4,67 бали) >  $e_2$  ( $e_9$ ) (4,33 бали) >  $e_1$  ( $e_3$ ) (4,17 бали) >  $e_8$  (4,00 бали). Вплив кислотної фракції на смак розчину можна представити таким чином: яблучна кислота (4,67 бали) > лимонна кислота безводна (4,44 бали) > суміш лимонної безводної та яблучної кислот (4,28 бали). Переваги ароматизатора лимон-лайм демонструє нерівність:  $d_2$  (5,00 бали) >  $d_6$  ( $d_7$ ) (4,67 бали) >  $d_5$  ( $d_8$ ) (4,50 бали) >  $d_1$  ( $d_3$ ;  $d_4$ ) (4,33 бали) >  $d_9$  (3,83 бали). Залежність смаку розчину

від лужної фракції показує вираз: натрію гідрокарбонат (4,67 бали) > кальцію фосфат (4,39 бали) > кальцію карбонат (4,33 бали).

Одним з найважливіших показників порошку «Цитрік» виявився рН розчину ( $y_{11}$ ,  $y_{11}'$ ). Від нього залежала розчинність ЛФ. При низьких значеннях рН порошок повністю розчинявся і не залишав осаду. Вплив досліджуваних факторів на значення рН розчину був суттєвим для усіх факторів, які проранжували таким чином:  $A > B > E > D > C$ . На рис. 6.12 показано переваги кальцію фосфату перед кальцію карбонатом і натрію гідрокарбонатом.

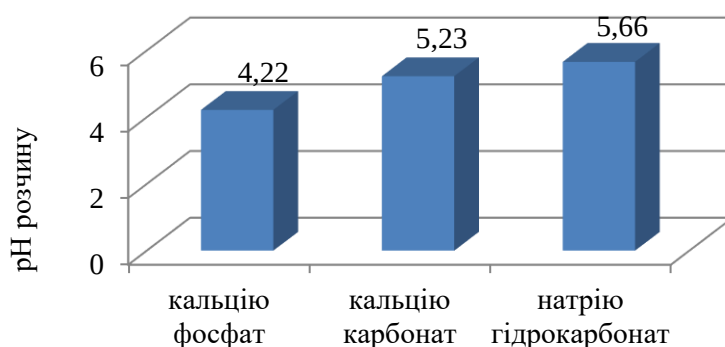


Рис. 6.12 Вплив речовин лужної фракції на рН розчину

Серед ДР кислотної фракції домінуючі властивості на рН розчину проявляє яблучна кислота (рис. 6.13).

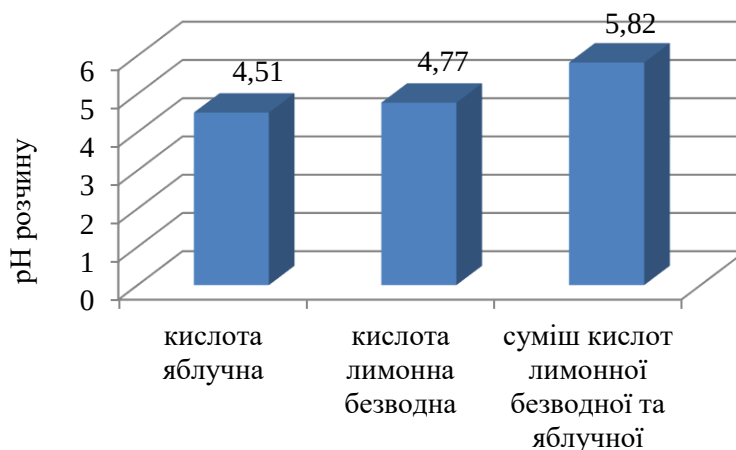


Рис. 6.13 Діаграма впливу ДР кислотної фракції на рН розчину

Ранжований ряд переваг наповнювачів на рН розчину виглядає наступним чином:  $e_8 > e_4 > e_3 > e_7 > e_6 > e_5$  ( $e_9$ ) >  $e_1 > e_2$  (рис. 6.14).



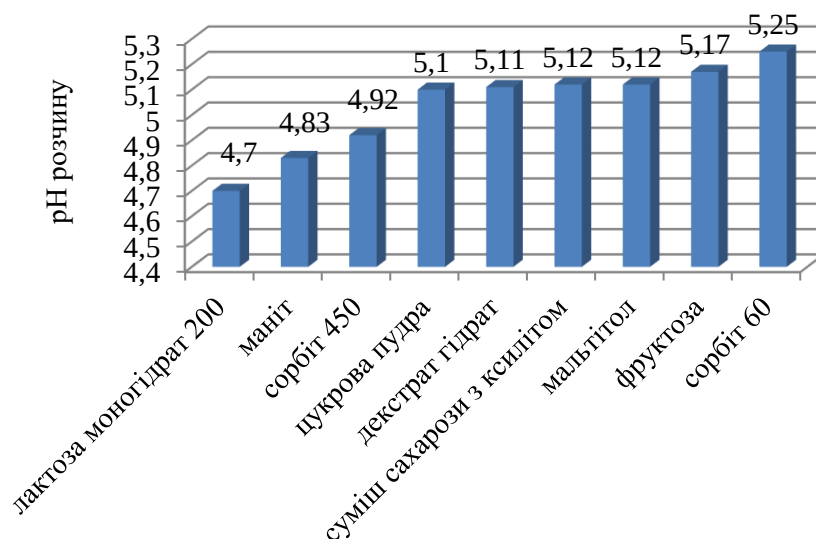


Рис. 6.14 Залежність pH розчину від природи наповнювачів

Вплив ароматизаторів на pH розчину відображає нерівність:  $d_3 > d_6 > d_4 > d_9 > d_7 > d_1 > d_8 > d_2 > d_5$  (рис. 6.15).

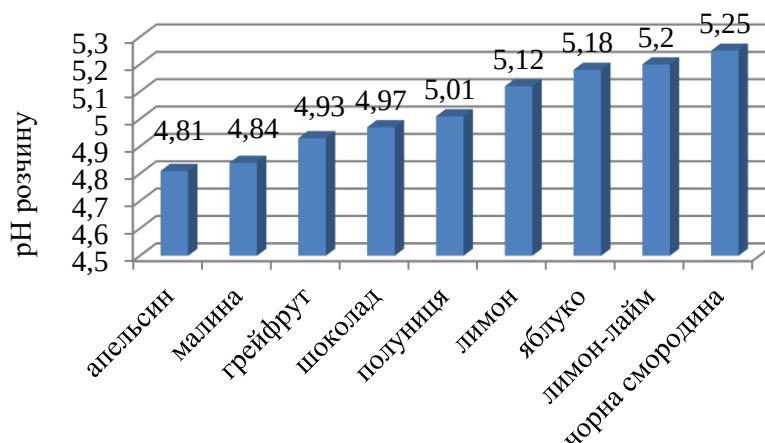


Рис. 6.15 Вплив ароматизаторів на pH розчину

На рисунку 6.16 показано залежність pH розчину від природи барвників. Натуральні барвники мають переваги над синтетичним заліза оксидом.

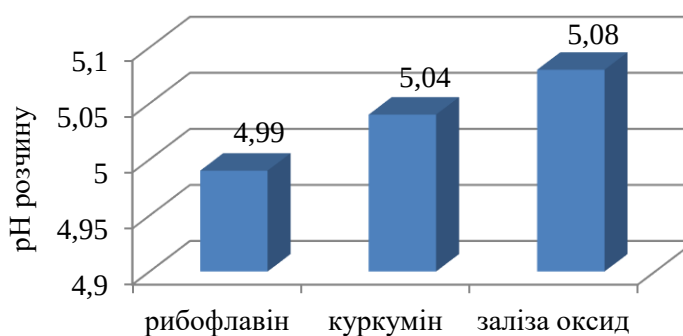


Рис. 6.16 Залежність pH розчину від природи барвників

На наступному етапі експерименту результати дисперсійного аналізу узагальнювали за допомогою функції користі та визначали кращі речовини у складі порошку «Цитрік». Зведені дані порядкових номерів рівнів факторів у ранжованих рядах переваг наведено в таблиці 6.21.

З таблиці видно, що ранжований ряд переваг досліджуваних речовин лужної фракції має вигляд:  $a_3 > a_1 > a_2$ , отже переваги отримав кальцію фосфат. З групи ДР кислотної фракції кращі узагальнені показники спостерігали при використанні лимонної кислоти безводної ( $b_1$ ), проте найнижче рН забезпечує суміш кислот лимонної безводної та яблучної (5:1) ( $b_2$ ), тому прийнято рішення про подальше вивчення їх оптимального співвідношення. Однозначним лідером серед барвників (фактор С) виявився куркумін ( $c_2$ ). Слід відмітити переваги речовин природнього походження над заліза оксидом жовтим:  $c_2 > c_3 > c_1$ .

Ранжований ряд переваг для фактору D можна зобразити у вигляді нерівності: апельсин (3,86) > лимон-лайм (3,91) > малина (4,05) > грейфрут (4,77) > полуниця (5,00) > яблуко (5,18) > шоколад (5,82) > лимон (6,09) > чорна смородина (6,32). Ароматизатори апельсин і лимон-лайм мають близькі загальні результати, але за основним показником для цього фактору ( $y_{10}$  – смак розчину) переваги отримав лимон-лайм ( $d_2$ ), який відібрано для подальших досліджень.

Узагальнена нерівність переваг фактору E має вигляд: суміш сахарози з ксилітом (2,45) > маніт (3,95) > цукрова пудра (4,14) > декстрат гідрат (4,77) > лактоза моногідрат 200 (5,03) > сорбіт 60 (5,91) > мальтітол (5,95) > сорбіт 450 (6,36) > фруктоза (6,45). Серед вивчених рівнів фактору A переваги отримала суміш сахарози з ксилітом ( $e_5$ ). Враховуючи економічні витрати, в якості наповнювача слід розглянути інші речовини на основі сахарози, зокрема цукрову пудру ( $e_7$ ) з використанням додаткових технологічних прийомів.

Отже, до складу саше «Цитрік» доцільно вводити кальцію фосфат ( $a_3$ ), кислоту лимонну безводну ( $b_1$ ), кислоту яблучну ( $b_3$ ), куркумін ( $c_2$ ), ароматизатор лимон-лайм ( $d_2$ ) і цукрову пудру ( $e_7$ ) [343].

Таблиця 6.21

## Зведена таблиця ранжованих рядів переваг при розробці складу порошку «Цитрік»

| Фактор /<br>Показник | a <sub>1</sub> | a <sub>2</sub> | a <sub>3</sub>     | b <sub>1</sub>     | b <sub>2</sub> | b <sub>3</sub>     | c <sub>1</sub> | c <sub>2</sub>     | c <sub>3</sub> | d <sub>1</sub> | d <sub>2</sub>     | d <sub>3</sub> | d <sub>4</sub> | d <sub>5</sub> | d <sub>6</sub> | d <sub>7</sub> | d <sub>8</sub> | d <sub>9</sub> | e <sub>1</sub> | e <sub>2</sub> | e <sub>3</sub> | e <sub>4</sub> | e <sub>5</sub> | e <sub>6</sub> | e <sub>7</sub>     | e <sub>8</sub> | e <sub>9</sub> |
|----------------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|
| y <sub>1</sub>       | 3              | 1              | 2                  | 0                  | 0              | 0                  | 3              | 1                  | 2              | 8              | 4,5                | 2              | 2              | 9              | 2              | 6,5            | 4,5            | 6,5            | 7              | 9              | 6              | 2,5            | 2,5            | 8              | 2,5                | 2,8            | 5              |
| y <sub>2</sub>       | 3              | 2              | 1                  | 1                  | 2              | 3                  | 1              | 2                  | 3              | 9              | 1                  | 4              | 6              | 8              | 3              | 2              | 5              | 7              | 7              | 3              | 9              | 8              | 1              | 2              | 4                  | 5              | 6              |
| y <sub>3</sub>       | 3              | 2              | 1                  | 1                  | 3              | 2                  | 1              | 2                  | 3              | 9              | 2                  | 1              | 3              | 8              | 6              | 4              | 5              | 7              | 8              | 5              | 9              | 6              | 1              | 4              | 2                  | 3              | 7              |
| y <sub>4</sub>       | 2              | 3              | 1                  | 2                  | 1              | 3                  | 1              | 3                  | 2              | 3              | 5                  | 7              | 9              | 2              | 6              | 4              | 8              | 1              | 3              | 4              | 5              | 8              | 1              | 2              | 7                  | 9              | 6              |
| y <sub>5</sub>       | 1              | 2              | 3                  | 2                  | 3              | 1                  | 2              | 1                  | 3              | 1              | 5                  | 6              | 9              | 3              | 4              | 7              | 8              | 2              | 2              | 5              | 6              | 7              | 1              | 4              | 8                  | 9              | 3              |
| y <sub>6</sub>       | 1              | 2              | 3                  | 3                  | 2              | 1                  | 3              | 2                  | 1              | 6              | 5                  | 4              | 2              | 9              | 3              | 7              | 1              | 8              | 6              | 8              | 4              | 2              | 5              | 9              | 3                  | 1              | 7              |
| y <sub>7</sub>       | 2              | 3              | 1                  | 0                  | 0              | 0                  | 0              | 0                  | 0              | 5              | 7                  | 3              | 1,5            | 6              | 9              | 8              | 1,5            | 4              | 8              | 6              | 7              | 1              | 4              | 9              | 3                  | 2              | 5              |
| y <sub>8</sub>       | 1              | 3              | 2                  | 0                  | 0              | 0                  | 3              | 2                  | 1              | 9              | 3                  | 6              | 1              | 7              | 3              | 3              | 5              | 8              | 9              | 7              | 8              | 2,5            | 2,5            | 2,5            | 2,5                | 6              | 5              |
| y <sub>9</sub>       | 3              | 2              | 1                  | 1                  | 2              | 3                  | 3              | 2                  | 1              | 4              | 1,5                | 1,5            | 9              | 4              | 4              | 6              | 7,5            | 7,5            | 5,5            | 3,5            | 5,5            | 1              | 2              | 3,5            | 7,5                | 7,5            | 9              |
| y <sub>10</sub>      | 1              | 3              | 2                  | 2                  | 3              | 1                  | 1              | 2                  | 3              | 7              | 1                  | 7              | 7              | 4,5            | 2,5            | 2,5            | 4,5            | 9              | 7,5            | 5,5            | 7,5            | 3,5            | 1              | 3,5            | 2                  | 9              | 5,5            |
| y <sub>11</sub>      | 3              | 2              | 1                  | 2                  | 3              | 1                  | 3              | 2                  | 1              | 6              | 8                  | 1              | 3              | 9              | 2              | 5              | 7              | 4              | 8              | 9              | 3              | 2              | 6              | 5              | 4                  | 1              | 7              |
| Всього               | <b>2,09</b>    | <b>2,27</b>    | <b><u>1,64</u></b> | <b><u>1,27</u></b> | <b>1,73</b>    | <b><u>1,36</u></b> | <b>1,91</b>    | <b><u>1,73</u></b> | <b>1,82</b>    | <b>6,09</b>    | <b><u>3,91</u></b> | <b>3,86</b>    | <b>4,77</b>    | <b>6,32</b>    | <b>4,05</b>    | <b>5</b>       | <b>5,18</b>    | <b>5,82</b>    | <b>6,45</b>    | <b>5,91</b>    | <b>6,36</b>    | <b>3,95</b>    | <b>2,45</b>    | <b>4,77</b>    | <b><u>4,14</u></b> | <b>5,03</b>    | <b>5,95</b>    |

### 6.3.3 Дослідження фармако-технологічних показників при оптимізації кількостей допоміжних речовин у складі порошку для орального розчину «Цитрік»

На наступному етапі дослідження вивчали кількості відібраних ДР. Для регуляції рН середовища додатково в план експерименту введено натрію цитрат. З метою вибору оптимального вмісту титану діоксиду також досліджували його кількості. Перелік факторів та їх рівнів при дослідженні кількісних характеристик ДР у складі порошку «Цитрік» наведено у таблиці 6.22.

Таблиця 6.22

#### Фактори та їх рівні при дослідженні кількісних характеристик ДР у складі порошку «Цитрік»

| Позначення фактору | Фактор                                  | Рівень фактору |                 |                |
|--------------------|-----------------------------------------|----------------|-----------------|----------------|
|                    |                                         | Нижній<br>«-»  | Основний<br>«0» | Верхній<br>«+» |
| x <sub>1</sub>     | Кількість кальцію фосфату, г            | 0,0820         | 0,7000          | 1,3180         |
| x <sub>2</sub>     | Кількість кислоти лимонної безводної, г | 0,6500         | 0,9360          | 1,2220         |
| x <sub>3</sub>     | Кількість кислоти яблучної, г           | 0,0500         | 0,0900          | 0,1300         |
| x <sub>4</sub>     | Кількість натрію цитрату, г             | 0              | 0,0605          | 0,1210         |
| x <sub>5</sub>     | Кількість куркуміну, г                  | 0,0213         | 0,0383          | 0,0400         |
| x <sub>6</sub>     | Кількість ароматизатору лимон-лайм, г   | 0,1915         | 0,2000          | 0,2085         |
| x <sub>7</sub>     | Кількість титану діоксиду, г            | 0,0014         | 0,0032          | 0,0050         |

З використанням методу випадкового балансу складали план дослідження (табл. 6.23). Середню масу 22,13 г регулювали кількістю цукрової пудри. Досліджували технологічні властивості порошкових мас та фізичні характеристики розчину з порошку в 200 мл води очищеної. Результати випробувань наведено в табл. 6.23.

Експериментальні дослідження фармако-технологічних показників якості порошку «Цитрік» проводилися у відповідності до фармакопейних методів, зокрема: втрату в масі при висушуванні, насипну густину, густину після усадки, текучість, кут відкосу і рН розчину. Досліджували технологічні властивості порошкових мас та фізичні характеристики розчину з порошку в 200 мл води очищеної.

Таблиця 6.23

**Матриця планування експерименту і результати дослідження порошку «Цитрік»**

| серія | x <sub>1</sub> | x <sub>2</sub> | x <sub>3</sub> | x <sub>4</sub> | x <sub>5</sub> | x <sub>6</sub> | x <sub>7</sub> | y <sub>1</sub> | y <sub>2</sub> | y <sub>3</sub> | y <sub>4</sub> | y <sub>5</sub> | y <sub>6</sub> | y <sub>7</sub> | y <sub>8</sub> | y <sub>9</sub> | y <sub>10</sub> | y <sub>11</sub> |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 1     | -              | -              | -              | +              | +              | +              | -              | 5              | 0,6086         | 0,8844         | 31,18          | 56,8           | 48,3           | 0,30           | 5              | 5              | 4               | 3,05            |
| 2     | -              | +              | -              | +              | -              | +              | -              | 4              | 0,6403         | 0,8658         | 26,05          | 44,9           | 47,5           | 0,31           | 5              | 4              | 5               | 2,78            |
| 3     | +              | -              | -              | -              | -              | -              | +              | 5              | 0,7403         | 1,0193         | 27,37          | 52,7           | 41,0           | 0,32           | 4              | 4              | 3               | 4,01            |
| 4     | +              | +              | -              | -              | +              | -              | +              | 5              | 0,7393         | 1,0071         | 26,59          | 50,1           | 40,5           | 0,46           | 4              | 4              | 5               | 3,74            |
| 5     | -              | -              | +              | +              | -              | -              | +              | 4              | 0,6502         | 0,8824         | 26,31          | 17,5           | 46,9           | 0,37           | 5              | 4              | 4               | 3,10            |
| 6     | -              | +              | +              | -              | +              | +              | -              | 5              | 0,6187         | 0,8517         | 27,36          | 18,4           | 46,6           | 0,46           | 5              | 5              | 5               | 2,58            |
| 7     | +              | -              | +              | +              | +              | -              | -              | 5              | 0,7246         | 1,0016         | 27,66          | 69,1           | 41,7           | 0,46           | 4              | 4              | 3               | 3,98            |
| 8     | +              | +              | +              | -              | -              | +              | +              | 4              | 0,7444         | 1,0066         | 26,05          | 66,6           | 41,4           | 0,39           | 4              | 5              | 3               | 3,70            |
| 9     | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 5              | 0,6944         | 0,9742         | 28,72          | 62,6           | 43,6           | 0,50           | 4              | 4              | 5               | 3,60            |
| 10    | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 5              | 0,7075         | 0,9988         | 29,16          | 57,6           | 45,2           | 0,42           | 4              | 4              | 4               | 3,60            |

Примітки: y<sub>1</sub> – зовнішній вигляд маси, бали; y<sub>2</sub> – насипна густина, г/мл; y<sub>3</sub> – густина після усадки, г/мл; y<sub>4</sub> – індекс Карра, %; y<sub>5</sub> – текучість, с/100 г; y<sub>6</sub> – кут відкосу, °; y<sub>7</sub> – втрата в масі при висушуванні, %; y<sub>8</sub> – зовнішній вигляд розчину, бали; y<sub>9</sub> – запах розчину, бали; y<sub>10</sub> – смак розчину, бали; y<sub>11</sub> – рН розчину.

Вплив кількісних факторів на зовнішній вигляд маси (y<sub>1</sub>) зображено на рисунку 6.17.

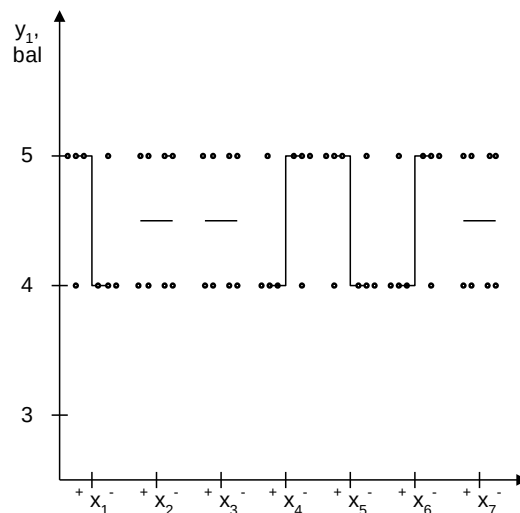


Рис. 6.17 Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на зовнішній вигляд порошку «Цитрік»

Аналіз рисунку показав, що найсуттєвіше на зовнішній вигляд маси впливають кількості кальцію фосфату, натрію цитрату, куркуміну й ароматизатора лимон-лайм. При збільшенні вмісту кальцію фосфату, куркуміну та вивченні на нижньому рівні факторів x<sub>4</sub>, x<sub>6</sub> суттєво підвищується інтенсивність забарвлення і зовнішній вигляд порошку. Інші фактори мають несуттєвий вплив на цей показник.

Вплив кількісних факторів на насипну густину ( $y_2$ ) і густину після усадки ( $y_3$ ) наведено на рис. 6.18.

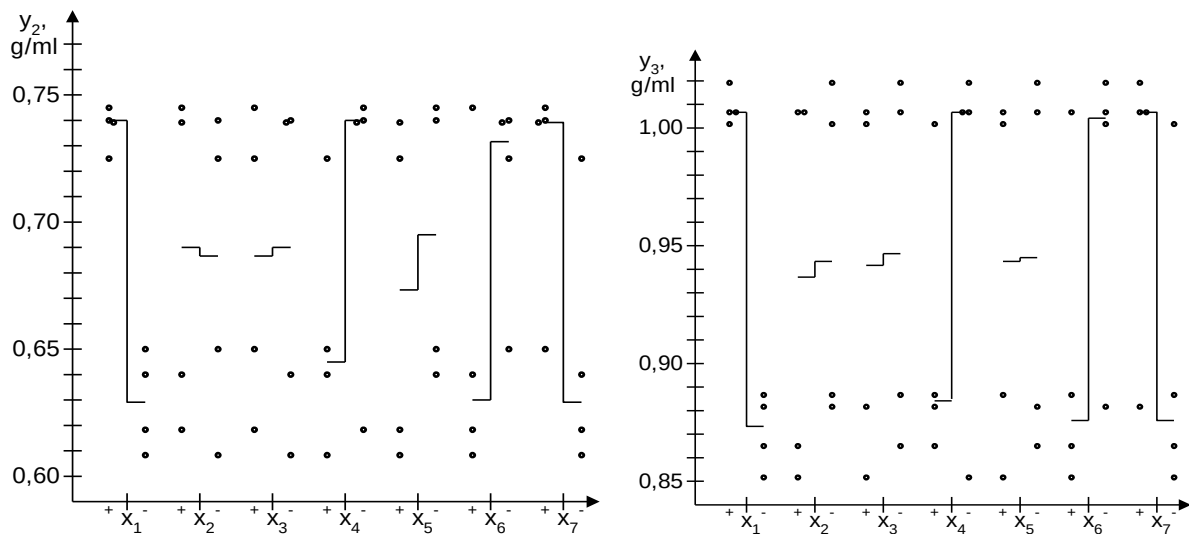


Рис. 6.18 Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на насипну густину і густину після усадки порошку «Цитрік»

З діаграм видно, що значущими факторами є  $x_1$ ,  $x_4$ ,  $x_6$ ,  $x_7$ . Збільшення кількостей кальцію фосфату і титану діоксиду, а також зменшення вмісту натрію цитрату й ароматизатора лимон-лайм супроводжується покращенням досліджуваних показників.

Аналіз діаграми розсіювання індексу Карра ( $y_4$ ) показав, що на результати дослідження найбільше впливають фактори  $x_2$ ,  $x_7$  та  $x_5$ . При збільшенні вмісту лимонної кислоти безводної і титану діоксиду сипучість порошкової маси покращується. Введення більшої кількості куркуміну супроводжується збільшенням індексу Карра, що свідчить про погіршення сипучості маси і може бути причиною погіршення засипки на стадії упаковки.

Ілюстрація впливу кількісних факторів на текучість ( $y_5$ ) наведена на рисунку 6.19.

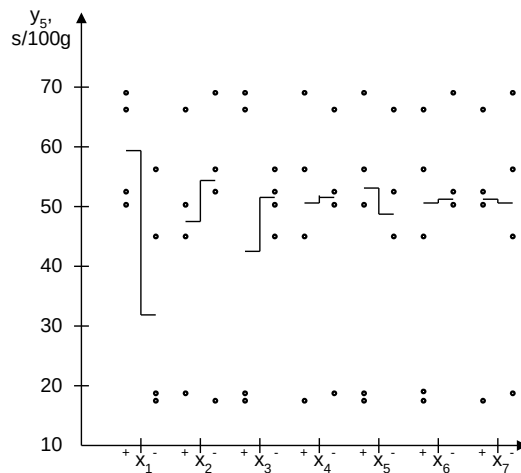


Рис. 6.19 Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на текучість порошку «Цитрік»

Аналіз діаграми розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на текучість показав, що експериментальні значення найсуттєвіше залежать від вмісту кальцію фосфату ( $x_1$ ). Збільшення його кількості супроводжується погіршенням текучості. Цей показник дещо покращується при введенні більшої кількості яблучної кислоти ( $x_3$ ) за рахунок кристалічної будови її частинок.

Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на кут відкосу ( $y_6$ ) відображена на рис. 6.20.

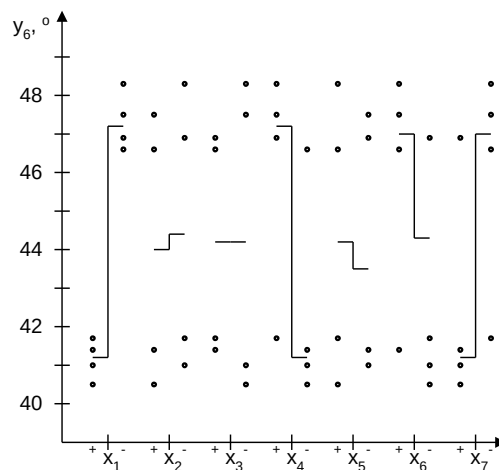


Рис. 6.20 Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на кут відкосу

При оцінці впливу кількісних факторів на кут відкосу за допомогою діаграми розсіювання відмічено, що фактори  $x_1$ ,  $x_4$ ,  $x_7$  є найбільш значущими. При цьому при збільшенні вмісту кальцію фосфату і титану діоксиду кут відкосу зменшується.

Проте при введення більшої кількості натрію цитрату відмічаються протилежні зміни.

Втрата в масі при висушуванні є важливим показником якості, особливо в процесі зберігання порошку «Цитрік». Високий вміст вологи може спричинити злежування порошків і погіршувати їх характеристики. Вплив кількісних факторів на втрату в масі при висушуванні ( $y_7$ ) наведено на рис. 6.21.

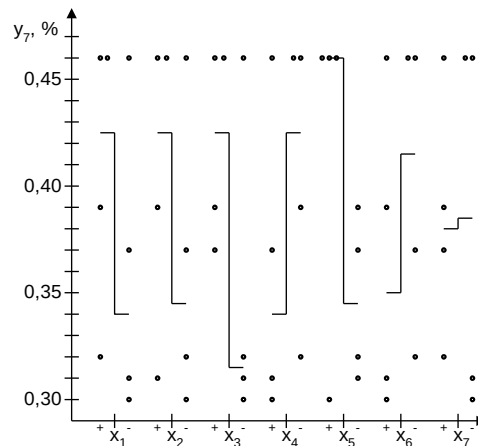


Рис. 6.21 Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на втрату в масі при висушуванні порошку «Цитрік»

З діаграми видно, що найбільший вплив на показники втрати в масі при висушуванні проявляють фактори  $x_5$  та  $x_3$ . Найнижчі значення цього показника спостерігали при додаванні куркуміну ( $x_5$ ) в менших кількостях. Введення яблучної кислоти ( $x_3$ ) на нижньому досліджуваному рівні також суттєво знижує вміст вологи у порошок. Зменшення кількостей кальцію фосфату ( $x_1$ ) і лимонної кислоти безводної ( $x_2$ ) приводить до покращення досліджуваного показника. Проте збільшення вмісту натрію цитрату ( $x_4$ ) і ароматизатора лимон-лайм ( $x_6$ ) супроводжується зменшенням втрати в масі при висушуванні.

Важливими показниками порошку для приготування орального розчину є також органолептичні характеристики розчину. З метою їх кількісної оцінки вміст 1 пакету саше розчиняли у 200 мл води очищеної та аналізували отриманий розчин за зовнішнім виглядом, запахом, смаком і рН. Зовнішній вигляд отриманих розчинів показано на рисунку 6.22.



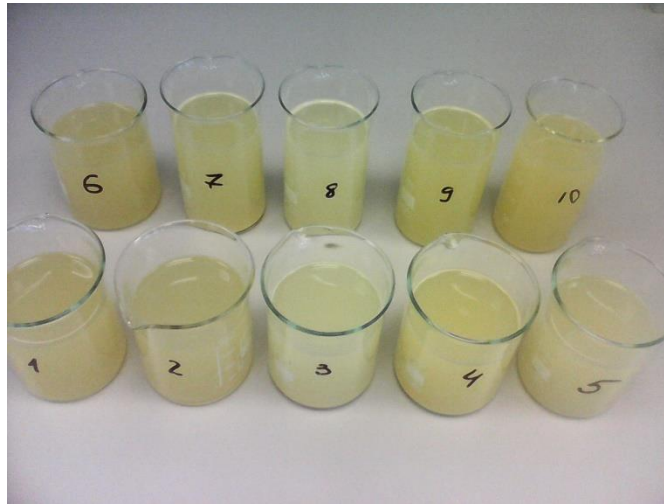


Рис. 6.22 Зовнішній вигляд розчинів при вивченні кількісних факторів порошку «Цитрік»

З рисунку видно, що розчини відрізнялися за інтенсивністю забарвлення і прозорістю. Вплив кількісних факторів на зовнішній вигляд розчину ( $y_8$ ) наведено на рис. 6.23.

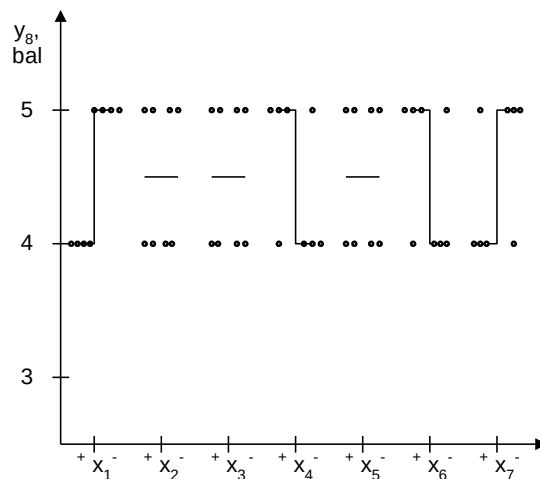


Рис. 6.23 Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на зовнішній вигляд розчину

На основі діаграми розсіювання зовнішній вигляд розчину встановлено визначальний вплив факторів  $x_1$ ,  $x_4$ ,  $x_6$ ,  $x_7$ . При збільшенні кількостей натрію цитрату і ароматизатора лимон-лайм отримували прозорий розчин з інтенсивним забарвленням. Введення більшого вмісту кальцію фосфату і титату діоксиду спричиняє мутність розчину.

Вплив кількісних факторів на запах розчину ( $y_9$ ) зображено на рисунку 6.24.

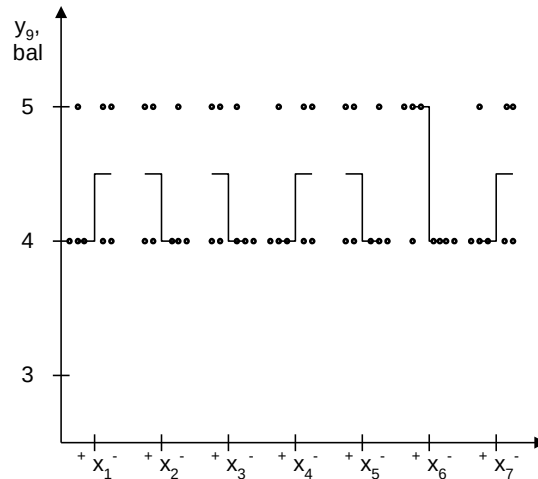


Рис. 6.24 Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на запах розчину

Цілком очевидним є значущість кількості ароматизатора лимон-лайм на запах розчину, причому при збільшенні його вмісту результати покращуються. Відмічається також незначний вплив інших факторів на запах розчину.

Вплив кількісних факторів на смак розчину ( $y_{10}$ ) наведено на рис. 6.25.

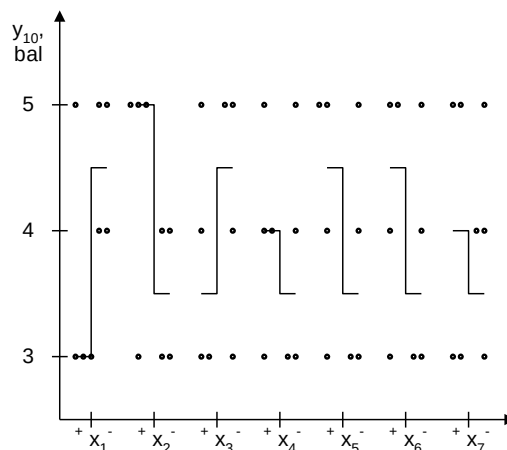


Рис. 6.25 Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на смак розчину

Аналіз діаграми розсіювання смаку розчину показав, що найбільш значущими є фактори  $x_1$  та  $x_2$ . При збільшенні кількості лимонної кислоти безводної відчувається кислуватий приємний смак, а збільшення вмісту кальцію фосфату навпаки погіршує смак розчину. Додавання більшої кількості кислоти яблучної також викликає неприємні смакові відчуття. Збільшення кількостей куркуміну і ароматизатора лимон-лайм додає кислуватий смак і це дозволяє покращити досліджуваний показник.



На основі сумарних значень узагальнених результатів вибрано рівні досліджуваних факторів: нижній для факторів  $x_1$ ,  $x_3$ , верхній для  $x_2$ ,  $x_4$ ,  $x_6$ , основний для  $x_5$ ,  $x_7$ . Це дозволило встановити оптимальний склад порошку для орального розчину «Цитрік» (табл. 6.25).

Таблиця 6.25

**Оптимальний склад порошку для орального розчину «Цитрік» на 1 пакетик саше**

| Назва інгредієнту        | Кількість, г | Кількість, % |
|--------------------------|--------------|--------------|
| Парацетамол              | 0,3250       | 1,47         |
| Аскорбінова кислота      | 0,0500       | 0,23         |
| Фенілефрину гідрохлорид  | 0,0100       | 0,05         |
| Феніраміну малеат        | 0,0200       | 0,09         |
| Кальцію фосфат           | 0,0820       | 0,37         |
| Натрію цитрат            | 0,1210       | 0,55         |
| Лимонна кислота безводна | 1,2220       | 5,52         |
| Яблучна кислота          | 0,0500       | 0,23         |
| Куркумін                 | 0,0383       | 0,17         |
| Ароматизатор лимон-лайм  | 0,2085       | 0,94         |
| Титану діоксид           | 0,0032       | 0,01         |
| Цукрова пудра            | 20,0000      | 90,38        |
| Всього                   | 22,1300      | 100,00       |

#### 6.3.4 Оптимізація технології порошку для орального розчину «Цитрік»

Запропонований склад суміші порошоків мав наступні характеристики: насипна густина 0,59 г/мл, густина після ущільнення 0,75 г/мл, індекс Карра 21,0 %, текучість 4,3 г/с, кут відкосу 41,3 °. Погана сипучість порошку може викликати проблеми в роботі машини під час упаковки та неоднорідність дозування в пакетики саше. Тому для поліпшення властивостей порошку вивчали послідовність введення інгредієнтів та підбирали оптимальну технологію. Сучасним вирішенням технологічного завдання є компактування [128-134].

Алгоритм 9 досліджуваних технологій показаний в таблиці 6.26. Схеми введення інгредієнтів відрізнялися набором компонентів для змішування та компактування і складалися з різної кількості стадій (від 2 до 9).

План експерименту, результати дослідження фармако-технологічних і аналітичних показників порошку «Цитрік», наведені в таблиці 6.27.

Таблиця 6.26

## Досліджувані технології порошку «Цитрік»

| Фактор                          | Рівень фактора                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| А – схема введення інгредієнтів | а <sub>1</sub> – компактування суміші 1: Парацетамол + Фенілефрину г/хл + Феніраміну maleat + Аскорбінова кислота + Цукрова пудра, компактування суміші 2: Натрію цитрат + Кислота яблучна + Кислота лимонна + Кальцію фосфат + Куркумін + Титану діоксид + Ароматизатор лимон + Цукрова пудра, компактування цукрової пудри і їх змішування         |
|                                 | а <sub>2</sub> – компактування суміші 1: Парацетамол + Кальцію фосфат + Куркумін + Титану діоксид + Ароматизатор лимон + Цукрова пудра, компактування цукрової пудри і їх змішування з сумішшю 2: Фенілефрину г/хл + Феніраміну maleat + Аскорбінова кислота + Натрію цитрат + Кислота яблучна + Кислота лимонна                                     |
|                                 | а <sub>3</sub> – компактування суміші: Фенілефрину г/хл + Феніраміну maleat + Аскорбінова кислота + Парацетамол + Натрію цитрат + Кислота яблучна + Кислота лимонна безводна + Кальцію фосфат + Куркумін + Титану діоксид + Ароматизатор лимон + Цукрова пудра                                                                                       |
|                                 | а <sub>4</sub> – компактування суміші 1: Парацетамол + Натрію цитрат + Кислота яблучна + Кислота лимонна + Кальцію фосфат + Куркумін + Титану діоксид + Ароматизатор лимон + Цукрова пудра і змішування з сумішшю 2: Фенілефрину г/хл + Феніраміну maleat + Аскорбінова кислота + Цукрова пудра                                                      |
|                                 | а <sub>5</sub> – компактування суміші 1: Фенілефрину г/хл + Феніраміну maleat + Аскорбінова кислота + Цукрова пудра + Парацетамол і суміші 2: Натрію цитрат + Кислота яблучна + Кислота лимонна + Кальцію фосфат + Куркумін + Титану діоксид + Ароматизатор лимон + Цукрова пудра, змішування їх з цукровою пудрою                                   |
|                                 | а <sub>6</sub> – компактування суміші 1: Парацетамол + Цукрова пудра, суміші 2: Фенілефрину г/хл + Цукрова пудра, суміші 3: Феніраміну maleat + Цукрова пудра, суміші 4: Натрію цитрат + Кислота яблучна + Кислота лимонна + Кальцію фосфат + Цукрова пудра + Куркумін + Титану діоксид + Ароматизатор лимон і змішування їх з Аскорбіновою кислотою |
|                                 | а <sub>7</sub> – отримання суміші 1: Парацетамол + Цукрова пудра, суміші 2: Фенілефрину г/хл + Феніраміну maleat + Куркумін + Титану діоксид + Цукрова пудра, змішування їх з Кальцію фосфатом і Ароматизатором лимонним, компактування і змішування з сумішшю 3: Аскорбінова кислота + Натрію цитрат + Кислота яблучна + Кислота лимонна            |
|                                 | а <sub>8</sub> – компактування суміші 1: Парацетамол + Куркумін + Титану діоксид + Цукрова пудра + Ароматизатор лимон і суміші 2: Фенілефрину г/хл + Феніраміну maleat + Цукрова пудра + Кальцію фосфат, змішування їх з сумішшю 3: Аскорбінова кислота + Натрію цитрат + Кислота яблучна + Кислота лимонна                                          |
|                                 | а <sub>9</sub> – компактування суміші 1: Парацетамол + Куркумін + Титану діоксид + Цукрова пудра + Кальцію фосфат + Ароматизатор лимон, змішування з сумішшю 2: Фенілефрину г/хл + Феніраміну maleat + Цукрова пудра і сумішшю 3: Аскорбінова кислота + Натрію цитрат + Кислота яблучна + Кислота лимонна                                            |

Таблиця 6.27

## План експерименту і результати дослідження параметрами якості «Цитрік»

| A              | y <sub>1</sub> | y <sub>1</sub> ' | y <sub>2</sub> | y <sub>2</sub> ' | y <sub>3</sub> | y <sub>3</sub> ' | y <sub>4</sub> | y <sub>4</sub> ' | y <sub>5</sub> | y <sub>5</sub> ' | y <sub>6</sub> | y <sub>6</sub> ' | y <sub>7</sub> | y <sub>7</sub> ' | y <sub>8</sub> | y <sub>8</sub> ' | y <sub>9</sub> | y <sub>9</sub> ' | y <sub>10</sub> | y <sub>10</sub> ' | y <sub>11</sub> | y <sub>11</sub> ' | y <sub>12</sub> | y <sub>12</sub> ' | y <sub>13</sub> | y <sub>13</sub> ' |
|----------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| a <sub>1</sub> | 0,8225         | 0,8201           | 1,0204         | 1,0196           | 19,39          | 19,57            | 5,3            | 5,5              | 38,2           | 37,9             | 97,35          | 101,54           | 3,02           | 4,16             | 99,28          | 103,18           | 2,50           | 3,85             | 93,35           | 109,63            | 9,34            | 6,53              | 96,00           | 103,51            | 5,64            | 7,41              |
| a <sub>2</sub> | 0,7702         | 0,7712           | 1,0197         | 1,0203           | 24,47          | 24,41            | 6,3            | 5,9              | 39,3           | 40,0             | 102,81         | 98,76            | 2,12           | 3,48             | 103,47         | 96,85            | 3,40           | 4,12             | 74,55           | 121,04            | 8,59            | 9,25              | 105,30          | 103,84            | 13,74           | 18,29             |
| a <sub>3</sub> | 0,7833         | 0,7859           | 1,0195         | 1,0205           | 23,17          | 22,99            | 5,5            | 5,7              | 39,4           | 38,6             | 97,02          | 103,63           | 11,08          | 13,21            | 104,80         | 96,74            | 2,20           | 3,72             | 98,47           | 103,45            | 6,93            | 8,31              | 96,20           | 104,9             | 6,28            | 7,27              |
| a <sub>4</sub> | 0,7828         | 0,7745           | 0,9823         | 0,9761           | 20,31          | 20,65            | 4,8            | 5,6              | 41,3           | 39,2             | 102,88         | 101,49           | 1,49           | 2,84             | 100,94         | 100,55           | 2,20           | 1,60             | 102,62          | 99,26             | 5,33            | 3,63              | 102,80          | 103,1             | 3,62            | 3,63              |
| a <sub>5</sub> | 0,7882         | 0,7874           | 1,0197         | 1,0183           | 22,70          | 22,68            | 6,1            | 5,9              | 40,9           | 40,3             | 96,49          | 104,93           | 22,07          | 26,58            | 104,43         | 97,16            | 1,10           | 2,47             | 97,51           | 104,81            | 8,28            | 7,63              | 97,60           | 102,76            | 15,63           | 18,47             |
| a <sub>6</sub> | 0,7809         | 0,7817           | 1,0517         | 1,0530           | 25,75          | 25,76            | 6,3            | 6,0              | 38,7           | 39,2             | 94,10          | 97,26            | 4,43           | 3,37             | 106,12         | 99,63            | 2,00           | 3,41             | 110,98          | 105,79            | 3,77            | 4,12              | 99,80           | 104,42            | 3,59            | 4,15              |
| a <sub>7</sub> | 0,8055         | 0,8043           | 1,0170         | 1,0142           | 20,80          | 20,70            | 7,2            | 6,9              | 37,2           | 38,5             | 100,63         | 103,97           | 1,42           | 2,14             | 101,36         | 103,61           | 2,50           | 3,18             | 100,94          | 103,41            | 4,23            | 2,61              | 101,50          | 104,69            | 1,86            | 3,02              |
| a <sub>8</sub> | 0,7792         | 0,7818           | 1,0169         | 1,0149           | 23,37          | 22,97            | 6,8            | 6,5              | 38,7           | 39,4             | 100,80         | 104,59           | 1,79           | 2,81             | 101,70         | 102,93           | 2,20           | 2,16             | 101,21          | 104,53            | 4,48            | 3,04              | 101,50          | 103,15            | 1,43            | 2,45              |
| a <sub>9</sub> | 0,8173         | 0,8151           | 1,0801         | 1,0771           | 24,33          | 24,32            | 5,2            | 4,9              | 38,4           | 39,7             | 100,47         | 102,38           | 2,47           | 1,65             | 102,60         | 97,37            | 2,80           | 3,98             | 100,40          | 103,18            | 4,23            | 2,31              | 103,00          | 99,06             | 4,03            | 4,62              |

Примітки: y<sub>1</sub>, y<sub>1</sub>' – насипна густина першої і другої серії відповідно, г/мл; y<sub>2</sub>, y<sub>2</sub>' – густина після ущільнення першої і другої серії відповідно, г/мл; y<sub>3</sub>, y<sub>3</sub>' – індекс Карра першої і другої серії відповідно, %; y<sub>4</sub>, y<sub>4</sub>' – текучість першої і другої серії відповідно, г/с; y<sub>5</sub>, y<sub>5</sub>' – кут відкосу першої і другої серії відповідно, °; y<sub>6</sub>, y<sub>6</sub>' – кількість парацетамолу першої і другої серії відповідно, %; y<sub>7</sub>, y<sub>7</sub>' – однорідність вмісту парацетамолу першої і другої серії відповідно, %; y<sub>8</sub>, y<sub>8</sub>' – кількість аскорбінової кислоти першої і другої серії відповідно, %; y<sub>9</sub>, y<sub>9</sub>' – однорідність вмісту аскорбінової кислоти першої і другої серії відповідно, %; y<sub>10</sub>, y<sub>10</sub>' – кількість фенілефрину гідрохлориду першої і другої серії відповідно, %; y<sub>11</sub>, y<sub>11</sub>' – однорідність вмісту фенілефрину гідрохлориду першої і другої серії відповідно, %; y<sub>12</sub>, y<sub>12</sub>' – кількість феніраміну малеату першої і другої серії відповідно, %; y<sub>13</sub>, y<sub>13</sub>' – однорідність вмісту феніраміну малеату першої і другої серії відповідно, %.

Результати дисперсійного аналізу даних дослідження технологій порошку для орального розчину «Цитрік» показано в додатку К.2. Отримані дані показують відхилення фармако-технологічних показників у межах похибки вимірювання та не залежать від використаної технології. За результатами аналізу кількісного вмісту АФІ та однорідності дозованих одиниць встановлено, що технологія а<sub>9</sub> відповідає фармакопейним вимогам, тому такий спосіб введення інгредієнтів вибрано як оптимальний [345].

За цією технологією реалізовано 3 серії в промислових умовах. Порошок упаковано в пакетики саше з фольгоплену висотою 11 см шириною 6 см (рис. 6.27) і закладено на стабільність. Результати дослідження стабільності наведено в розділі 7.4.



Рис. 6.27 Зовнішній вигляд препарату «Цитрік»

## Висновки до розділу 6

1. Вивченні технологічних властивостей Sorb-Cel® для створення шипучих таблеток. Проведено порівняльну оцінку фармако-технологічних властивостей Sorb-Cel® на прикладі таблеток АСК. Результати дослідження підтверджують, що Sorb-Cel E не придатний для виготовлення шипучих таблеток за показниками сили виштовхування та часу розпадання.

2. Запропоновано оптимальний склад та технологію шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти. За допомогою методів математичного планування експерименту вивчено вплив природи та кількостей ДР на фармако-

технологічні та органолептичні характеристики порошкових мас, шипучих таблеток і отриманого розчину. Для розділення компонентів науково обґрунтовано використовувати комбінований метод введення: отримання окремо гранул з кислотної та лужної фракцій. Показана залежність розміру та форми таблеток, а також зусилля пресування на показники якості ЛФ.

3. Розроблено цільовий профіль генеричного комбінованого порошку «Цитрік». Досліджено вплив природи ДР на фармако-технологічні властивості порошку для орального розчину «Цитрік». Відібрано ДР для оптимального складу порошку «Цитрік». Відмічено суттєвий вплив рН розчину на розчинність досліджуваного порошку. Вивчено вплив кількостей ДР на фармако-технологічні властивості порошку. Запропоновано оптимальну технологію порошку, що включає параметри компактування та послідовність введення компонентів.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Изучения фармако-технологических свойств продуктов Sorb-Cel® для создания шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация.* 2015; 22 (219), вып. 32: 191-9 (Особистий внесок – запропоновано новий спосіб отримання шипучих таблеток, проведено експериментальні дослідження, підготовлено статтю до друку).

2. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Юрьєва ОМ. Використання компактування при виробництві таблеток. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2016;2(21):118-27 (Особистий внесок – пошук інформації, опрацювання даних, написання основної частини статті).

3. Тригубчак ОВ. Оптимізація складу шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти. *East European Science Journal.* 2018;9(37),3:34-41 (Особистий внесок – планування і проведення експериментальних досліджень, підготовка матеріалів до друку).



4. Tryhubchak O, Gureyeva S, Yuryeva O. Study of excipients quantities influence in the composition of the powder in sachet packages. *ScienceRise. Фармацевтичні науки*. 2018; 1 (11): 31-5 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, написання статті і подача до друку).

5. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Гурєєва СМ. Дослідження впливу природи допоміжних речовин на показники якості шипучих таблеток кислоти ацетилсаліцилової, парацетамолу і кислоти аскорбінової. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018; Т. 11, 1(26): 64-8 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, підготовка і подача статті до друку).

6. Тригубчак ОВ. Вивчення впливу кількостей допоміжних речовин на фармако-технологічні показники шипучих таблеток. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018; 1(57): 88-94 (Особистий внесок – планування та реалізація експериментальних досліджень, побудова графіків, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).

7. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Гурєєва СМ. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні та органолептичні характеристики шипучих таблеток кислоти ацетилсаліцилової, парацетамолу і кислоти аскорбінової. *Фармацевтичний часопис*. 2018;4(48):19-26 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).

Матеріали даного розділу опубліковані в статті [343] та матеріалах конференцій [331, 332, 334, 345].

## Розділ 7

## НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ

7.1 Фізико-хімічні випробування порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині і таблеток «Комбідерм»

7.1.1 Визначення макро-, мікроелементів та амінокислот у порошках кріоліофілізованої ксенодерми свині

Враховуючи компонентний склад шкіри, з метою встановлення біологічної цінності порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 і 2 шарів дослідили їх якісний склад та кількісний вміст макро-, мікроелементів та амінокислот [346].

Відпрацьована методика вивчення макро- та мікроелементного складу порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині методом атомно-абсорбційної спектроскопії наведена в додатку Л.1. Результати вивчення елементного складу порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 і 2 шарів показано у таблиці 7.1.

*Таблиця 7.1*

### Результати вивчення елементного складу порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині

| Досліджуваний елемент | Вміст елементів у порошку кріоліофілізованої шкіри свині, мг/кг |                 |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------|
|                       | 1 шар                                                           | 2 шар           |
| Калій (K)             | 245,00 ± 4,41                                                   | 252,00 ± 4,54   |
| Кальцій (Ca)          | 3320,00 ± 66,42                                                 | 2780,00 ± 55,62 |
| Магній (Mg)           | 150,00 ± 2,63                                                   | 120,00 ± 2,10   |
| Залізо (Fe)           | 530,00 ± 9,65                                                   | 670,00 ± 9,95   |
| Цинк (Zn)             | 82,00 ± 1,28                                                    | 98,00 ± 1,43    |
| Мідь (Cu)             | 5,00 ± 0,11                                                     | 15,00 ± 0,33    |
| Хром (Cr)             | 33,00 ± 0,63                                                    | 27,00 ± 0,51    |
| Нікель (Ni)           | 14,00 ± 0,25                                                    | 16,00 ± 0,29    |
| Кадмій (Cd)           | 0,11 ± 0,002                                                    | 0,09 ± 0,001    |
| Свинець (Pb)          | 115,00 ± 1,78                                                   | 105,00 ± 1,63   |
| Барій (Ba)            | 3,60 ± 0,06                                                     | 3,20 ± 0,06     |
| Срібло (Ag)           | 4,05 ± 0,08                                                     | 3,95 ± 0,08     |
| Титан (Ti)            | 88,00 ± 1,76                                                    | 92,00 ± 1,93    |

В результаті проведених досліджень ідентифіковано та визначено кількісний вміст 13 елементів. При порівняльному аналізі елементного складу встановлено, що всі визначені елементи наявні в порошках кріоліофілізованої шкіри свині обох шарів, проте містяться в різних кількостях. Відмічено, що в порошок 1 шару переважають в кількісному співвідношенні Mg та Ca, а в 2 шарі міститься більша кількість Fe, Cu та Zn.

Дослідження якісного складу та кількісного вмісту амінокислот проводили у порошках кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 і 2 шарів методом ВЕРХ (додаток Л.1). Зразки відповідних хроматограм наведені на рисунках 7.1 та 7.2.

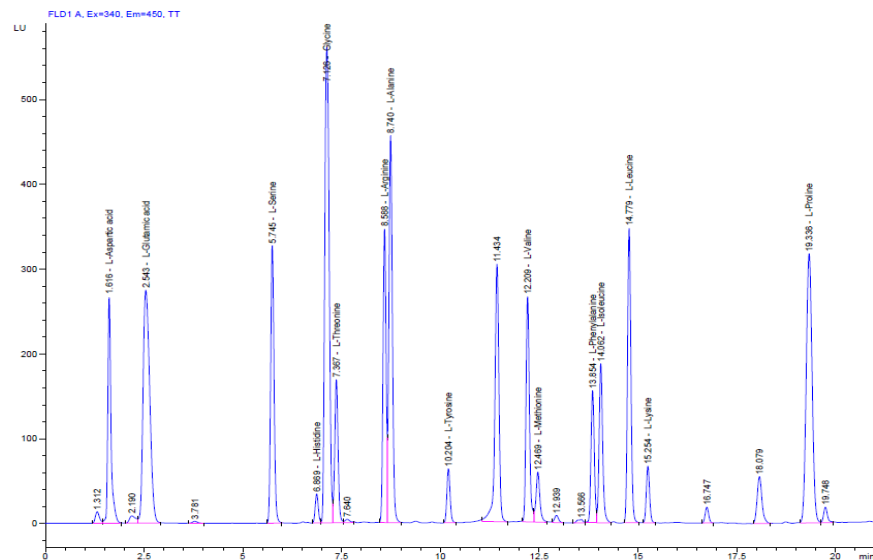


Рис. 7.1 ВЕРХ-хроматограма, отримана при визначенні амінокислот в порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару

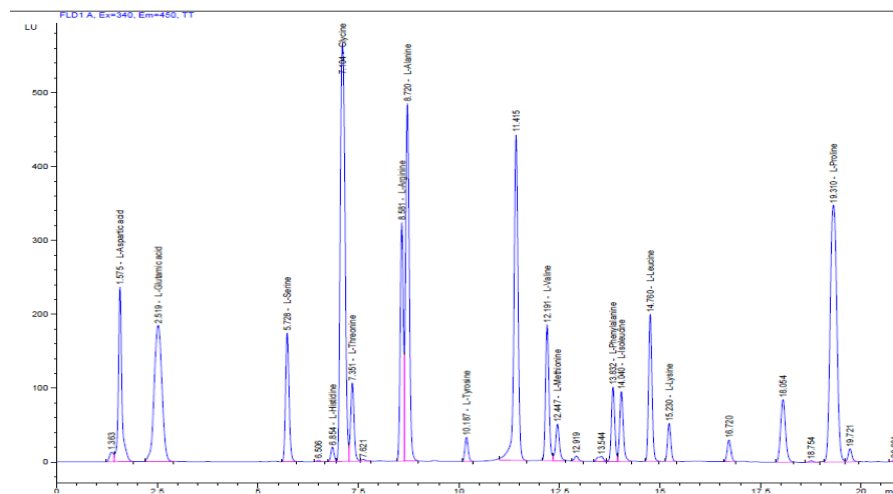


Рис. 7.2 ВЕРХ-хроматограма, отримана при визначенні амінокислот в порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині 2 шару

Результати кількісного визначення амінокислот в порошках кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 та 2 шарів наведені в таблиці 7.2.

Таблиця 7.2

**Результати визначення амінокислотного складу порошків  
кріоліофілізованої ксенодерми свині**

| Назва амінокислоти     | Кількість амінокислот в 1 шарі,<br>мкг/мг |           |      | Кількість амінокислот в 2 шарі,<br>мкг/мг |           |      |
|------------------------|-------------------------------------------|-----------|------|-------------------------------------------|-----------|------|
|                        | вільних                                   | зв'язаних | сума | вільних                                   | зв'язаних | сума |
| L-Аспарагінова кислота | 0,56                                      | 3,74      | 4,31 | 0,33                                      | 3,49      | 3,82 |
| L-Глутамінова кислота  | 1,08                                      | 8,09      | 9,17 | 1,89                                      | 4,77      | 6,67 |
| L-Серин                | 3,08                                      | 0,58      | 3,66 | 0,42                                      | 1,06      | 1,48 |
| L-Гістидин             | 0,00                                      | 0,86      | 0,86 | 0,30                                      | 0,17      | 0,47 |
| Гліцин                 | 1,90                                      | 3,02      | 4,92 | 1,21                                      | 3,71      | 4,92 |
| L-Треонін              | 1,05                                      | 0,62      | 1,67 | 0,35                                      | 0,67      | 1,02 |
| L-Аргінін              | 2,18                                      | 2,19      | 4,37 | 0,46                                      | 3,29      | 3,75 |
| L-Аланін               | 1,56                                      | 2,03      | 3,59 | 0,88                                      | 2,86      | 3,74 |
| L-Тирозин              | 0,58                                      | 0,34      | 0,92 | 0,54                                      | 0,01      | 0,55 |
| L-Валін                | 0,54                                      | 1,70      | 2,24 | 0,42                                      | 1,00      | 1,43 |
| L-Метіонін             | 0,33                                      | 0,35      | 0,68 | 0,19                                      | 0,32      | 0,52 |
| L-Фенілаланін          | 0,39                                      | 1,54      | 1,93 | 0,24                                      | 0,94      | 1,18 |
| L-Ізолейцин            | 0,34                                      | 1,48      | 1,82 | 0,30                                      | 0,58      | 0,87 |
| L-Лейцин               | 0,49                                      | 2,91      | 3,39 | 0,29                                      | 1,52      | 1,80 |
| L-Лізін                | 0,45                                      | 2,23      | 2,68 | 0,34                                      | 1,61      | 1,95 |
| L-Пролін               | 0,61                                      | 3,37      | 3,98 | 0,64                                      | 3,89      | 4,52 |

В результаті проведених досліджень доведена наявність 16 амінокислот в порошках кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 і 2 шарів. У 2 шарі всі ідентифіковані амінокислоти перебувають як у вільному, так і в зв'язаному стані. В 1 шарі гістидин перебуває лише в зв'язаному стані, всі інші 15 амінокислот представлені в обох виглядах. З-поміж ідентифікованих амінокислот 9 є незамінними, що підтверджує високий метаболічний та окисно-відновний потенціал досліджуваних порошків, який сприяє покращенню та пришвидшенню регенераторних процесів в організмі людини.

За результатами проведеного аналізу можна зробити висновок про те, що порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару містить в більшій кількості глютамінову кислоту, гліцин, пролін, аспарагінову кислоту, аргінін та аланін. Серед

вільних амінокислот найбільше міститься серину та аргініну. З-поміж зв'язаних амінокислот переважає глютамінова кислота.

У 2 шарі за кількісним вмістом домінуючими є ті ж самі амінокислоти, проте в іншому співвідношенні (глютамінова кислота, гліцин, аргінін, аспарагінова кислота та пролін). У вільному стані за кількісним вмістом переважають глютамінова кислота, гліцин та аланін. Серед зв'язаних амінокислот домінує теж глютамінова кислота, у великій кількості накопичуються пролін, гліцин та аспарагінова кислота.

В результаті проведених досліджень визначено елементний та амінокислотний склад обох шарів порошку кріоліофілізованої ксеродерми свині. Визначено 5 домінуючих амінокислот (гліцин, пролін, аланін, аспарагінова та глютамінова кислоти), які переважають у кожному шарі, проте в різному кількісному співвідношенні [347].

#### 7.1.2 Оцінка показників якості розроблених таблеток «Комбідерм» і визначення їх стабільності

Згідно вимог ДФУ та доповнень до неї для контролю якості таблеток необхідно проводити їх випробовування за фармако-технологічними та фізико-хімічними показниками.

АФІ розроблених таблеток «Комбідерм» є кріоліофілізована ксенодерма свині. Ідентифікаційним та кількісним маркером було обрано наявність суми амінокислот у перерахунку на гліцин, зважаючи на його переважаючий вміст у розчині після гідролізу білків.

Ідентифікацію та кількісний вміст амінокислот у досліджуваному зразку спектрофотометричним методом. Результати кількісного визначення вмісту суми амінокислот у таблетках «Комбідерм» наведені в таблиці 7.4.

**Результати визначення вмісту суми амінокислот в таблетках «Комбідерм»**

| Маса наважки, г | Знайдено амінокислот в одній таблетці, мг | Метрологічні характеристики                                                                                                                                                                                           |
|-----------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,7036          | 17,25                                     | $\bar{x}_{сер} = 17,14$ мг<br>$S = 0,101$<br>$S^2 = 0,010$<br>$s_{\bar{x}} = 0,041$<br>$n = 6$<br>$v = 5$<br>$\Delta x = 0,26$<br>$\Delta \bar{x} = 0,11$<br>$\varepsilon = 1,51 \%$<br>$\bar{\varepsilon} = 0,62 \%$ |
| 0,7010          | 17,12                                     |                                                                                                                                                                                                                       |
| 0,7061          | 17,20                                     |                                                                                                                                                                                                                       |
| 0,7005          | 17,11                                     |                                                                                                                                                                                                                       |
| 0,7047          | 16,97                                     |                                                                                                                                                                                                                       |
| 0,7074          | 17,21                                     |                                                                                                                                                                                                                       |

Враховуючи отримані результати кількісного визначення амінокислот у розроблених таблетках, запропоновано встановити наступний кількісний критерій якості, а саме, вміст амінокислот в межах від 16,609 мг до 18,358 мг ( $17,484 \text{ мг} \pm 5 \%$ ) на одну таблетку.

Запропоновані методики включені до проектів «Методів контролю якості», які наведені в додатку Л.2.

Була проведена валідація методик «Ідентифікація» та «Кількісне визначення». Інформація про виконані валідаційні роботи наведена в додатку Л.3.

Для встановлення умов зберігання та терміну придатності таблетки «Комбідерм» упаковували в герметичні поліпропіленові банки [348] по 50 штук і зберігали при температурі  $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$  [349, 350]. Кожні 3 місяці на першому році і кожні 6 місяців на другому році вивчення стабільності проводили відбір проб та досліджували їх показники якості. Результати випробувань таблеток «Комбідерм» в процесі зберігання занесені у додаток Л.4.

Отримані дані дослідження таблеток «Комбідерм» вписуються у допустимі норми за всіма досліджуваними показниками якості на всіх контрольних етапах експерименту. Кількісний вміст коливається в межах похибки. Це підтверджує їх стабільність в процесі довготривалого зберігання.

Тому розроблені таблетки «Комбідерм» рекомендовано зберігати при температурі  $(5\pm 3)$  °C в щільно закупореній тарі. Запропонований термін придатності для них становить 2 роки.

## 7.2 Дослідження якості таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином

### 7.2.1 Встановлення відсутності взаємодії між компонентами в лікарській формі (на прикладі таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином)

При формуванні ЛФ, до складу яких входять одночасно АСК та АФІ з групи статинів, у багатьох випадках зустрічаються багато проблем, найбільш важливими з яких є низька біодоступність та хімічна деградація. Як відомо, АСК є АФІ зі слабкими кислими ознаками, тоді як більшість статинів є основними АФІ, що використовуються у їх сольових формах. Тому поєднання двох АФІ призводить до деградації статинів та зниження їхньої біодоступності. Крім того, ще однією проблемою є те, що АФІ з групи статинів чутливі до зовнішніх факторів, таких як вологість, легко розпадаються. Це створює серйозні перешкоди у формуванні стабільних фармацевтичних композицій та комбінацій. Зокрема, аторвастатин трансформується в лактон внаслідок реакції внутрішньомолекулярної етерифікації, яка відбувається між карбоною кислотою в її структурі та гідроксильними групами на  $\beta$  і  $\delta$ -вуглеводів цієї карбонової кислоти. Ці реакції відбуваються в кислих середовищах, і основні АФІ викликають реакцію, яку потрібно відвернути. Основними продуктами деградації (3R, 5S), що утворюються внаслідок розпаду статинів, є лактони та продукти окислення. Ця особливість знижує стійкість аторвастатину і, отже, скорочує термін його зберігання. Таким чином, ця проблема також повинна бути вирішена для того, щоб отримати продукти, які мають достатню стабільність і термін придатності при зберіганні в процесі приготування композицій, що містять АСК як слабку кислоту і аторвастатин, який може розкладатися в кислому середовищі [267, 270].

З метою встановлення відсутності взаємодії АФІ в розробленій нами ЛФ проводили вивчення таблеток АСК з аторвастатином в Інституті монокристалів,

м. Харків. Порошкове рентгендифракційне дослідження зразків кальцію аторвастатину (Bioson c.BS16009058, зразок **1**), таблеток АСК з аторвастатином c. 90917 (**2** та **3**) виконано на дифрактометрі «Siemens D500» (мідний анод,  $\lambda(\text{CuK}\alpha)=1.45184\text{\AA}$ , геометрія Брегга-Брентано ( $\theta$ - $2\theta$ ), графітовий монохроматор, точковий сцинтиляційний лічильник, сканування в інтервалі  $2^\circ \leq 2\theta \leq 60^\circ$ ,  $\Delta 2\theta=0.02^\circ$ , час накопичення 40 секунд у кожній точці). Для обробки одержаних дифрактограм використано програмне забезпечення дифрактометра та програми «PowderX» [351, 352], ITO [353], TREOR-90 [354] та «FullProf» [355, 356]. Дифрактограми показано на рис.7.4.

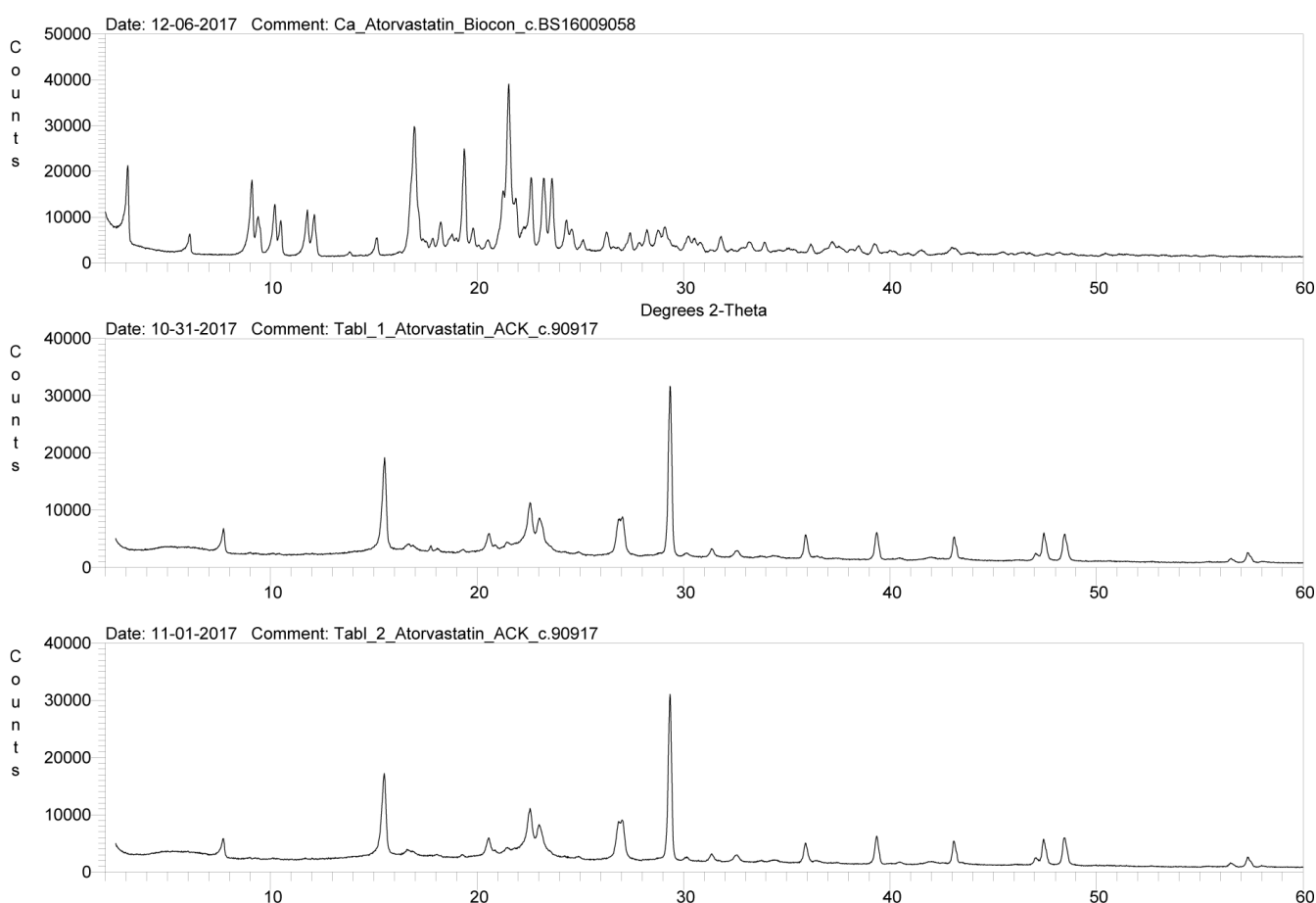


Рис.7.4 Рентгенограми зразків **1, 2, 3**

Аналіз дифрактограми зразка **1** за допомогою картотеки PDF-1, що входить до програмного забезпечення дифрактометра, а також даних Кембриджського банку структурних даних не дозволив ідентифікувати досліджену речовину, оскільки в цих базах відсутні дані по кальцію аторвастатину, лише в Кембриджському банку знайдено дані щодо сольвату кальцій аторвастатину з етиленгліколем. За виглядом дифрактограма зразка **1** подібна до наведеної в патенті США №5969156



рентгенограми Форми І кальцію аторвастатину, яка в цьому патенті вважається кристалічним тригідратом [354]. Проте слід зазначити, що дифрактограми, показані в цьому патенті, знято неналежним чином, оскільки малокутові лінії не зареєстровано.

Спроби виростити кристали речовини з різних розчинників виявилися безуспішними. Тому дану дифрактограму було проіндексовано за допомогою програм [353, 354] і знайдено, що найкращі показники індексування дає триклінна елементарна комірка з параметрами  $a=5.8857\text{\AA}$ ,  $b=9.6091\text{\AA}$ ,  $c=29.9049\text{\AA}$ ,  $\alpha=78.599^\circ$ ,  $\beta=87.877^\circ$ ,  $\gamma=83.804^\circ$  та об'ємом  $V=1648.05\text{\AA}^3$ . За попередньою оцінкою, комірка з таким об'ємом має містити одну формульну одиницю кальцію аторвастатину складу  $\text{C}_{70}\text{H}_{80}\text{CaF}_2\text{N}_4\text{O}_{14}$ .

Оскільки молекула аторвастатину містить хіральні атоми, структура не може бути центросиметричною, і тому найвірогіднішою просторовою групою симетрії для такої комірки має бути  $P1$ . Отримані параметри ґратки та просторову групу було використано для розрахунку дифрактограми за методом Ле-Бейля, котрий інкорпоровано до програми [355, 356]. Результати показано на рис. 7.5 (експериментальну дифрактограму показано точками, теоретичну – суцільною кривою, ряд вертикальних штрихів показує бреггівське положення ліній, а нижня суцільна крива показує різницю між спостереженою та розрахованою інтенсивністю в кожній точці дифрактограми). Відсутність непроіндексованих ліній свідчить, що досліджувана речовина є чистою та однофазною, а комірку визначено правильно. Середній розмір кристалітів у зразку складає 60 нм. На жаль, для розшифровки структури за методом Ле-Бейля дана речовина має забагато атомів у складі молекули (для успішної розшифровки кількість неводневих атомів у незалежній частині комірки не має перевищувати 30-40 за даних умов експерименту, тоді як насправді маємо 91), тому розшифровку провести не вдалося.

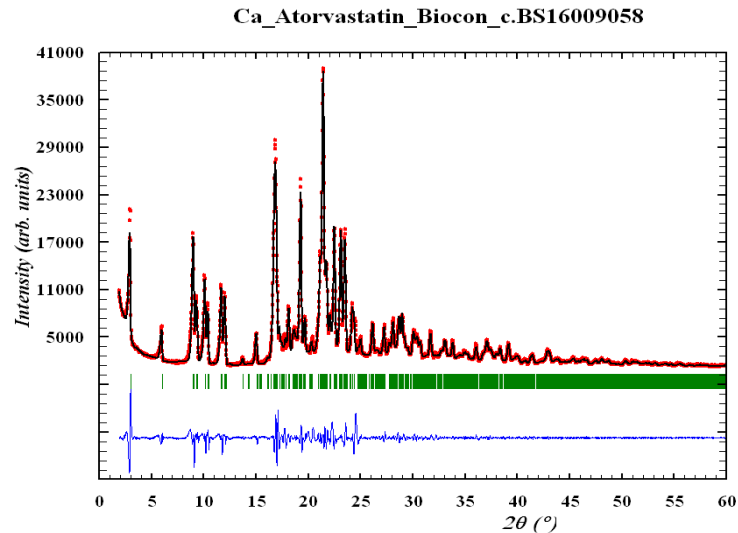


Рис. 7.5 Результати розрахунку дифрактограми зразка **1** за методом Ле-Бейля

Розраховану за методом Ле-Бейля дифрактограму зразка **1** було використано для виготовлення стандартної картки з метою проведення якісного фазового аналізу дифрактограм таблеток **2** і **3**. Вихідні дані цієї картки приведено в додатку М.1. Фазовий аналіз, проведений з їх використанням, показав, що найяскравішими лініями на дифрактограмах зразків **2** і **3** є лінії кальциту та АСК (рис.7.6, 7.7). Лінії аторвастатину кальцію є слабкими, що узгоджується з рецептурою, але їх положення відповідає чистій субстанції, тобто при виготовленні таблеток ця субстанція не переходить до іншої поліморфної модифікації. Слід зазначити, що хвиляста лінія тла на цих дифрактограмах свідчить про наявність в таблетках помітної частини аморфної речовини.

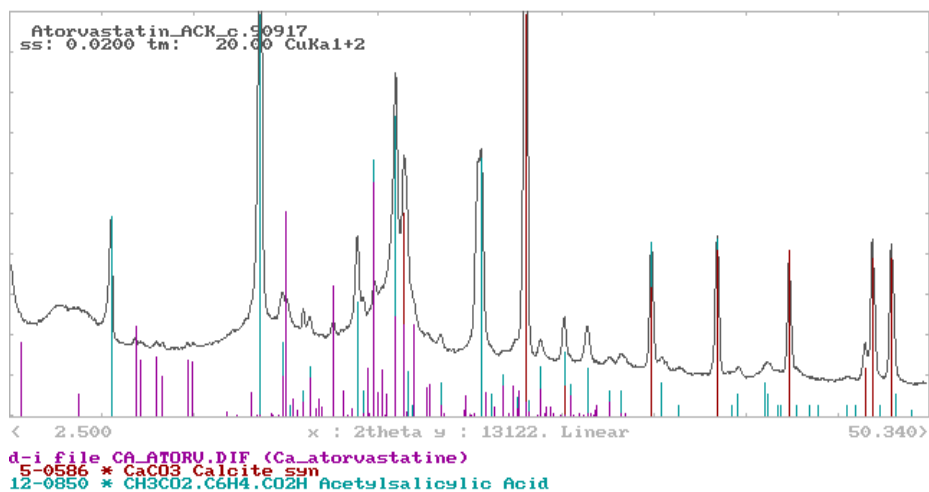


Рис.7.6 Результати якісного фазового аналізу зразка **2**

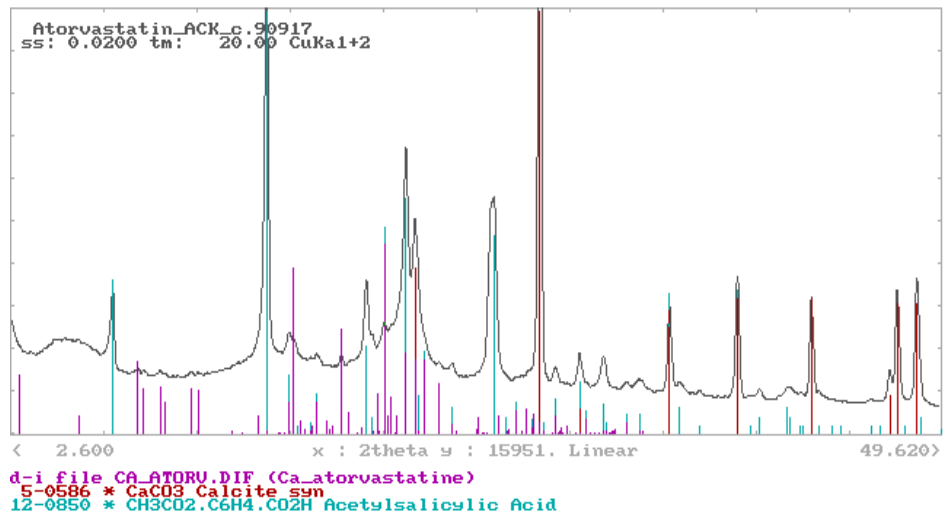


Рис. 7.7 Результати якісного фазового аналізу зразка 3

Таким чином, проведене дослідження доводить, що кальцію аторвастатин є чистою речовиною, структура якої не описана в літературі. Обидва талетовані зразки (2, 3) містять у своєму складі кальцит, АСК та кальцію аторвастатин. При виготовленні таблеток не виявлено перехід аторвастатину кальцію до іншої поліморфної модифікації, але не слід виключати, що деяка її кількість при цьому аморфізується.

Як видно з наведених вище прикладів, розроблені таблетки АСК з аторвастатином містять у складі стабільні форми АФІ, повністю перешкоджають їх взаємодії та мають тривалий термін зберігання. Відсутність росту кристалів підтверджує придатність запропонованих складу і технології таблеток АСК з аторвастатином для отримання стабільного продукту.

#### 7.2.2 Розробка методів стандартизації та визначення терміну придатності розроблених таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином

Для контролю якості таблеток ДФУ [237] вимагає випробовування їх за фармако-технологічними (розпадання, розчинення, однорідність дозованих одиниць, стиранисть, стійкість таблеток до роздавлювання) та фізико-хімічними показниками (опис, ідентифікація, кількісне визначення, вміст специфічних домішок) [358]. Розробка МКЯ на створений засіб здійснювалась та апробована в умовах Центральної лабораторії фармацевтичної розробки ПАТ «Фармак».

У результаті візуального аналізу за показником «Опис» запропоновані таблетки мають відповідати наступним характеристикам: таблетки круглої форми, двоопуклі, білого або майже білого кольору.

При аналізі доступних літературних джерел встановлено, що для ідентифікації та кількісного визначення таблеток АСК з аторвастатином використовують метод ВЕРХ. Дослідження проводили на колонках UPLC™ ВЕН C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм) [359], попередньо покритих силікатгелем 60 GF 254 TLC [360, 361] при довжині хвилі 247 нм. Рухомою фазою при цьому може бути ацетонітрил і фосфатний буферний розчин (0,01 М рН 2,0) [359], хлороформ, толуол, метанол, льодяна ацетатна кислота (4:5,6:0,4:0,5 в/в/в/в) [360, 361]. Використання колонки Phenomenex Gemini C-18, 5-мкм та в якості рухомої фази 0,02 М калію дигідрофосфат, ацетонітрил, метанол (30:30:40 в/в/в) дозволяє отримувати піки при довжині хвилі 240 нм [362]. Виходячи з фізико-хімічних властивостей порошків АСК і аторвастатину кальцію тригідрату, що є малорозчинними у воді та розчинними у органічних розчинниках (див. Розділ 2.2), експериментальними дослідженнями підібрано розчинник вода:ацетонітрил (40:60).

При розробці ВЕРХ-методики одночасної ідентифікації АСК і аторвастатину нами було отримано хроматографічні профілі розчинів, приготованих з порошку розтертих таблеток. Була експериментально підібрана хроматографічна колонка Luna C18 розміром 4,6 x 150 мм, з розміром часток 5 мкм. Нами встановлено, що у вибраних умовах ідентифікації і кількісного визначення використані ДР не проявляються жодним хроматографічним піком. На рис. 7.8, 7.9 наведені ВЕРХ-хроматограми розчину порівняння, що містить АСК і кальцію аторвастатин, та випробуваного розчину для кількісного визначення, отриманого з таблеток АСК з аторвастатином.

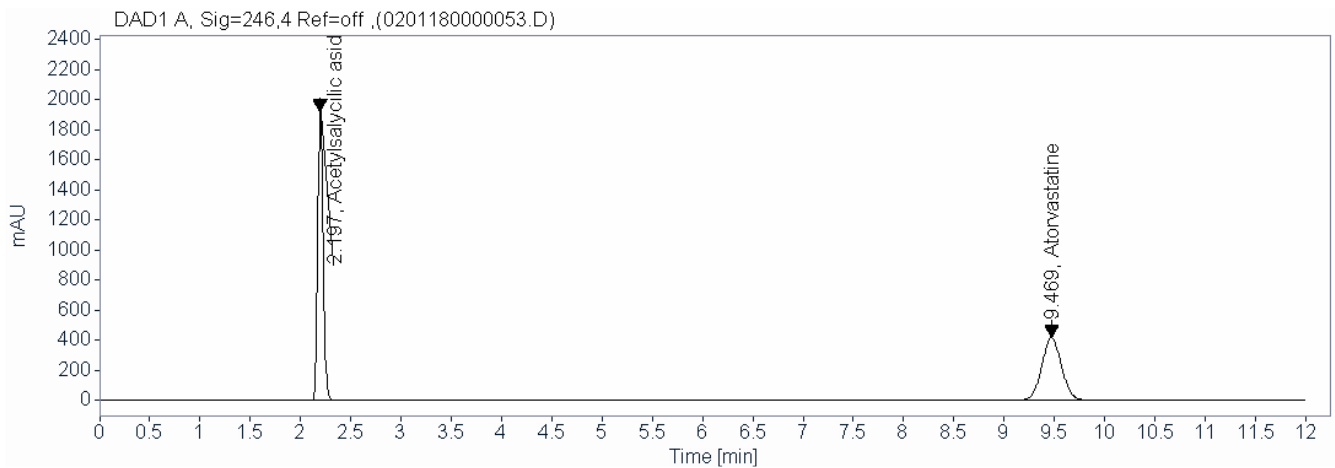


Рис. 7.8 Хроматограма розчину порівняння

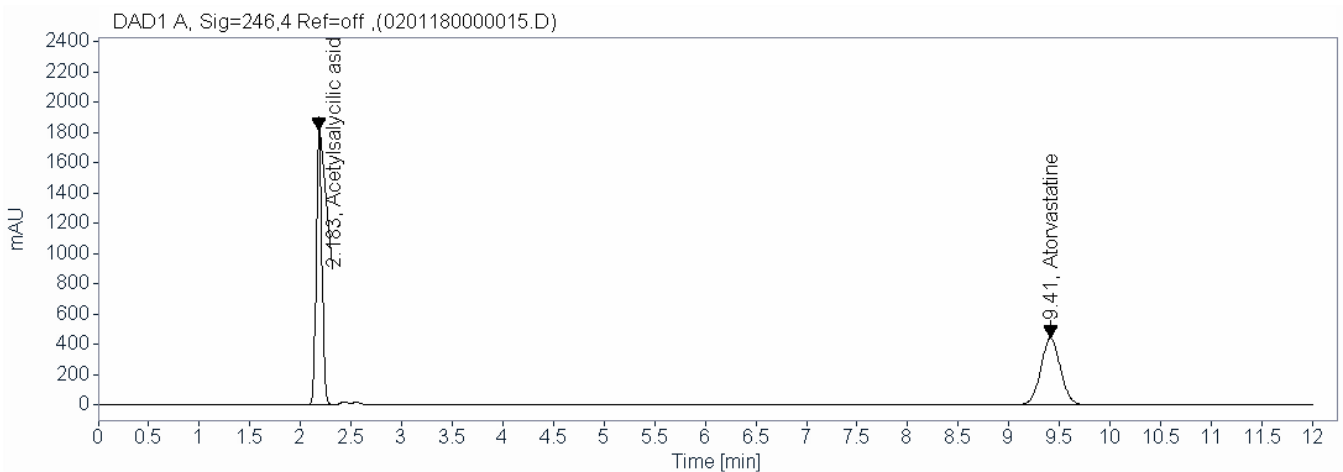


Рис. 7.9 Хроматограма випробуваного розчину таблеток АСК з аторвастатином

На хроматограмі випробуваного розчину, отриманого в умовах кількісного визначення, час утримання основних піків повинен співпадати з часом утримання піку відповідних АСК та аторвастатину на хроматограмі розчину порівняння.

Відповідно до вимог ДФУ і Note for guidance on validation of analytical procedures: text and methodology (CPMP/ICH/381/95) для випробування «Ідентифікація» необхідно визначати такі валідаційні характеристики як специфічність, придатність хроматографічної системи, стійкість розчинів у часі.

Для дослідження специфічності необхідно: підтвердження часу утримання АСК і аторвастатину кальцію у вибраній системі; підтвердження стабільності розчинів у часі. Максимальна різниця величин  $R_f$  в межах однієї хроматографічної колонки (для двох серій колонки) не повинна перевищувати 1,0 %.

Для початку хроматографічні колонки були перевірені відповідно до вимог ДФУ на хроматографічну роздільну здатність. В результаті 3 послідовних

детектувань отримували відтворювані результати з аналогічним часом утримання (для АСК  $\pm 2\%$ , для аторвастатину  $\pm 2\%$ ).

Хроматографічна система вважається придатною, якщо відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піку АСК або аторвастатину не має перевищувати  $1,0\%$ . При дослідженні на колонці Luna C18 розрахункове RSD для піка АСК становить  $0,13\%$ , для піка аторвастатину становить  $0,09\%$ , що свідчить про придатність хроматографічної системи. Також було досліджено коефіцієнт симетрії піків АСК та аторвастатину, які становлять  $1,05$  і  $1,06$  відповідно.

При перевірці стійкості розчинів у часі хроматографували свіжоприготований випробовуваний розчин та випробовувані розчини, витримані в часі впродовж 2 год, 12 год, 24 год. Часи утримання піків АФІ та площі піків співпадали. Це підтверджує, що як свіжоприготовані, так і витримані до 1 доби розчини є стійкими у часі.

Таким чином, вивчені валідаційні характеристики – специфічність, придатність хроматографічної системи та стійкість розчинів в часі відповідають критеріям придатності, встановленим ДФУ.

Згідно вимог ДФУ середня маса таблеток може коливатися до  $\pm 5\%$  від декларованої ваги. Виходячи з розрахунків складу таблеток на  $0,2$  г, середня маса може коливатися від  $0,19$  г до  $0,21$  г.

Визначення однорідності дозованих одиниць проводили згідно ДФУ, п. 2.9.40, методом прямого визначення. Він передбачає визначення кількісного вмісту АФІ в кожній таблетці, використовуючи метод рідинної хроматографії (ДФУ п. 2.2.29, С. 88-89 [137]). Результати 10 паралельних експериментальних досліджень таблеток АСК з аторвастатином наведено в додатку М.2. Приймальне число має бути не більше 15 для 10 паралельних досліджень.

Тест «Розчинення» проводили методом рідинної хроматографії (ДФУ п. 2.2.29, С. 88-89 [137]) відповідно до вимог ДФУ, п. 2.9.3, С. 399-406 [237], з використанням приладу з лопаттю. На початку експерименту було використано швидкість обертання лопатей  $50$  об/хв. Оскільки за цих умов спостерігався ефект конінгу, тому швидкість обертання лопатей було збільшено до  $75$  об/хв.

Було підібрано оптимальне середовище для розчинення обох АФІ – фосфатний буферний розчин рН 6,8, в якому спостерігається вивільнення досліджуваних діючих речовин більше ніж на 80 % за 30 хв (додаток М.3).

Для таблеток АСК з аторвастатином вивільнення АФІ має складати не менше 75 % (Q) за 30 хв.

Супровідні домішки. Специфічною домішкою АСК є кислота саліцилова, що утворюється при розкладанні АФІ в умовах вологості, нагрівання до 60 °С і вище та при тривалому зберіганні. ДФУ регламентує не більше 3 % саліцилової кислоти в таблетках АСК.

Також специфічною домішкою АСК є кислота ацетилсаліцилсаліцилова. Цю домішку було також ідентифіковано в таблетках АСК з аторвастатином. Критерій прийнятності встановлено на рівні 0,2 %, як для ідентифікованої домішки згідно вимог ІСН Q3В [363].

Специфічною домішкою аторвастатину є аторвастатину лактон, що утворюється при розкладанні АФІ під впливом високої температури та при тривалому зберіганні препарату.

Визначення супровідних домішок у розроблених таблетках проводять в умовах, описаних у розділі «Кількісне визначення» методом рідинної хроматографії (ДФУ видання 2 (1), п. 2.2.29, С. 88-89 [137]). На рис. 7.10 - 7.12 наведені ВЕРХ-хроматограми розчинів порівняння для визначення саліцилової кислоти, для розрахунку домішок за піками основних речовин (АСК і аторвастатину) та випробуваного розчину для визначення супровідних домішок у таблетках АСК з аторвастатином.

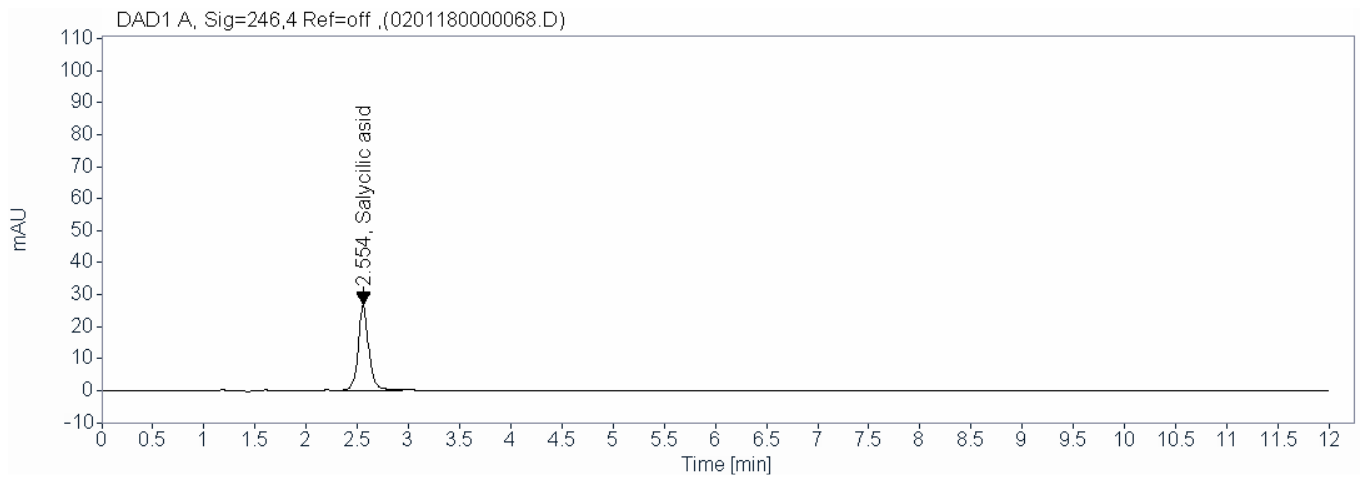


Рис. 7.10 Хроматограма розчину порівняння для визначення саліцилової кислоти

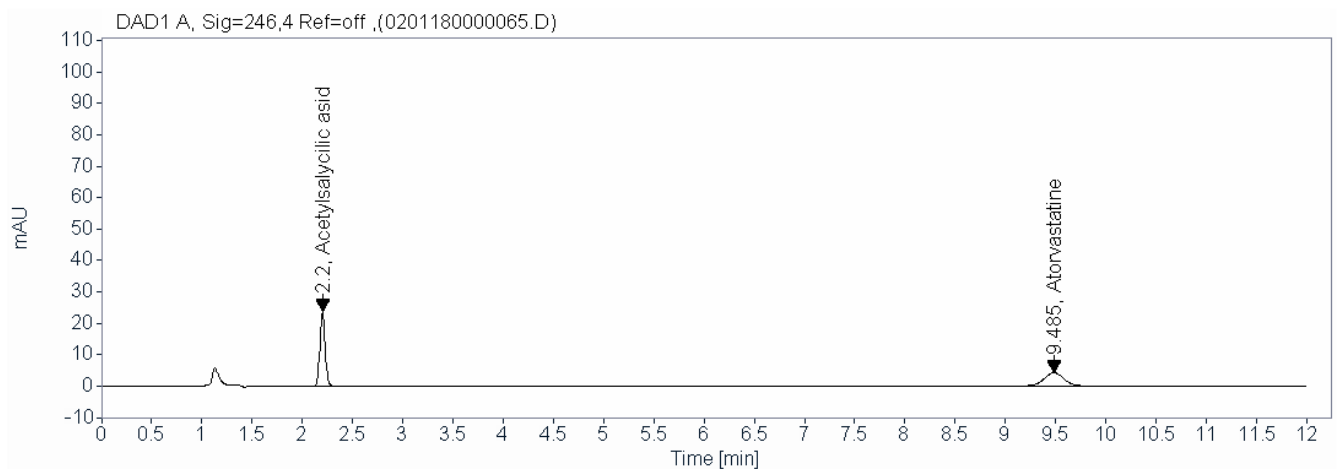


Рис. 7.11 Хроматограма розчину порівняння для розрахунку домішок за піками основних речовин (АСК і аторвастатину)

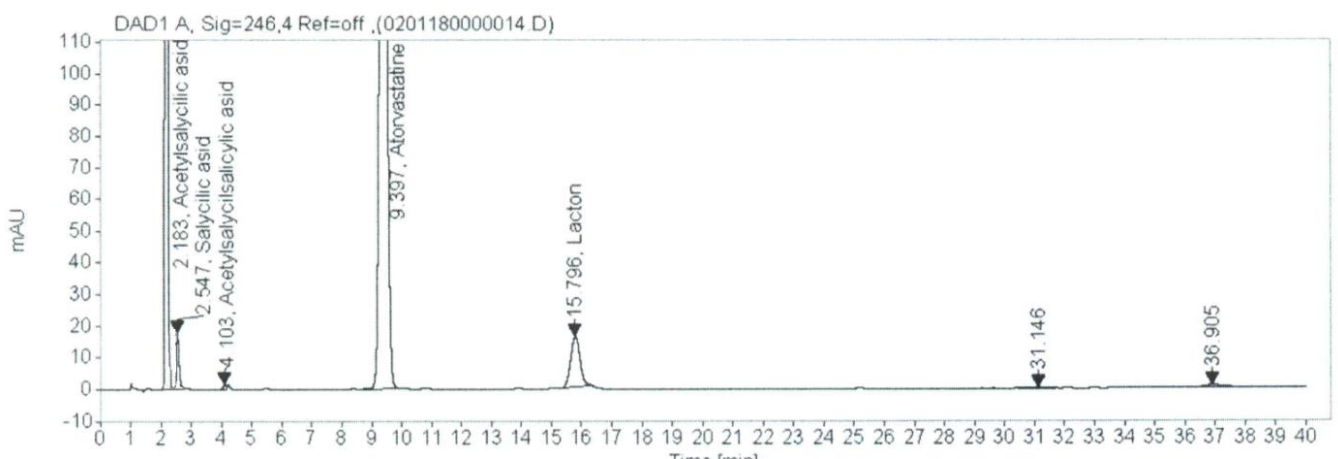


Рис. 7.12 Хроматограма випробуваного розчину таблеток АСК з аторвастатином



Кількісне визначення діючих речовин проводили методом ВЕРХ (ДФУ п. 2.2.29, С. 88-89 [137]). Вміст АСК має бути від 71,25 мг до 78,75 мг в одній таблетці. Вміст аторвастатину має бути від 9,5 мг до 10,5 мг в одній таблетці.

Метрологічні характеристики методу кількісного визначення АСК і аторвастатину в модельних сумішах наведені в додатку М.4.

Випробування мікробіологічної чистоти проводили згідно вимог ДФУ, видання 2 (1), п. 2.6.12, С. 251-258, п. 2.6.13, С. 258-269, п. 5.1.4, С. 775-776 [137, 237]. Критерій прийнятності: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС)  $10^3$  КУО/г; загальне число дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС)  $10^2$  КУО/г. Відсутність *Escherichia coli* 1 г.

Запропоновані методики включені до проектів «Методів контролю якості», які наведені в додатку М.5.

Валідація аналітичних методик була виконана відповідно до вимог настанов ICH Validation of Analytical Procedures Q2 (R1). Інформацію про виконанні валідаційні роботи наведено в додатку М.6.

На основі запропонованих методів контролювали якість розроблених таблеток АСК з аторвастатином, упакованих в блістери фольги з ПВХ та поліамідом/фольги [348] впродовж 24 місяців при довготривалих ( $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  /  $60\% \pm 5\% \text{ RH}$ ), 12 місяців при проміжних ( $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  /  $65\% \pm 5\% \text{ RH}$ ) та 6 місяців при прискорених умовах зберігання ( $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  /  $75\% \pm 5\% \text{ RH}$ ) [349, 350]. Результати досліджень стабільності наведено в додатку М.7.

За сумою показників якості таблеток АСК з аторвастатином, що зберігалися в прискорених режимах впродовж 3 місяців, встановлено, що ці умови є непридатними для даних таблеток, тому подальше дослідження не проводилось.

Результати дослідження стабільності підтверджують відповідність якості таблеток АСК з аторвастатином допустимим нормам при довготривалому зберіганні впродовж 2 років.

### 7.3 Вивчення параметрів якості шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти, встановлення умов та терміну стабільного зберігання

При розробці таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти слід встановити критерії якості препарату.

З метою встановлення параметрів якості шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти, в першу чергу враховували фармакопейні вимоги. Вимоги до визначення АСК в таблетках описані в розділі 7.2. У таблетках парацетамолу ДФУ 2009 регламентує проводити ідентифікацію спектрофотометричним методом в області від 220 нм до 320 нм, за допомогою визначення температури плавлення при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 1 год (має бути від 168 °С до 172 °С) з наступною кольоровою реакцією в хлориднокислому середовищі з калію дихроматом (з'являється фіолетове забарвлення, що не переходить у червоне). Для кількісного визначення парацетамолу в таблетках ДФУ 2009 пропонує методом абсорбційної спектрофотометрії. Оптичну густину випробовуваного розчину н основі 0,1 М розчину натрію гідроксиду та розчину порівняння вимірюють за довжини хвилі 257 нм відносно компенсаційного розчину [364].

Ідентифікацію аскорбінової кислоти ДФУ 2009 рекомендує випробовувати в розчині для ін'єкцій спектрофотометрично в області від 220 нм до 300 нм з максимумом поглинання за довжини хвилі 243 нм та реакцією з срібла нітриту в середовищі азотної кислоти (утворюється сірий осад). Для кількісного визначення аскорбінової кислоти розчин для ін'єкцій з розчином формальдегіду, кислотою хлористоводневою, розчином калію йодиду і розчину крохмалю, титрують 0,05 М розчином калію йодату до одержання стійкого світло-синього забарвлення [364].

Для кількісного визначення кислоти аскорбінової в комбінованих таблетках запропонована спектрофотометрична методика в УФ ділянці спектру [365].

Також була розроблена проста і швидка методика для одночасного спектрофотометричного визначення трикомпонентної суміші, що складається з

АСК, парацетамолу та аскорбінової кислоти. При цьому немає необхідності для попереднього поділу будь-якого компонента. Перші два компоненти мають характерну абсорбцію при довжині хвилі 219,3 нм і 262,5 нм відповідно, і вони були визначені безпосередньо за допомогою коефіцієнта поглинання. Аскорбінову кислоту аналізували шляхом вирахування концентрації АСК і ацетамінофену від загальної концентрації суміші, яка була розрахована з значень, що належать до спільної точки ізоабсорбції (221,8 нм) [366].

В доступній літературі аналогічну комбінацію пропонують ідентифікувати методом тонкошарової хроматографії [367].

Також розроблено простий і точний метод ВЕРХ для одночасного вимірювання кількості парацетамолу, ацетилсаліцилової кислоти і аскорбінової кислоти в комбінованих шипучих таблетках. Даний спосіб виявляється більш зручним, ніж описані в той час американські та британські фармакопейні методики, де кожен АФІ аналізують окремо [368].

Високопродуктивний метод рідинної хроматографії дозволяє кількісно визначити компоненти і основні домішки таблеток, що містять АСК, ацетамінофен і аскорбінову кислоту. Рухомою фазою була суміш метанол-0,2 М фосфатний буферний розчин рН 3,5-вода (20:10:70). В результаті вивчення стабільності шипучих таблеток встановлено, що основним продуктом розкладання була саліцилова кислота. 4-амінофенол виявляли трансацетилюванням [369].

Виходячи з вищесказаного, ідентифікацію АФІ в розроблених таблетках доцільно проводити методом, що дозволяє одночасне визначення для усіх АФІ. З метою підтвердження можливості використання ВЕРХ в умовах кількісного визначення проводили хроматографування розроблених таблеток і плацебо в суміші води Р та ацетонітрилу Р (80:20 об/об). Рухомою фазою був буферний розчин рН 3,0 - ацетонітрил Р (80:20 об/об). Детектування проводили за довжини хвилі 225 нм. Хроматографували розчин плацебо (рис. 7.13), розчин порівняння (рис. 7.14) та випробовуваний розчин (рис. 7.15).

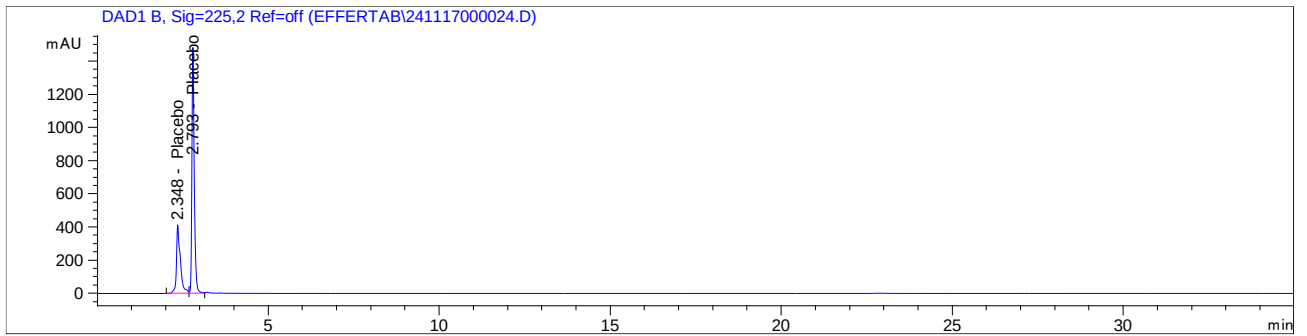


Рис. 7.13 Хроматограма плацебо, отримана за умов методики «Кількісне визначення. АСК та парацетамол»

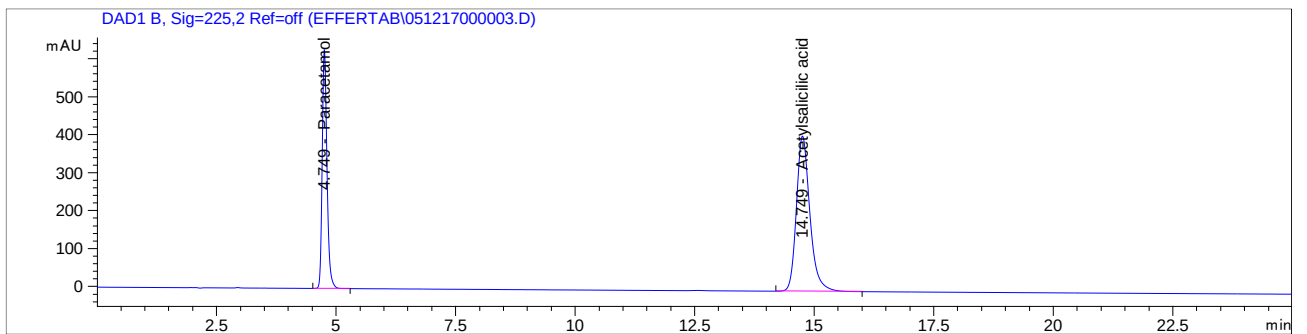


Рис. 7.14 Хроматограма розчину порівняння, отримана за умов методики «Кількісне визначення. АСК та парацетамол»

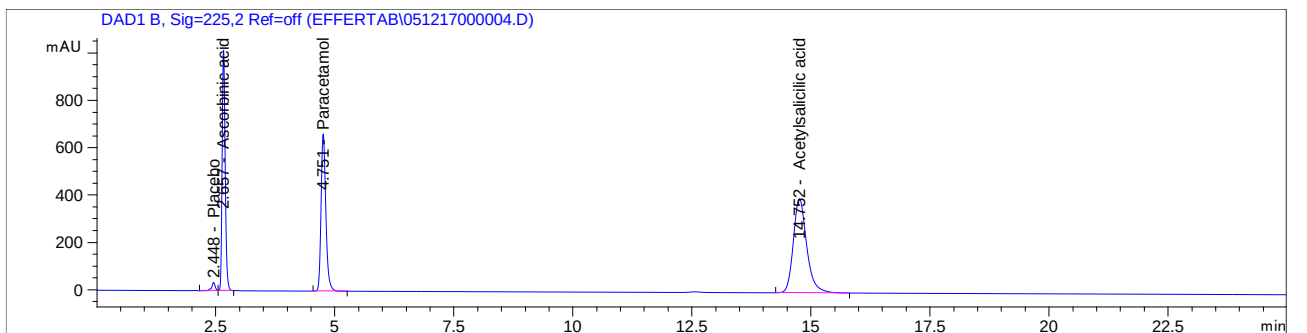


Рис. 7.15. Хроматограма випробовуваного розчину, отримана за умов методики «Кількісне визначення. АСК та парацетамол»

Як видно з рисунків, на хроматограмі чітко відокремлюються піки парацетамолу та АСК, що співпадають за часом утримування з піками відповідних СЗ. Приблизні часи утримування піків: парацетамолу – 5 хв, АСК – 15 хв. Це свідчить про можливість одночасної ідентифікації парацетамолу та АСК. За додатковим хроматографуванням розчину аскорбінової кислоти було встановлено, що час її утримування дуже наближений до часу утримування піків плацебо, тому проведено додаткові випробування.

Для визначення аскорбінової кислоти детектування проводили за довжини хвилі 210 нм і рухому фазу змінили на фосфатний буферний розчин – ацетонітрил Р (35:65 об/об), також змінено інші умови хроматографування (див. методику «Кількісне визначення. Аскорбінова кислота»). При розробці методики керувалися статтею Європейської фармакопеї на аскорбінову кислоту [238]. Хроматографували розчин порівняння (рис. 7.16) і випробовуваний розчин (рис. 7.17).

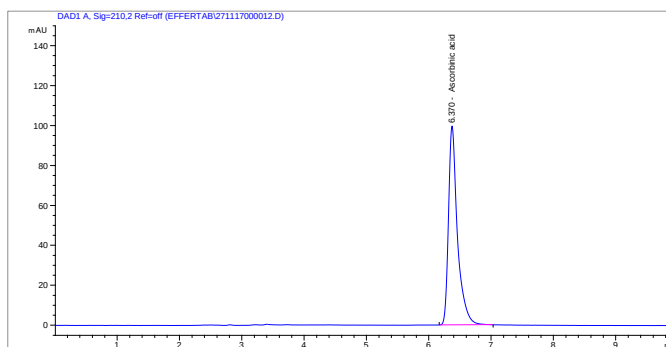


Рис. 7.16 Хроматограма розчину порівняння, отримана за умов методики «Кількісне визначення. Аскорбінова кислота»

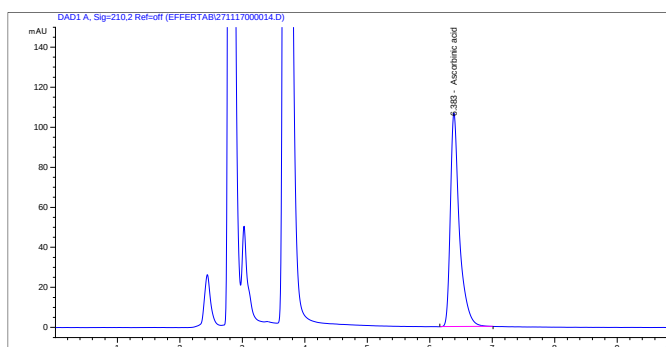


Рис. 7.17 Хроматограма випробовуваного розчину, отримана за умов методики «Кількісне визначення. Аскорбінова кислота»

Отже, приблизний час утримування піка аскорбінової кислоти – 7 хв.

Слід відмітити, що при хроматографічному визначенні АСК та парацетамолу одночасно можна визначити специфічні супровідні домішки. На рисунку 7.19 видно окремі піки на 7 хв, 15 хв і 17 хв, що відповідають СЗ 4-амінофенолу, саліцилової кислоти і ацетоАСК (рис. 7.18).

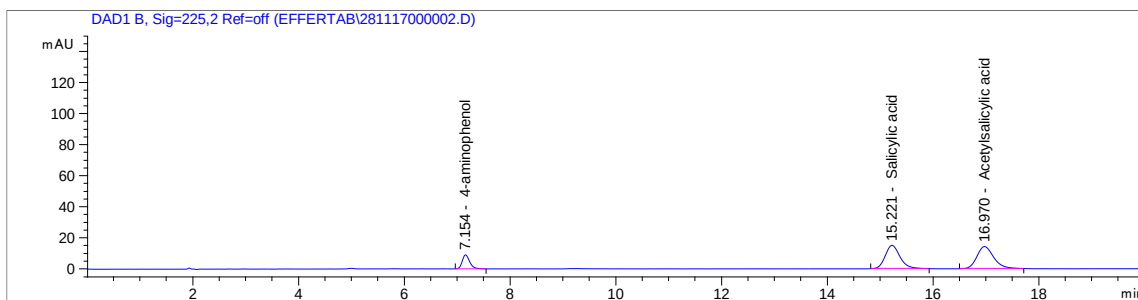


Рис. 7.18 Хроматограма розчину порівняння, отримана в умовах методики «Супровідні домішки»

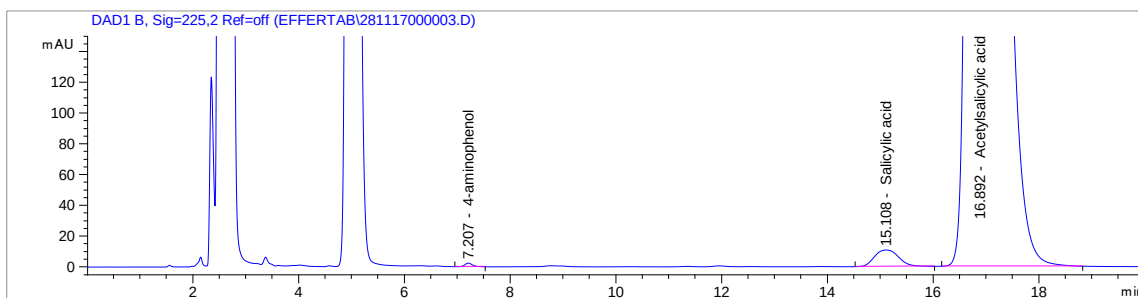


Рис. 7.19 Хроматограма випробовуваного розчину, отримана в умовах методики «Супровідні домішки»

Так як домішки саліцилової кислоти та 4-амінофенолу є основними, які можуть утворюватися в процесі зберігання шипучих таблеток, встановлено їх нормування. На момент випуску на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка саліцилової кислоти не має перевищувати 2,5 площ піка саліцилової кислоти на хроматограмі розчину порівняння (не більше 0,5 %), а на кінець терміну придатності – 5 площ (не більше 1,0 %). На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка 4-амінофенолу не має перевищувати площу піка 4-амінофенолу на хроматограмі розчину порівняння (не більше 0,1 %).

Отже, для ідентифікації, кількісного визначення та супровідних домішок у розроблених таблетках запропоновано метод ВЕРХ, для якого розроблено методику (додаток Н.1) [370].

З метою розробки проекту методів контролю якості проведено валідацію аналітичних методик якісного та кількісного визначення АФІ у запропонованих таблетках. За валідаційними характеристиками: специфічність, правильність, прецизійність та лінійність наведені методики відповідають вимогам, встановленим ДФУ (додаток Н.2).

З метою вивчення стабільності та терміну придатності шипучих таблеток лікарську форму було упаковано в блістер з фольги з ПВХ та поліаміду/фольги [348] та закладено на зберігання при температурі  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  та відносній вологості  $(65 \pm 2)\%$  [349, 350]. Спостереження проводили протягом 24 місяців. Перші 12 місяців кожні 3 місяці, а наступні 12 місяців кожні 6 місяців зразки таблеток досліджували за наступними показниками: опис, кількісне визначення, супровідні домішки, розпадання (додаток Н.3).

Проведені дослідження свідчать, що при температурі  $25^\circ\text{C}$  розроблені таблетки витримують вимоги специфікації впродовж 24 місяців. Отже, шипучі таблетки АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти рекомендуємо зберігати в упаковці фольга з ПВХ та поліамідом/фольга при температурі нижче  $25^\circ\text{C}$  впродовж 2 років.

#### 7.4 Фізико-хімічні дослідження порошку для орального розчину «Цитрік» в пакетиках саше в процесі зберігання

З метою контролю якості порошку для орального розчину «Цитрік» проводиться контроль критичних параметрів напівпродуктів (грануляту, маси для наповнення саше) на кожній стадії виробництва та готового продукту.

При отриманні грануляту «Цитрік» доцільно контролювати його якість за описом і втратою в масі при висушуванні. Опис оцінюється візуально. Це однорідна маса білого або майже білого кольору без сторонніх механічних включень. Випробовування втрати в масі при висушуванні проводять експрес-методом за допомогою вологоміра при температурі  $100\text{--}105^\circ\text{C}$ . Враховуючи результати експериментальних досліджень встановлено нормування втрати в масі при висушуванні грануляту не більше 0,5 %.

Масу для наповнення саше рекомендовано аналізувати за описом і кількісним вмістом аскорбінової кислоти, парацетамолу, фенілефрину гідрохлориду та феніраміну maleату. Візуально це сипучий гранульований порошок з білими та жовтуватими гранулами, в якому можлива наявності м'яких грудочок, із запахом лимону. Оскільки до складу входять 4 АФІ з різними фізико-хімічними

властивостями, для їх кількісного виявлення запропоновано парацетамол, фенілефрину гідрохлорид і феніраміну малеат визначати методом рідинної хроматографії, а для аскорбінової кислоти розроблено методику титрування.

Готова продукція контролюється за показниками: «Опис», «Ідентифікація», «рН розчину», «Супровідні домішки. 4-амінофенол», «Середня маса вмісту саше», «Однорідність дозованих одиниць», «Мікробіологічна чистота», «Кількісне визначення».

Методи контролю «Цитрік», порошок для орального розчину в пакетиках саше [348] та валідація методик аналізу наведено в додатках П.1 і П.2 відповідно [371].

Результати аналізу якості препарату «Цитрік» наведені у додатку П.3. Терміни придатності визначали при дослідженні стабільності при прискореному ( $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ RH}$ ) режимі зберігання [349, 350].

З метою встановлення термінів придатності препарату проводили екстраполяцію результатів прискореного режиму за критичними показниками якості (рис. 7.20, 7.21).

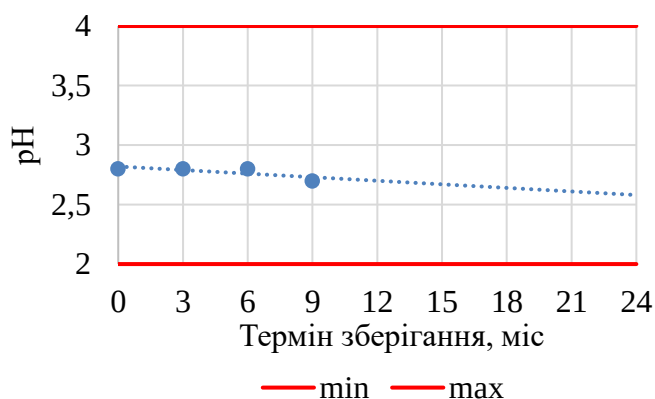


Рис. 7.20 Екстраполяція результатів дослідження рН розчину «Цитрік»

Як видно з рисунку, зміни рН розчину коливаються в межах допустимих норм.



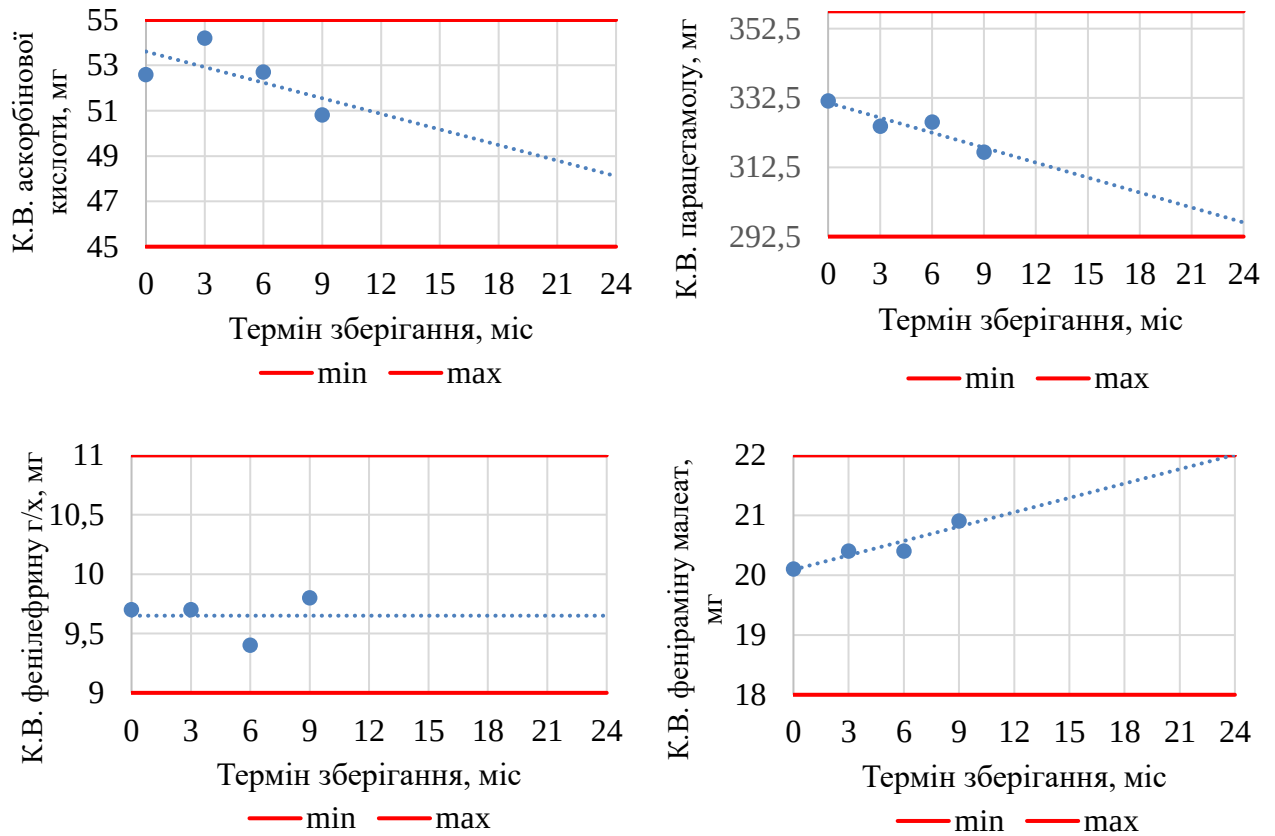


Рис. 7.21 Екстраполяція результатів дослідження кількісного визначення АФІ в порошку «Цитрік»

З рисунку видно, що кількісне визначення аскорбінової кислоти і парацетамолу може знижуватись до допустимої межі після 24 місяця зберігання, а кількість феніраміну малеату має тенденцію до збільшення.

З метою підтвердження отриманих даних паралельно вивчали стабільність препарату при проміжному ( $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  /  $65\text{ \%} \pm 5\text{ \% RH}$ ) і довгостроковому ( $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  /  $60\text{ \%} \pm 5\text{ \% RH}$ ) режимах зберігання [349, 350]. Отримані результати (додаток П.3) підтверджують придатність порошку для орального розчину «Цитрік» в пакетиках саше впродовж 2 років при зберіганні за умов не вище  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , що внесено в інструкцію до медичного застосування препарату.

## Висновки до розділу 7

1. Проведено порівняльний аналіз складу макро-, мікроелементів та амінокислот в порошку 1 і 2 шарів кріоліофілізованої ксенодерми свині. Запропоновано показники якості та методи їх контролю для таблеток «Ксенодерм».

2. За допомогою рентгендифракційного дослідження розроблених таблеток АСК з аторвастатином встановлено відсутність взаємодії між компонентами. Розроблено методики контролю якості таблеток АСК з аторвастатином і вивчено їх стабільність впродовж 2 років зберігання.

3. Науково обґрунтовано методики контролю якості досліджуваних комбінованих ТЛФ з використанням методу ВЕРХ. Розроблено методики контролю якості шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти.

4. Запропоновано методики контролю якості напівпродуктів і готового продукту порошку для орального розчину «Цитрік» в пакетиках саше.

5. Підтверджено стабільність в процесі зберігання впродовж 2 років для запропонованих ЛФ: «Комбідерм» при температурі  $(5\pm 3)^\circ\text{C}$ ; АСК з аторвастатином, АСК, парацетамол і аскорбінова кислота, «Цитрік» при температурі  $(25\pm 2)^\circ\text{C}$  та відносній вологості  $(60\pm 5)\%$ . Досліджено стабільність комбінованих твердих ЛФ при чотирьох температурних режимах: довгострокові випробування – температура  $(25\pm 2)^\circ\text{C}$ , відносна вологість  $(60\pm 5)\%$ ; проміжні випробування – температура  $(30\pm 2)^\circ\text{C}$  відносна вологість  $(65\pm 5)\%$ ; температура  $(30\pm 2)^\circ\text{C}$  відносна вологість  $(75\pm 5)\%$  та прискорені випробування  $(40\pm 2)^\circ\text{C}$ , відносна вологість  $(75\pm 5)\%$ . Для порошку «Цитрік» представлено екстраполяцію даних вивчення стабільності з метою встановлення терміну придатності та встановити термін придатності 2 роки в режимі реального часу.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Vons B, Tryhubchak O, Groshovuy T, Chubka M, Bihunyak V. Researches of powder's the cryophilized xenoderm of porcine skin. *International journal of green*

*pharmacy*. July-Sep 2018 (Suppl);12(3): S657-64 (Особистий внесок – здійснено літературний пошук, охарактеризовано технологічний процес, проведено макро- та мікроскопічне дослідження, вивчено фармако-технологічні показники, встановлено кількість мікро- та макроелементів).

2. Бурмака ОВ, Тригубчак ОВ. Вивчення параметрів якості шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти. *Фармаком*. 2018; 2: 29-35 (Особистий внесок – планування експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

Матеріали, описані в цьому розділі, опубліковані у тезах [348, 371].

## Розділ 8

### СПЕЦИФІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗРОБЛЕНИХ ТАБЛЕТОК

Відповідно до рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України фармакологічні дослідження нових ЛЗ повинні включати доклінічні та клінічні дослідження [239]. На етапі доклінічного вивчення оригінального комбінованого засобу «Комбідерм» слід визначити нешкідливість та специфічну активність, дослідити фармакокінетику, запропонувати дози для 1 фази клінічних досліджень.

Для таблеток АСК з аторвастатином з фіксованими дозами 75/10 мг прогнозування вивільнення можна судити за профілями розчинення *in vitro* та біоеквівалентністю з монопрепаратами порівняння (розділ 5.5), оскільки аналогічного комбінованого ЛЗ в Україні немає (розділ 3.5). В даному випадку доцільно провести порівняння економічних показників комбінованого засобу і аналогічних монопрепаратів.

Особливістю розроблених комбінованих шипучих ТЛФ є їх прийом у формі розчину. Запропонована комбінація АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти має добре вивчене медичне застосування в дозі 300/200/300 мг. Для генеричного комбінованого порошку для орального розчину «Цитрік» підтвердження біоеквівалентності не вимагаються.

#### 8.1 Вивчення фармакологічної активності таблеток «Комбідерм»

8.1.1 Доклінічне вивчення нешкідливості таблеток «Комбідерм». Експериментальне встановлення гострої токсичної дії

З метою одержання інформації щодо безпечності розроблених таблеток «Комбідерм» на першому етапі доклінічних досліджень вивчали гостру токсичність в умовах короткотривалої дії високих доз на білих щурах. В ході експерименту використовували здорових тварин масою 180-220 г, що не перевищувала відхилення 10 % у групах. Самиці використовувалися віргільні та невагітні. Тварини

утримувалися групами за статевою ознакою в клітках по 6 особин в кожній для забезпечення можливості візуального огляду кожного щура. Протягом усього дослідження вони знаходились на звичайному харчовому режимі віварію, отримували їжу та цілодобовий доступ до води.

Визначення параметрів гострої токсичності здійснювали шляхом уведення щурам подрібнених таблеток «Комбідерм» у 1 мл 0,5 % розчину крохмалю картопляного в дозах V класу токсичності – 5000 мг/кг при внутрішньо шлунковому (випробовувані дози: 500, 5000, 10000, 15000 мг/кг) та 1000 мг/кг при внутрішньо очеревинному (випробовувані дози: 10, 100, 1000, 3000 мг/кг) введеннях. Об'єм рідини, що вводився тваринам, не перевищував допустимі об'єми, визначені правилами доклінічного дослідження нових ЛФ [239].

Після одноразового введення проводили спостереження за тваринами впродовж 14 діб. На основі щоденної реєстрації зміни маси тіла тварин та візуальної оцінки їх зовнішнього стану, включаючи особливості поведінки, інтенсивність та характер руху, стан шерстяного покриву, токсичні прояви, споживання води та їжі, були сформовані дані таблиці 8.1.

Таблиця 8.1

**Показники летальності та зміни маси тіла щурів при вивченні гострої токсичності таблеток «Комбідерм»**

| Загальна маса тіла тварин, n=6          |                  |                  |                   |              | Кількість загинув тварин/загальна кількість тварин у групі |     |
|-----------------------------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------|------------------------------------------------------------|-----|
| Стать тварин                            | Маса 1-й день, г | Маса 7-й день, г | Маса 14-й день, г | % підвищення |                                                            |     |
| Самці                                   | 208,7 ± 1,5      | 221,7 ± 1,8      | 237,0 ± 1,8       | 13,6 ± 1,1   | 0/6                                                        | 0/6 |
| Самки                                   | 210,5 ± 1,2      | 219,2 ± 1,2      | 228,5 ± 0,8       | 8,6 ± 0,7    | 0/6                                                        | 0/6 |
| Примітка. n – кількість тварин у групі. |                  |                  |                   |              |                                                            |     |

Результати досліджень гострої токсичності при одноразовому введенні таблеток «Комбідерм» щурам обох статей та за умов двох шляхів введення показали відсутність загибелі та проявів порушень фізіологічного стану тварин. Загальний стан тварин експериментальних груп не відрізнявся від стану тварин в контрольній групі. Про це свідчить збереження координації рухів, тонуусу скелетних м'язів, частоти дихальних рухів і ритму серцевих скорочень, реакції на больові, тактильні

та звукові подразники. Тварини були охайними, активними, мали задовільний апетит, нормально реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були у нормі, порушення дихання та судом чи будь-яких інших проявів токсичного впливу не спостерігали.

Отже, протягом 14 діб дослідження загибелі тварин не відмічено, токсичних ефектів та симптомів гострого отруєння не виявлено. Не спостерігалось ускладнення дихання, зміни його частоти та глибини, синюшності хвоста та подушечок ніг, виділень з ніздрів, змін спонтанної рухової активності, сонливості, судом, надмірного виділення слини, змін показників стану шлунково-кишкового тракту (кал, сеча), набряків, еритеми. Протягом двох тижнів експерименту загальна маса самців зросла на 13,6 % ( $p < 0,05$ ), самок – на 8,6 % ( $p < 0,05$ ).

Для внутрішньо шлункового введення лімітуючим показником при визначенні гострої токсичності є максимальна доза четвертого класу токсичності (малотоксичні) 5 г/кг маси тіла. Якщо при цьому не спостерігається загибелі тварин, введення більшої дози є недоцільним [240]. Тому отримані результати експерименту дозволяють віднести розроблені таблетки «Комбідерм» до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини) за класифікацією К. К. Сидорова, оскільки їх  $DL_{50} > 5000$  мг/кг при внутрішньо шлунковому введенні [372].

#### 8.1.2 Оцінка специфічної фармакологічної активності таблеток «Комбідерм»

Спектр мікроелементів та амінокислот, виявлений у порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару, доводить його високий пластичний, метаболічний і окисно-відновний потенціал, який необхідний для корекції регераторних процесів [67]. Тому біоактивний продукт, отриманий за сучасною технологією кріоконсервування, ліофілізації та подрібнення шкіри свині, становить особливий інтерес як перспективний засіб для відновлення пошкоджених патологічним процесом структур і функцій організму та за рахунок гістидину, з якого в організмі синтезується нейромедіатор гістамін, бути корисним при алергічних процесах [65].

Особливу увагу слід звернути на метіонін у 2 шарі шкіри, що використовується при гепатитах та ураженнях печінки, а також в комплексному лікуванні цукрового діабету. Природне співвідношення складових буде сприяти нормалізації збуджувально-гальмівного механізму процесів у організмі й відновленню функціонування пошкоджених патологічним процесом структур, в першу чергу шлунково-кишковий тракт (шлунок, кишківник, печінка, підшлункова залоза). Він може бути корисним при виразковій хворобі шлунку чи дванадцятипалої кишки, а також при трофічних виразках.

#### 8.1.2.1 Вивчення противиразкової дії таблеток «Комбідерм»

Метою даного фрагменту роботи було дослідити ефективність застосування таблеток «Комбідерм» при експериментальній гострій пептичній виразці шлунку. Вибір дози досліджуваного засобу базувався на кількісному вмісті лейцину (0,86 мг/табл., маса таблетки 0,7 г), що сприяє відновленню та нормалізації роботи багатьох внутрішніх органів людини в основному за рахунок збільшення синтезу білків [373].

Загальний хід досліджень здійснювали відповідно до вимог математичного планування фармакологічного експерименту [239]. Кількісні показники, зокрема середні арифметичні та їхні стандартні помилки ( $M \pm m$ ), оброблялися статистично з використанням програми Excel Microsoft.

Вивчення противиразкової активності таблеток «Комбідерм» проводили на моделі експериментальної виразки шлунку, викликаній преднізолоном в модифікації Зупанца І. А. зі співавторами [374]. Описана модель дозволяє вивчати профілактичну дію лікарських речовин. Механізм виникнення експериментального виразкового процесу максимально наближений до етіопатогенезу клінічної форми захворювання. Тривалість експерименту помірна (24 години), що дозволяє оцінити дію досліджуваних таблеток в часі.

Експериментальні дослідження проведені на 30 щурах з масою тіла 170-210 г. Тварин впродовж 12 годин витримували на голоді з вільним доступом до води.

Після закінчення відміченого часу щурам внутрішньошлунково вводили преднізолон з розрахунку 20 мг/кг і етиловий спирт 80 % у дозі 6,0 мл/кг маси тіла тварини. Всі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили із дотриманням правил відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» [375], а також згідно «Науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними» [376].

Тварин було поділено на 5 груп. Перша група – інтактні (контроль), друга – щури, у яких відтворювали гостру пептичну виразку шлунку. 3-ій групі тварин заздалегідь протягом 5 днів вводили в шлунок за допомогою зонда подрібнені таблетки «Комбідерм» в дозі 1000 мг/кг (відповідає середньодобовій потребі людини в лейцині 6 г); 4-й групі тварин подрібнені таблетки вводили після експериментальної виразки протягом 5 днів. 5 група тварин отримувала подрібнені таблетки п'ять днів до ураження і п'ять днів після ураження.

Дослідних тварин виводили з експерименту на останній день шляхом декапітації під ефірним наркозом з дотриманням правил евтаназії. При макроскопічному дослідженні слизової оболонки шлунку підраховували відсоток тварин з виразками і кількість виразок.

Виразковий індекс (VI) обчислювали за формулою:

$$VI = (CB \times T) / 100, \quad (8.1)$$

де CB – ступінь виразок у групі;

T – частка тварин з виразками, % [240].

Гістологічний матеріал для морфологічних досліджень брали із фундального відділу шлунку. Забір, фіксація і обробка фрагментів слизової оболонки проводилась по стандартній методиці та були однотипними у всіх дослідних групах. За допомогою світлооптичного мікроскопа MICROmed SEO SCAN проводили дослідження отриманих гістологічних зрізів зафарбованих гематоксиліном та еозином. Результати фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera з системою виводу зображення на монітор комп'ютера.

Експериментальні результати наведено у вигляді таблиці 8.2.



**Вплив таблеток «Комбідерм» на процес виразкування у щурів з експериментальною преднізолоновою виразкою шлунку ( $M \pm m$ )**

| Умови досліджу                                                    | Кількість тварин в групі | Ступінь виразок (СВ), бали | Частка тварин з виразками, % | Виразковий індекс (ВІ), % |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|---------------------------|
| I група (інтактні)                                                | 6                        | 0                          | 0                            | 0                         |
| II група (контроль)                                               | 6                        | $6,67 \pm 1,33$            | 100,00                       | 6,67                      |
| III група                                                         | 6                        | $3,17 \pm 1,17^*$          | 66,67                        | 2,11                      |
| IV група                                                          | 6                        | $2,67 \pm 1,33^*$          | 50,00                        | 1,34                      |
| V група                                                           | 6                        | $1,67 \pm 1,67^*$          | 33,33                        | 0,56                      |
| Примітка. * – відмінності достовірні щодо контролю ( $p < 0,05$ ) |                          |                            |                              |                           |

Як видно з даних таблиці, розроблені таблетки «Комбідерм» виявили виражений противиразковий ефект при даній моделі в порівнянні з інтактними тваринами. Ми виявили, що кількість тварин 3-ї і 4-ї груп з позитивним клінічним ефектом достовірно не відрізнялося, але в 5-й групі після тривалішого введення подрібнених таблеток «Комбідерм» відсоток тварин з позитивним клінічним ефектом був достовірно вищим. При цьому слід зауважити, що показники в групах тварин, які отримували досліджувані таблетки, достовірно відрізняються від показників противиразкової активності порівняно до модельної патології.

Таким чином, таблетки «Комбідерм» на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині в дозі 1000 мг/кг проявляють виражений противиразковий ефект на моделі преднізолонової виразки.

При морфологічному дослідженні слизової оболонки шлунку тварин першої групи у 100 % випадків не було виявлено жодних патологічних відхилень. Слизова оболонка фундального відділу мала складчасту будову, представлена одношаровим однорядним циліндричним епітелієм (рис. 8.1, а), який вистилає шлункові ямки (рис. 8.1, б), в основі яких відкриваються шлункові залози (рис. 8.1, в). Підслизова основа була представлена сполучною тканиною (рис. 8.1, г) та не містила залоз. Визначалася добре розвинута м'язова оболонка, яка складалася із трьох шарів м'язових волокон (рис. 8.1, д). Зовні стінка шлунку була покрита серозною оболонкою з одношарового плоского епітелію - мезотелію (рис. 8.1, е). Загалом,

стінка шлунку мала нормальну гістологічну будову із збереженням усіх шарів без набряку та без лейкоцитарної інфільтрації.

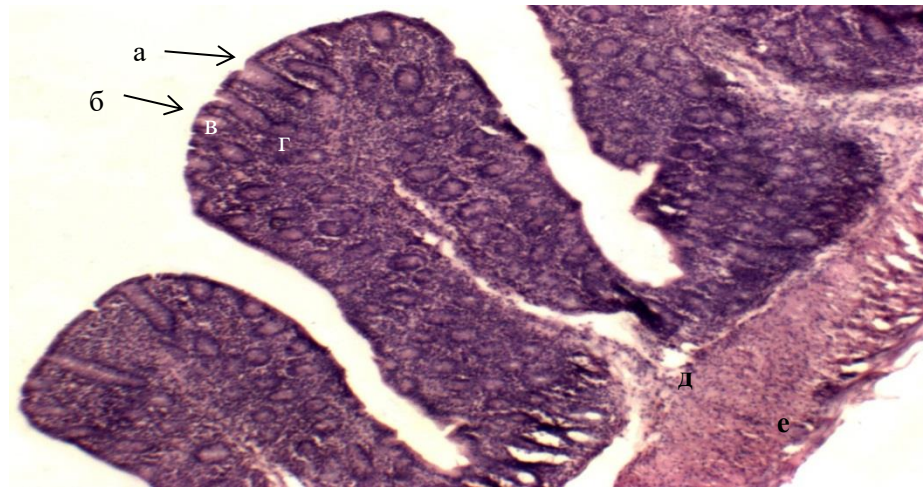


Рис. 8.1 Мікроснімок слизової оболонки шлунку тварин першої групи. Гематоксилін та еозин  $\times 200$ : а – одношаровий епітелій, б – шлункові ямки, в – шлункові залози, г – сполучна тканина, д – м'язова тканина, е – мезотелій

У групі тварин із змодельованою гострою пептичною виразкою шлунку в 100 % випадків було виявлено різні по ступеню вираженості пошкодження, які були охарактеризовані як виразково-ерозивні. Макроскопічно слизова оболонка дна шлунку мала блідо-рожеве забарвлення, місцями з білими плямами, також визначалось суттєве зменшення складчастості фундального відділу слизової оболонки шлунку. При мікроскопічному дослідженні слизової оболонки виявлено її структурну дезорганізацію та неоднорідність деструктивних змін. Відмічалось значне зменшення товщини (рис. 8.2, а) та дифузна лейкоцитарна інфільтрація слизової оболонки шлунку (рис. 8.2, б). Присутні ділянки, де слизова оболонка та підслизовий шар набрякли (рис. 8.2, в), кровоносні судини розширені й повнокровні, наявні крововиливи (рис. 8.2, г). Також виявлено різні за площею й глибиною виразкові дефекти слизової оболонки шлунку (рис. 8.2, д).

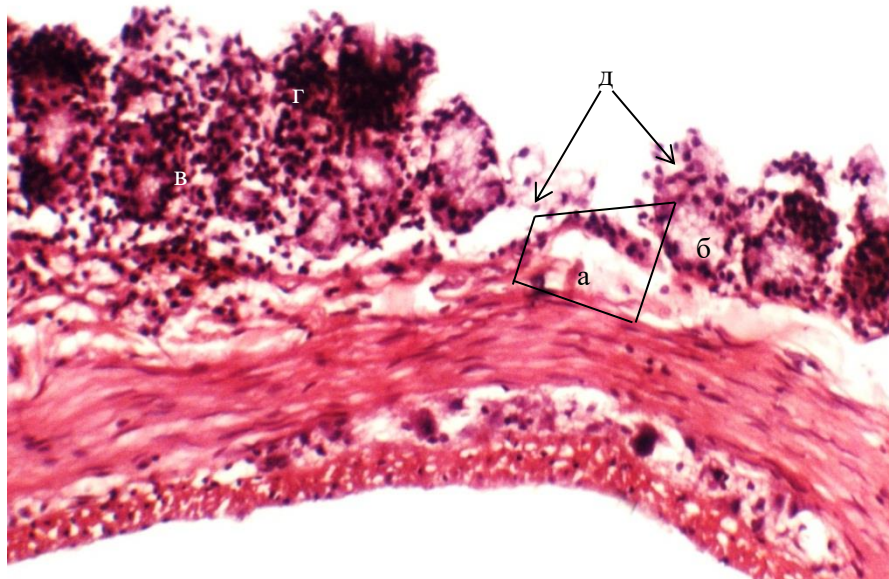


Рис. 8.2 Деструктивний дефект слизової оболонки фундального відділу шлунку тварини групи контролю. Гематоксилін та еозин  $\times 200$ : а – товщина слизової оболонки, б – дифузна лейкоцитарна інфільтрація, в – набряк слизової, г – крововиливи, д – виразкові дефекти

У тварин третьої та четвертої групи при макроскопічному дослідженні виявлено, що слизова оболонка фундального відділу має блідо-рожеве забарвлення, складчастість слизової виражена помірно, виразково-ерозивні ураження слизової візуалізувались переважно на поверхні складок. Мікроскопічне дослідження загалом показало зменшення вираженості дезінтегративних змін у слизовій оболонці, однак нами було виявлено зменшення товщини (рис. 8.3, а) та вогнищева лейкоцитарна інфільтрація слизової оболонки шлунку (рис. 8.3, б), помірно виражені дисциркуляторні зміни у слизовій та підслизовому шарі, виражена дифузна десквамація поверхневого епітелію (рис. 8.3, в). Визначалися також дефекти слизової оболонки (рис. 8.3, г), ступінь вираженості яких був значно меншим у порівнянні із тваринами групи контролю.

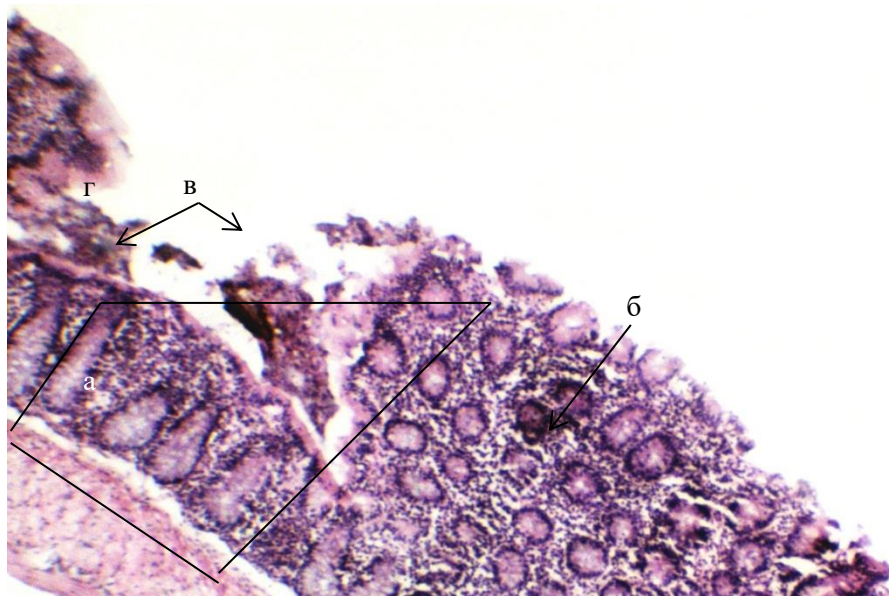


Рис. 8.3 Деструктивний дефект та лейкоцитарна інфільтрація слизової оболонки фундального відділу шлунку тварини III групи. Гематоксилін та еозин  $\times 200$ : а – товщина слизової оболонки, б – вогнищева лейкоцитарна інфільтрація, в – відлущення, г – дефекти слизової оболонки

У дослідних тварин п'ятої групи макроскопічна картина слизової оболонки шлунку значно відрізнялась від аналогічної слизової тварин групи контролю. Ступінь вираженості виразково-ерозивних дефектів був значно менший, а виявлені ці ураження лише у половини тварин дослідної групи. Слизова оболонка мала блідо-рожеве забарвлення, складчастість слизової виражена помірно, невеликі ерозії невизначеної форми визначалися лише на поверхні складок. Гістологічне дослідження слизової оболонки шлунку показало, що структурна організація слизової оболонки та залоз практично збережена, хоча і спостерігалось деяке зменшення товщини слизової оболонки (рис. 8.4, а). Визначалися ділянки із вогнищевим набряком слизового та підслизового шару (рис. 8.4, б), клітинна насиченість власної пластинки слизової оболонки помірна. Також мала місце десквамація поверхневого епітелію (рис. 8.4, в) та локальна лейкоцитарна інфільтрація (рис. 8.4, г). Глибоких деструктивних дефектів практично не визначалось.



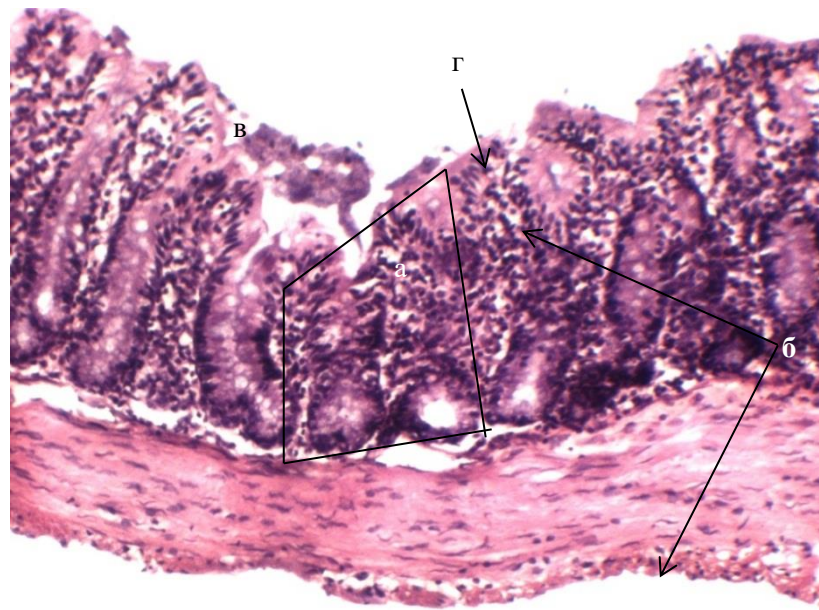


Рис. 8.4 Зменшення товщини, десквамація поверхневого епітелію та лейкоцитарна інфільтрація слизової оболонки фундального відділу шлунку тварини V групи. Гематоксилін та еозин  $\times 200$ : а – товщина слизової оболонки, б – локальний набряк, в – відлущення, г – вогнищева лейкоцитарна інфільтрація

Проведені морфологічні дослідження дозволяють зробити висновок, що використання таблеток «Комбідерм» дозволяє попереджувати зменшення товщини слизової оболонки, лейкоцитарну інфільтрацію, набряк слизової та вираженість виразково-ерозивних дефектів. Ця здатність противиразкових ефектів була найбільш виражена у 5-ій досліджуваній групі тварин, що піддавалися найдовшому впливу досліджуваного засобу, в порівнянні з 3-ю та 4-ю групами.

Отже, у ході експериментів ми дослідили противиразкову активність таблеток «Комбідерм» при експериментальній гострій пептичній виразці шлунку. На наш погляд, їх гастропротекторна дія може бути пов'язана з біологічною дією амінокислот як будівельного матеріалу організму, зокрема впливу лейцину, що сприяє синтезу білку за рахунок збільшення активності mTOR і фосфорилуванню білку eIF4G, бере участь в синтезі соматотропіну [377].

Отже, на моделі спиртово-преднізолонової виразки шлунку в щурів досліджено противиразкову активність таблеток «Комбідерм». Показано, що введення в шлунок за допомогою зонда подрібнених таблеток на основі порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 і 2 шарів у дозі 1000 мг/кг зумовлює гастропротекторний вплив

та стимулює репаративні процеси в слизовій оболонці шлунку. Найкращий ефект виявлено у групі тварин, які отримували подрібнені таблетки «Комбідерм» за п'ять днів до моделювання спиртово-преднізолонової виразки та п'ять днів після.

#### 8.1.2.2 Експериментальне вивчення гіпоглікемічної дії таблеток «Комбідерм»

При встановленні особливостей гіпоглікемічної активності розроблених таблеток «Комбідерм» визначали найбільш ефективні за гіпоглікемічною активністю дози таблеток «Комбідерм» в оральному тесті толерантності до глюкози (ОТТГ) у тварин. При цьому ефективність засобу оцінювали в дозах, які зазвичай використовуються при аналогічних дослідженнях гіпоглікемічних властивостей інших засобів, до складу яких входять амінокислоти.

*Визначення найбільш ефективної за гіпоглікемічною активністю дози досліджуваного засобу «Комбідерм» в ОТТГ*

Першим етапом роботи було провести фармакологічний скринінг та експериментально визначити найбільш ефективну за гіпоглікемічною дією дозу засобу в ОТТГ, яку в подальшому планувалось використовувати з гіпоглікемічною дією. Щоб встановити вплив досліджуваного засобу на стан глюкозного гомеостазу та чутливість до інсуліну оцінювали динаміку глікемії під час проведення ОТТГ у щурів.

Виразність гіпоглікемічного ефекту засобу залежить від характеру харчування, тому скринінг проведено на тваринах, які протягом двох тижнів отримували стандартний корм з достатньою кількістю вуглеводів. Для виключення впливу їжі на всмоктування досліджуваного засобу, глюкозотолерантний тест проводили після шестигодинного голодування щурів. До та після цього робили забір крові для визначення рівня глікемії.

Для визначення дози таблеток «Комбідерм», експерименти проводили на білих нелінійних щурах-самцях, з вихідною масою 180-200 г, з нормальним вуглеводним гомеостазом в умовах глюкозного навантаження, яких рандомізували методом випадкової вибірки. Усіх піддослідних тварин було поділено на наступні групи

(n=6): 1 – інтактні щури; 2–7 групи – тварини, які отримували глюкозне навантаження (внутрішньошлунково 40 % розчин глюкози з розрахунку 3 г/кг маси тіла; 3, 4, 5, 6, та 7 групам тварин за допомогою зонда *per os* вводили подрібнені таблетки «Комбідерм» відповідно у дозі (50, 75, 100, 125 і 150) мг/кг відповідно за 1 год до «цукрового навантаження». Інтактні тварини отримували воду у відповідному дозуванні.

Визначення можливої гіпоглікемічної дії засобу при його одноразовому введенні проводили на моделі гіперглікемії, викликаній внутрішньо шлунковим введенням за допомогою зонду 40 % розчину глюкози у дозі 3 г/кг маси тіла. Глюкозотолерантний тест проводили після попереднього шестигодинного голодування тварин.

Гіпоглікемічну дію засобу оцінювали за здатністю знижувати рівень глюкози на максимумі розвитку гіперглікемії після навантаження глюкозою шляхом побудови графіку глікемічної кривої (натще – 0 точка, через 30, 60, 90, 120, 180 хв після навантаження глюкозою).

Концентрацію глюкози в крові визначали за допомогою тест-смужок, глюкометром «Ассу-Chek performa», Німеччина. Кров для досліджень отримували з хвостової вени щурів, шляхом дистальної резекції хвоста.

У результаті проведеного первинного фармакологічного скринінгу гіпоглікемічної активності засобу встановлена його здатність знижувати рівень глюкози в крові тварин, яка мала дозозалежний характер (рис. 8.5).

Зокрема в дозах 50, 75, 100, 125 і 150 мг/кг спостерігалось достовірне зниження рівня глюкози в крові щурів в усі терміни спостереження, тобто через (30, 60, 90, 120 і 180) хв після цукрового навантаження (рис. 8.5).

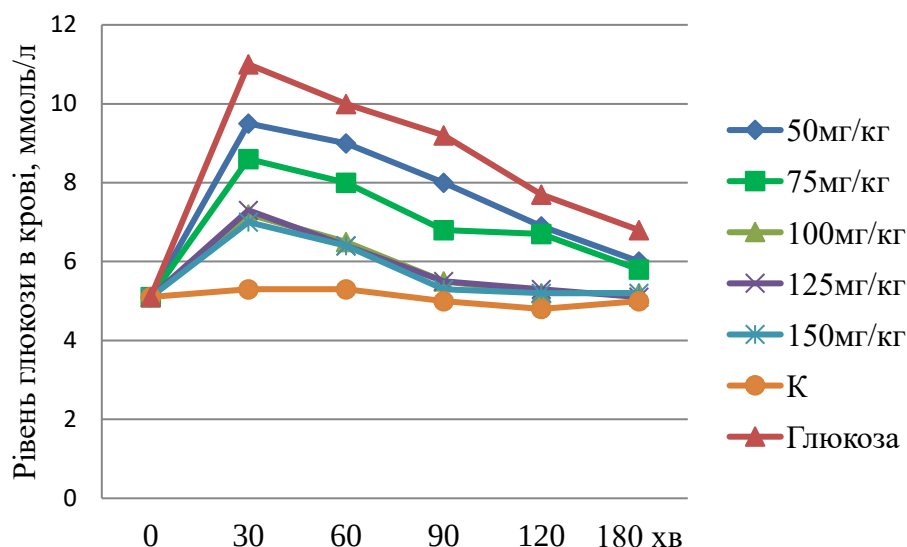


Рис. 8.5 Динаміка рівня глікемії в ОТТГ у щурів на фоні застосування «Комбідерм» в різних дозах

Гіпоглікемічний ефект досліджуваного засобу був найбільш відчутний через перші 30 і 60 хвилин після глюкозного навантаження, тобто у термін, коли фіксувалась найвища гіперглікемія. В дозі 50 мг/кг рівень глікемії знижувався порівняно з аналогічним показником тварин, які досліджуваний засіб не отримували – на 23,6%, в дозі 75 мг/кг – на 41,2%, в дозі 100 мг/кг – на 68,6%, в дозі 125 мг/кг – на 66,7% і в дозі 150 мг/кг – на 72,6% ( $p < 0,05$ ).

Водночас «Комбідерм» в дозі 50 мг/кг в цьому терміні спостереження сприяв зниженню гіперглікемії на 19,6%, в дозі 75 мг/кг – на 39,2%, в дозі 100 мг/кг – 68,6% і в дозах 125 мг/кг і 150 мг/кг – на 70,9% ( $p < 0,05$ ).

Аналогічний характер гіпоглікемічної активності спостерігався також і в інші терміни експерименту (90-180 хв). При цьому слід зазначити, що в терміні пікових відхилень глікемічної кривої, яка відповідала 30-60 хв після глюкозного навантаження щурів гіпоглікемічна дія засобу в дозах 100-150 мг/кг за своєю виразністю статистично достовірно перевищувала аналогічну дію в дозах 50 мг/кг та 75 мг/кг. При цьому відмінності показників зміни рівня глікемії на фоні застосування в дозах вище 100 мг/кг були недостовірними ( $p > 0,05$ ).

Отже, нами встановлено, що збільшення дози досліджуваного засобу посилювало гіпоглікемічний ефект лише до дози 100 мг/кг. Подальше підвищення



доза до 125 мг/кг та 150 мг/кг суттєво не збільшувало його гіпоглікемічної дії в ОТТГ.

Таким чином, результати досліджень показали, що найбільш ефективною серед випробуваних доз досліджуваного засобу є доза 100 мг/кг, за профілактичного введення якої спостерігалось інтенсивне і пролонговане зниження концентрації глюкози у крові піддослідних тварин за всіма часовими точками експерименту.

*Визначення порівняльної гіпоглікемічної активності «Комбідерм» і референс-препарату Арфа комбі за даними ОТТГ у інтактних щурів*

Метою даного фрагменту роботи стало встановлення порівняльної гіпоглікемічної активності досліджуваного засобу в найбільш оптимальній терапевтичній дозі 100 мг/кг у порівнянні з референс препаратом Арфа комбі (АТ «Фармак») в дозі 150 мг/кг за даними ОТТГ у інтактних щурів [378].

У щурів досліджуваних груп визначали вихідний рівень глюкози та рівень глюкози крові через 30, 60, 90 і 120 хв після глюкозного навантаження в ОТТГ.

Встановлено, що рівень глюкози в крові тварин через 30 хв після її введення достовірно перевищував вихідний: у групі без корекції – на 200 % ( $p < 0,05$ ), у групі тварин, що отримували препарат порівняння Арфа комбі – на 98,2 % ( $p < 0,05$ ), у тварин, що отримували «Комбідерм» – на 34,5 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками контрольної групи тварин (рис. 8.6).

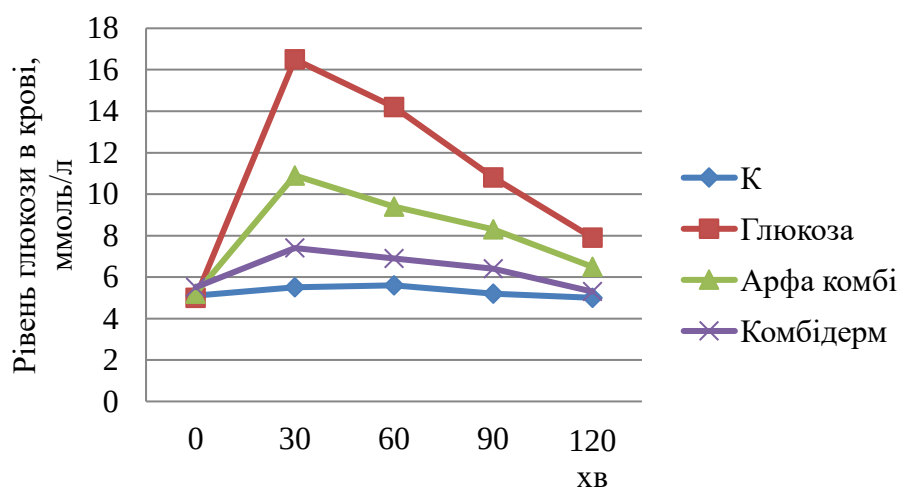


Рис. 8.6 Порівняльний вплив «Комбідерм» та Арфа комбі на динаміку зміни рівня глюкози в ОТТГ у інтактних тварин

При введенні тваринам референс препарату Арфа комбі порівняно з показниками групи тварин, які корекції не отримували, спостерігалось зниження рівня глікемії через 30 хв – на 35,7 %; через 60 хв – на 33,8%, через 90 хв – на 33,2%; та через 120 хв – на 17,7% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Так, після одноразового введення «Комбідерм» спостерігали зниження рівня глюкози в крові через 30 хв – на 55,2 %, через 60 хв – на 51,4 %, через 90 хв – на 40,7 %, та через 120 хв – на 32,9 % порівняно з групою тварин, які корекції не отримували ( $p < 0,05$ ). Порівнюючи гіпоглікемічні криві «Комбідерм» та референс препарату Арфа комбі спостерігали тенденцію до зниження глюкози в обох групах з кращим гіпоглікемічним ефектом у групі тварин, яким вводили досліджуваний засіб.

Отже, аналіз результатів досліджень гіпоглікемічної активності досліджуваного засобу показав, що таблетки «Комбідерм» в дозі 100 мг/кг в ОТТГ проявив більш виразну гіпоглікемічну дію, за якою достовірно переважав гіпоглікемічні ефекти референс-препарату Арфа комбі в дозі 150 мг/кг протягом усього терміну експерименту [372].

Отримані результати обґрунтовують доцільність застосування таблеток «Комбідерм» як противиразковий та гіпоглікемічний засіб.

## 8.2 Розрахунок економічних показників таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином

Типова калькуляція виробничих витрат на ЛЗ АСК з аторвастатином, таблетки, 75/10 мг (упаковка № 30) включає розрахунок вартості сировини і матеріалів, інших матеріальних витрати та трудових витрат (табл. 8.3-8.5).

Таблиця 8.3

### Вартість сировини і матеріалів (інгредієнти, тара, пакувальні матеріали)

| Назва сировини (АФІ) /матеріалів | Кількість, кг/шт.,<br>на 1 тис. уп. № 30 | Ціна, грн./кг<br>(12.03.2018) | Вартість, грн. |
|----------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|----------------|
| 1                                | 2                                        | 3                             | 4              |
| АСК                              | 2,250 кг                                 | 129,58                        | 291,56         |

Продовж. табл. 8.3

| 1                                                          | 2                 | 3       | 4              |
|------------------------------------------------------------|-------------------|---------|----------------|
| Аторвастатин кальцію                                       | 0,3108 кг         | 16,461  | 5,12           |
| МКЦ 101                                                    | 0,5565 кг         | 91,51   | 50,93          |
| Кальцію карбонат                                           | 1,140 кг          | 328,60  | 374,60         |
| Крохмаль кукурудзяний                                      | 1,16955 кг        | 58,13   | 67,99          |
| Гідроксипропілцелюлоза (Klucel EXF)                        | 0,072 кг          | 1,245   | 0,09           |
| Полоксамер 338                                             | 0,01095 кг        | 807,83  | 8,85           |
| Кислота лимонна безводна                                   | 0,0225 кг         | 117,65  | 2,65           |
| МКЦ 102                                                    | 0,4377 кг         | 86,58   | 37,90          |
| Кальцію стеарат                                            | 0,030 кг          | 122,54  | 3,68           |
| ДЕЗІНФІКУЮЧИЙ ЗАСІБ "P3-cosa PUR 80"                       | 0,006000 л        | 419,77  | 2,52           |
| Ет. гр. (90х60) АСК+Аторвастатин, таб. 75/10мг №30         | 14,000000 шт      | 1,52    | 21,28          |
| Ет. с/кл (35х28) темп. збер. не вище +25                   | 14,000000 шт      | 0,05    | 0,70           |
| Ет. с/кл (80х15) контр. відкр. на ящик                     | 42,000000 шт.     | 0,55    | 23,10          |
| Інструкція АСКз аторвастатином, таб. 75/10мг №30           | 1,015000 тис. шт. | 211,87  | 215,05         |
| КУТНИКИ г/карт. мар Т24 С(100х1100)мм                      | 0,780000 шт.      | 1,51    | 1,18           |
| МІШКИ П/Е(600Х500)мм ТОВ.80мкм                             | 4,400000 шт.      | 2,80    | 12,32          |
| МІШКИ П/Е(750Х750)мм ТОВ.80мкм                             | 18,500000 шт.     | 3,53    | 65,31          |
| Пачки АСКз аторвастатином, таб. 75/10мг №30                | 1,015000 тис. шт. | 2020,50 | 2050,81        |
| Плівка п/е розтяг."стретч"ш.500ммт.25                      | 0,084000 кг       | 46,74   | 3,93           |
| Фольга ламінована полівінілхлоридна та поліамідом Ш.144 мм | 7,500000 кг       | 318,39  | 2387,93        |
| ПРОКЛАДКИ г/карт. мар Т24 С(1180х790)мм                    | 0,900000 шт.      | 6,35    | 5,72           |
| Прокладки г/к 334х223 д/ящ 344х232х178                     | 28,000000 шт.     | 0,58    | 16,24          |
| Стрічка клейова"скотч"с логотипом                          | 18,000000 м       | 0,25    | 4,50           |
| Фольга алюмінієва друкарська лакована Ш.140 мм             | 1,670000 кг       | 275,79  | 460,57         |
| Ящик г/карт.(388х244х296)                                  | 14,000000 шт.     | 6,50    | 91,00          |
| <b>Всього</b>                                              |                   |         | <b>6205,53</b> |

Таблиця 8.4

**Інші матеріальні витрати (допоміжні матеріали, освоєння та підготовка виробництва, цехові та інші витрати)**

| Назва матеріалів                          | Кількість, кг/шт., на 1 тис. уп. № 30 | Ціна, грн./кг (12.03.2018) | Вартість, грн. |
|-------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------|
| <b>Транспортно-заготівельні витрати</b>   | 0,02                                  | всього                     | <b>431,48</b>  |
| Вода питна                                | 0,120000 м <sup>3</sup>               | 11,84                      | 1,42           |
| Електроенергія                            | 8,928000 кВт.год                      | 1,84                       | 16,43          |
| Пар                                       | 10,690000 Мкал                        | 1,43                       | 15,29          |
| <b>Енергетичні витрати для техн.цілей</b> |                                       |                            | <b>33,14</b>   |

**Трудові (основна та додаткова заробітна плата) та інші виробничі витрати**

| Назва витрат                  | Вартість, грн.   |
|-------------------------------|------------------|
| Заробітна плата               | <b>823,14</b>    |
| Резерв                        | 89,49            |
| Нарахування                   | 334,59           |
| <b>Прямі витрати</b>          | <b>7 915,11</b>  |
| Загально-виробничі витрати    | 9 710,81         |
| <b>Виробнича собівартість</b> | <b>17 625,92</b> |

Проведені обчислення дозволили визначити, що для виготовлення 1 тис. упаковок №30 розроблених таблеток АСК з аторвастатином необхідно витратити 17 625,92 грн.

З метою економічної оцінки витрат на досліджуваний комбінований засіб у порівнянні з аналогічними монопрепаратами розраховано їх виробничу собівартість (табл. 8.6).

Таблиця 8.6

**Порівняння економічних показників комбінованого і монопрепаратів АСК  
і аторвастатину виробництва АТ «Фармак»**

| Елементи витрат                         | Витрати, грн/тис. упак.                       |                                           |                                                    |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                         | АСК з аторвастатином, таблетки, 75/10 мг № 30 | Кардісейв (АСК), таблетки в/о, 75 мг № 30 | Аторвакор (аторвастатин), таблетки в/о, 10 мг № 30 |
| Сировина та допоміжні матеріали         | 6 205,53                                      | 4 710,62                                  | 10 472,71                                          |
| Транспортно-заготівельні витрати        | 431,48                                        | 431,48                                    | 431,48                                             |
| Енергетичні витрати для технічних цілей | 33,14                                         | 30,88                                     | 30,88                                              |
| Заробітна плата                         | 823,14                                        | 823,14                                    | 823,14                                             |
| Резерв                                  | 89,49                                         | 89,49                                     | 89,49                                              |
| Нарахування                             | 334,59                                        | 334,59                                    | 334,59                                             |
| <b>Прямі витрати</b>                    | <b>7 915,11</b>                               | <b>6 420,20</b>                           | <b>12 182,29</b>                                   |
| Загально-виробничі витрати              | 9 710,81                                      | 9 710,81                                  | 9 710,81                                           |
| <b>Виробнича собівартість</b>           | <b>17 625,92</b>                              | <b>16 131,01</b>                          | <b>21 893,10</b>                                   |
|                                         |                                               | <b>38 024,11</b>                          |                                                    |

Проведені розрахунки виробничої собівартості таблеток АСК з аторвастатином показують переваги комбінованого препарату в порівнянні з аналогічними витрати для монопрепаратів у 2,16 рази.

## Висновки до розділу 8

1. Результати фармакологічного вивчення таблеток «Комбідерм» дозволяють віднести їх до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини) за класифікацією К. К. Сидорова, оскільки їх  $DL_{50} > 5000$  мг/кг при внутрішньо шлунковому введенні.

2. Вперше експериментально виявлено противиразкову дію таблеток «Ксенодерм». На моделі спиртово-преднізолонової виразки шлунку в щурів вперше підтверджено противиразкову активність таблеток «Комбідерм» в дозі 1000 мг/кг.

3. Вперше виявлено цукрознижувальну дію кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 і 2 шарів. Вперше експериментально підтверджено гіпоглікемічний ефект таблеток «Комбідерм». В оральному тесті толерантності до глюкози досліджуваний засіб в найбільш оптимальній терапевтичній дозі 100 мг/кг проявив більш виразну гіпоглікемічну дію в порівнянні з референс препаратом Арфа комбі в дозі 150 мг/кг. Розроблені таблетки є перспективним ЛЗ для комплексної терапії ЦД.

4. Показано доцільність розробки комбінованих препаратів за рахунок економічної ефективності. Розрахунки вартості таблеток ацетилсаліцилової з аторвастатином показують переваги комбінованого препарату в порівнянні з аналогічними витрати для монопрепаратів.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Тригубчак ОВ, Вольська АС, Курило ХІ. Скринінгові дослідження таблеток «Комбідерм». *Медична і клінічна хімія*. 2018;2:105-11 (Особистий внесок – планування експерименту, підготовка об'єктів та матеріалів дослідження, аналіз отриманих результатів, написання статті).

2. Тригубчак ОВ, Фурдела МЯ, Вольська АС, Курило ХІ. Дослідження ефективності таблеток «Комбідерм» при експериментальній гострій пептичній виразці шлунку. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018;3(59):67-72

(Особистий внесок – планування і підготовка експериментальних досліджень, опрацювання результатів дослідження, підготовка матеріалів до друку).

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування технологічних основ фармацевтичної розробки та експериментальне підтвердження оптимального складу і технології комбінованих ТЛФ.

1. Проаналізовано та узагальнено дані літератури щодо основних аспектів комбінованих препаратів, їх технологічних особливостей. Виділено напрямки створення ЛЗ при поєднанні діючих речовин, що застосовуються в одній схемі лікування. Показано шляхи усунення взаємодій при фармацевтичній розробці комбінованих ТЛФ.

2. Запропоновано алгоритм теоретичного та експериментального обґрунтування створення і дослідження комбінованих ТЛФ. Доцільність поєднання діючих речовин підтверджується за результатами інформаційного пошуку окремих АФІ. На етапі преформуляції здійснюється вибір цільового профілю продукту. В залежності від стратегії реєстрації та потенційної взаємодії АФІ та ДР опрацьовано диференційований підхід до фармацевтичної розробки, що включає встановлення складу ЛФ, технології, розробку методів контролю якості, дослідження стабільності та пакування. У подальшому проводиться трансфер технології до промислових масштабів. Кінцевою точкою розробки комбінованих ТЛФ є фармакологічне вивчення. Після реєстрації препарат виходить на ринок.

3. На підставі проведеного маркетингового аналізу асортименту ЛЗ встановлено, що комбіновані препарати займають 21 % фармацевтичного ринку. Найбільшу частку всередині групи складають засоби, що впливають на серцево-судинну систему; засоби, що впливають на шлунково-кишковий тракт і метаболізм; засоби, що діють на нервову систему. Серед комбінованих ЛЗ переважають ТЛФ (62,63 %), більшість яких представлені у формі таблеток, порошків та капсул. Відмічено відсутність аналогів засобів з кріоліофілізованої ксенодерми свині серед ЛЗ та дієтичних добавок, що містять амінокислоти. Обґрунтовано доцільність створення вітчизняних таблеток АСК з аторвастатином в дозі 75/10 мг. Запропоновано також розробити комбінацію АСК з парацетамолом і аскорбіновою

кислотою по 300/200/300 мг у формі шипучих таблеток, що відсутні на фармацевтичному ринку України. Аналіз широкого асортименту жарознижуючих порошків для орального застосування дозволив відмітити відсутність вітчизняних аналогів Терафлю фірми Novartis Consumer Health S.A., Швейцарія, до складу якого входить 325 мг парацетамолу, 50 мг кислоти аскорбінової, 10 мг фенілефрину гідрохлориду, 20 мг феніраміну малеату.

4. Вивчено технологічні аспекти створення оригінальних комбінованих ТЛФ – таблеток «Комбідерм» з порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го і 2-го шарів. Методами математичного планування експерименту встановлено вплив ДР на показники якості досліджуваних ЛФ. Встановлено взаємозв'язок між вивченими фармацевтичними факторами та фармако-технологічними показниками досліджуваних комбінованих ТЛФ. Для таблеток «Комбідерм» запропоновано оптимальний склад при використанні 0,040 г порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го шару, 0,400 г порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 2-го шару, 0,042 г неусіліну US2, 0,106 г МКЦ 102, 0,084 г сорбіту, 0,021 г натрію кроскармелози і 0,007 г магнію стеарату. Таблетки отримано методом прямого пресування. Критичним параметром процесу виробництва було зусилля пресування. В інтервалі від 290 МПа до 435 МПа отримано таблетки «Комбідерм» з найкращими показниками якості при мінімальних відхиленнях.

5. На прикладі таблеток АСК з аторвастатином показано етапи розробки ЛЗ з фіксованою комбінацією. Взаємодію між компонентами мінімізовано шляхом отримання гранул аторвастатину методом вологої грануляції та введенням АСК в масу для таблетування. Розроблено оптимальний склад таблеток: АСК 75,00 мг, аторвастатину кальцію тригідрату 10,36 мг, МКЦ 101 18,55 мг, МКЦ 102 14,59 мг, кальцію карбонату 38,00 мг, крохмалю кукурудзяного 38,985 мг, ГПЦ (Klucel EXF) 2,40 мг, поллоксамеру 338 0,365 мг, кислоти лимонної безводної 0,75 мг, кальцію стеарату 1,00 мг. Доведено відповідність профілів вивільнення АСК і аторвастатину з розроблених таблеток монопрепаратам. Фактор подібності вивільнення АСК у порівнянні з Кардіомагніл, таблетки по 75 мг складав 86,0, а вивільнення аторвастатину в порівнянні з Ліпримар, таблетки по 10 мг – 55,8. Вивчено вплив



зусилля пресування на основні показники якості (висота таблеток, стиранисть, стійкість до роздавлювання, розпадання) таблеток АСК з аторвастатином. Для промислового серійного виробництва двояковипуклих таблеток діаметром 8 мм запропоновано оптимальний режим таблетування 9 кН.

6. Проведено порівняльну оцінку фармако-технологічних властивостей Sorb-Cel® трьох марок М, R і Е. Встановлено, що Sorb-Cel Е придатний лише для виготовлення шипучих порошків. Найбільш раціональною комбінацією вибрано співвідношення АСК з Sorb-Cel®М (1:3). Досліджено вплив ДР з груп солей натрію, полімерів, цукрів та лубрикантів на отримання шипучих таблеток АСК з Sorb-Cel®. Найкращі експериментальні результати отримали при використанні АСК з Sorb-Cel®М і натрію кроскармелозою в співвідношенні (1:3:1) при додавання 1 % натрію лаурилсульфату.

7. Розроблено оптимальний склад та технологію засобу з добре вивченим медичним застосуванням у формі шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти. Науково-обґрунтовано та експериментально підтверджено вибір оптимальних кількостей компонентів у складі: 300 мг АСК, 300 мг аскорбінової кислоти, 105 мг лимонної кислоти безводної, 153 мг натрію гідрокарбонату, 185,7 мг лактози моногідрату, 200 мг парацетамолу, 178,4 мг сорбіту, 8 мг кросповідону XL-10, 5,4 мг сахарину натрію, 27 мг ароматизатора лимонного, 37,5 мг натрію стеарилфумарату. Для підвищення стабільності шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти використано комбінований спосіб введення. Введення гранульованого парацетамолу однозначно покращує текучість маси для таблетування. Показано вплив форми таблетки на процес пресування, зовнішній вигляд, висоту, однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стиранисть, розпадання, прозорість, запах і смак розчину. Оптимальними були круглі таблетки діаметром 17 мм з середньою масою 1,5 г.

8. Розроблено комбінований генеричний ЛЗ у формі порошку для орального застосування «Цитрік» в пакетиках саше, до складу якого входить парацетамол, аскорбінова кислота, фенілефрину гідрохлорид і феніраміну maleat. Використовуючи дисперсійний аналіз, відібрано ДР з груп лужної та кислотної

фракцій, барвників, ароматизаторів, наповнювачів. Методом випадкового балансу вивчено вплив кількостей 7 ДР на фармако-технологічні властивості порошкових мас та фізичні характеристики розчину. Одним з найважливіших показників виявився рН розчину, від якого залежить розчинність порошку. Запропоновано оптимальний склад порошку для орального розчину «Цитрік»: 0,325 г парацетамолу, 0,05 г аскорбінової кислоти, 0,01 г фенілефрину гідрохлориду, 0,02 г феніраміну maleату, 0,082 г кальцію фосфату, 0,121 г натрію цитрату, 1,222 г кислоти лимонної безводної, 0,05 г кислоти яблучної, 0,0383 г куркуміну, 0,2085 г ароматизатора лимон-лайм, 0,0032 г титану діоксиду і 20 г цукрової пудри. Вивчено послідовність введення інгредієнтів та досліджено оптимальну технологію з використанням методу компактування. За результатами проведених досліджень препарат «Цитрік» зареєстрований та внесений до Державного реєстру ЛЗ України.

9. Проведено порівняльний аналіз складу макро-, мікроелементів та амінокислот у порошку 1-го і 2-го шарів кріоліофілізованої ксенодерми свині. За допомогою рентгендифракційного дослідження розроблених таблеток АСК з аторвастатином встановлено відсутність взаємодії між компонентами. Науково обґрунтовано методики контролю якості досліджуваних комбінованих ТЛФ з використанням методу ВЕРХ. Підтверджено стабільність у процесі зберігання впродовж 2 років для запропонованих засобів: «Комбідерм» при температурі  $(5\pm 3)^\circ\text{C}$ ; АСК з аторвастатином, АСК, парацетамол і аскорбінова кислота, «Цитрік» при температурі  $(25\pm 2)^\circ\text{C}$  та відносній вологості  $(60\pm 5)\%$ .

10. Показано економічні переваги комбінованих таблеток АСК з аторвастатином у порівнянні з аналогічними монопрепаратами (Кардісейв, табл. в/п/о по 75 мг № 30 та Аторвакор, табл. в/п/о по 10 мг № 30 виробництва АТ «Фармак»). Витратним методом наведено калькуляцію ціни на розроблені комбіновані таблетки АСК з аторвастатином по 75/10 мг № 30. Виробнича собівартість складає 17 625,92 грн/тис. упаковок, що у 2,16 рази менша для двох препаратів-порівняння.

11. Результати фармакологічного вивчення таблеток «Комбідерм» дозволяють віднести їх до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини) за

класифікацією К. К. Сидорова, оскільки їх  $DL_{50} > 5000$  мг/кг при внутрішньо шлунковому введенні. На моделі спиртово-преднізолонової виразки шлунку в щурів вперше підтверджено противиразкову активність таблеток «Комбідерм» в дозі 1000 мг/кг. Вперше експериментально підтверджено гіпоглікемічний ефект таблеток «Комбідерм». В оральному тесті толерантності до глюкози досліджуваний засіб в найбільш оптимальній терапевтичній дозі 100 мг/кг проявив більш виразну гіпоглікемічну дію в порівнянні з референс препаратом Арфа комбі в дозі 150 мг/кг.

12. Результати роботи впроваджено у виробничий і навчальний процес. Для порошку для орального розчину «Цитрік» по 22,13 г в саше № 10 (10x1) в пачці, ПАТ «Фармак» отримано РП № UA/15885/01/01 від 29.03.2017 і акт впровадження від 25.04.2018. Таблетки АСК з аторвастатином, 75/10 мг № 30 (10x3) і шипучі таблетки АСК, парацетамолу, аскорбінової кислоти по 300/200/300 мг апробовано в дослідно-промислових умовах ПАТ «Фармак» (акти впровадження від 25.04.2018). Апробацію таблеток «Комбідерм» № 50 в банці у ТОВ «Інститут біомедичних технологій» підтверджено актом впровадження від 26.12.2018. Фрагменти дисертації впроваджено в науково-дослідну роботу та навчальний процес ряду кафедр закладів вищої освіти України (13 актів впровадження).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Rossi A. Innovative technologies for oral drug delivery. *Curr Drug Deliv*. 2013 Feb;10(1):4-8.
2. Давидова ІВ, Корост ЯВ. Комбінована терапія в сучасному лікуванні артеріальної гіпертензії: фіксовані та нефіксовані комбінації. *Ліки України*. 2017;2(208):24-9.
3. Дзецюх ТІ, Кліщ ІМ, Марущак МІ. Вплив комбінованих таблеток на основі екстракту з кореня ехінацеї, аскорбінової кислоти та цинку аспарагінату на цитокіновий статус щурів з гострим пародонтитом на тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013;3,2(103):153-7.
4. Коваль СМ, Першина КС, Старченко ТГ. Комбінована терапія хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2013;1:24-8.
5. Кривопустов СП. Комбінована мукоактивна терапія захворювань дихальних шляхів у дітей, що супроводжуються утворенням в'язкого секрету. *Здоров'я дитини*. 2017;12(2):158-61.
6. Лапшин ОВ. Комбінована антигіпертензивна терапія – сучасний тренд лікування. *Ліки України*. 2013;1(167):30-5.
7. Новицька АВ, Корост ЯВ, Сірик ВО. Комбінована терапія артеріальної гіпертензії: вибір найкращого варіанту. *Ліки України*. 2017;5(211):22-5.
8. Соколова ЛК. Комбінована терапія аналогом глюкагоноподібного пептиду 1 ліраглутидом і базальним інсуліном: фізіологічне обґрунтування, огляд клінічних досліджень і практичний досвід застосування. *Ендокринологія*. 2015;20(4):689-95.
9. Остроумова ОД, Предтеченская АВ, Степура ОБ, Шорикова ЕГ. К вопросу о выборе схемы антигипертензивной терапии с позиции стоимости лечения. *Кардиология*. 2015;5:89-94.
10. Bramlage P. Fixed-dose combinations of renin-angiotensin blocking agents with calcium channel blockers or hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2009;10(11):1755-67.

11. Danilov SM, Tovsky SI, Schwartz DE, Dull RO. ACE Phenotyping as a Guide Toward Personalized Therapy With ACE Inhibitors. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2017;22(4):374-86.

12. Karpov Y, Dongre N, Vigdorchik A, Sastravaha K. Amlodipine/valsartan single-pill combination: a prospective, observational evaluation of the real-life safety and effectiveness in the routine treatment of hypertension. *Adv Ther*. 2012 Feb;29(2):134-47.

13. Khan W, Moin N, Iktidar S, Sakrani J, Abid R, Afzal J, et al. Real-life effectiveness, safety, and tolerability of amlodipine/valsartan or amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination in patients with hypertension from Pakistan. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2014 Apr;8(2):45-55.

14. Kjeldsen SE, Cha G, Villa G, Mancia G. Nifedipine GITS/Candesartan Combination Therapy Lowers Blood Pressure Across Different Baseline Systolic and Diastolic Blood Pressure Categories: DISTINCT Study Subanalyses. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(9):1120-9.

15. Lezama-Martínez D, Valencia-Hernández I, Flores-Monroy J, Martínez-Aguilar L. Combination of  $\beta$  Adrenergic Receptor Block and Renin-Angiotensin System Inhibition Diminished the Angiotensin II-Induced Vasoconstriction and Increased Bradykinin-Induced Vasodilation in Hypertension. *Dose Response: An International Journal*. 2017 October-December:1-7.

16. Saito I, Fujikawa K, Saruta T, Tomita F, Kimura H, Nagakura T, Hiraoka T. Cost-effectiveness analysis: controlled-release nifedipine and valsartan combination therapy in patients with essential hypertension: the adalat CR and valsartan cost-effectiveness combination (ADVANCE-Combi) study. *Hypertension Research*. 2008;31(7):1399-1405.

17. Setiawati A, Kalim H, Abdillah A. Clinical Effectiveness, Safety and Tolerability of Amlodipine/Valsartan in Hypertensive Patients: the Indonesian Subset of the EXCITE Study. *Acta Med Indones*. 2015;47(3):223-33.

18. Bailey CJ, Day C. Fixed-dose single tablet antidiabetic combinations. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Jun;11(6):527-33.

19. Harris SB. The power of two: an update on fixed-dose combinations for type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(11):1453-62.
20. Kim S, Jang IJ, Shin D, Shin DS, Yoon S, Lim KS, et al. Investigation of bioequivalence of a new fixed-dose combination of acarbose and metformin with the corresponding loose combination as well as the drug-drug interaction potential between both drugs in healthy adult male subjects. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(4):424-31.
21. Lavernia F, Adkins SE, Shubrook JH. Use of oral combination therapy for type 2 diabetes in primary care: Meeting individualized patient goals. *Postgrad Med*. 2015;127(8):808-17.
22. Vijayakumar TM, Jayram J, Meghana Cheekireddy V, Himaja D, Dharma Teja Y, Narayanasamy D. Safety, Efficacy, and Bioavailability of Fixed-Dose Combinations in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Updated Review. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2017;84:4-9.
23. Al-Shaer MH, Mansour H, Elewa H, Salameh P, Iqbal F. Treatment outcomes of fixed-dose combination versus separate tablet regimens in pulmonary tuberculosis patients with or without diabetes in Qatar. *BMC Infectious Diseases*. 2017;17(1):118.
24. Carmen R Gallardo, David Rigau Comas, Angélica Valderrama Rodríguez, Marta Roqué i Figuls, Lucy Anne Parker, Joan Caylà, et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Wiley Online Library [Internet]. 2016 [cited 2018 Feb 17]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009913.pub2/full>
25. Monedero I, Caminero JA. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2011;15(4):433-9.
26. Silva VDD, Mello FCQ, Figueiredo SCA. Estimated rates of recurrence, cure, and treatment abandonment in patients with pulmonary tuberculosis treated with a -four-drug fixed-dose combination regimen at a tertiary health care facility in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2017 Mar-Apr;43(2):113-20.

27. Judith L Toffenetti, Cynthia Chen. Strategies for Patenting Combination Therapies. Proving Nonobviousness is Essential to Obtaining Patent Protection. *Genetic Engineering & Biotechnology News*. 2013;33(21):5033.

28. Roas S, Bernhart F, Schwarz M, Kaiser W, Noll G. Antihypertensive combination therapy in primary care offices: results of a cross-sectional survey in Switzerland. *International Journal of General Medicine*. 2014;7:549-56.

29. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection—recommendations for a public health approach WHO [Internet]. 2013 June [cited 2017 August 15]. Available from: <http://www.who.int.ezproxymcp.flo.org/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/>

30. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*. 2011;378(9798):1231-43.

31. Fujikawa K, Hasebe N, Kikuchi K, NICE-Combi Study Group. Cost-effectiveness analysis of hypertension treatment: controlled release nifedipine and candesartan low-dose combination therapy in patients with essential hypertension. The Nifedipine and Candesartan Combination (NICE-Combi) study. NHS Economic Evaluation Database (NHSEED) [Internet]. 2015 [cited 2018 March 7];2. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cleed/articles/NHSEED-22005001545/frame.html>

32. Pharmaceutical Technology Editors. Combination Drugs: Adding Up the Opportunities. Fixed-dose combination drug therapies give rise to innovation in solid-dosage formulations and manufacturing. *Pharmaceutical Technology* [Internet]. 2012 [cited 2018 Feb 17];36(10). Available from: <http://www.pharmtech.com/combination-drugs-adding-opportunities?id=&sk=&date=&%0A%09%09%09&pageID=3>

33. Natarajan R, Ramcy TR, Sharadhamani G, Anusha K, Ananda Thangadurai S. Formulation and evaluation of trilayer and bilayer tablets of nevirapine, zidovudine and Lamivudine. *South pacific Journal of Pharma and Bio Science*. 2014;2(2):123-5.

34. Albin Friedrich. Dry Agglomeration Technology. Using BEPEX Roller Compaction Technology. New Jersey: Hosokawa MicronPowder Systems; 2016. 6 p.

35. Kane A, Monterroza D, Salazar C. Unlocking the Power of New Softgel Technology for Multiple Formulations. Webcast: Pharm Technol [Internet]. 2012 July 26 [cited 2018 Feb 18]. Available from: <http://www.PharmTech.com/apiformulations/>

36. Гурєєва СМ. Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології твердих лікарських форм з урахуванням біофармацевтичної системи класифікації активних фармацевтичних інгредієнтів [дисертація]. Львів:Львів. нац. мед. ун-т; 2016. 464 с.

37. FDA U. CFR - Code of Federal Regulations, Title 21. Food and drug. FDA [Internet]. 2018 [cited 2018 Jun 20]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm>.

38. FDA FY. Performance Report to Congress for the Office of Combination Products. 2016. 38 p.

39. FDA. Frequently Asked Questions About Combination Products. FDA [Internet]. 2016 [cited 2017 Sept 15]. Available from: <http://www.fda.gov/CombinationProducts/AboutCombinationProducts/ucm101496.htm>

40. Hao J, Rodriguez-Monguio R, Seoane-Vazquez E. Fixed-Dose Combination Drug Approvals, Patents and Market Exclusivities Compared to Single Active Ingredient Pharmaceuticals. PLOS ONE. 2015; 10(10): 1-13.

41. Hong SH, Wang J, Tang J. Dynamic view on affordability of fixed-dose combination antihypertensive drug therapy. Am J Hypertens. 2013;26(7):879-87.

42. Aldir I, Horta A, Serrado M. Single-tablet regimens in HIV: does it really make a difference? Curr Med Res Opin. 2014;30(1):89-97.

43. Christine M Hlavka. Patenting combination drugs: Effective strategies and tips to maximize your chances. Law [Internet]. 2014 [cited 2018 Feb 19]. Available from: <https://www.law.com/insidecounsel/2014/11/11/patenting-combination-drugs-effective-strategies-a/?slreturn=20171030132318>

44. Bell DS. Combine and conquer: advantages and disadvantages of fixed-dose combination therapy. Diabetes Obes Metab. 2013;15(4):291-300.



45. Blonde L. Fixed-dose combinations for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther.* 2012 Jan;29(1):1-13.

46. Sanjay Kumar Sharma, Shailender Mohan, Manish Jaimini, Rohit Tiwari. Polytherapeutic approach using bilayer matrix technology. *Asian Journal of Pharmaceutics.* 2014 April-June;8:133-8.

47. Барзанти С. Комбинированные препараты – особенности производства фиксированных комбинаций нескольких действующих веществ в одной форме. *Фармацевтическая отрасль.* 2016 окт;6(59):44-6.

48. Kjeldsen SE, Messerli FH, Chiang CE, Meredith PA, Liu L. Are fixed-dose combination antihypertensives suitable as first-line therapy? *Current Medical Research and Opinion.* 2012;28(10):1685-97.

49. Roberts ME, Epstein BJ. Optimizing management of hypertension with combination therapy: considerations for the nurse practitioner. *J Cardiovasc Nurs.* 2009 Sep-Oct;24(5):380-9.

50. Maślanka A, Stolarczyk M, Apola A, Kwiecień A, Hubicka U, Opoka W. Simultaneous Determination of Acetylsalicylic Acid, Hydrochlorothiazide, Enalapril, and Atorvastatin in a Polypill-Based Quaternary Mixture by TLC. *Journal of AOAC International* [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 15]. Available from: [http://www.ingentaconnect.com/content/aoac/jaoac/pre-prints/content-jaoac\\_170107#Refs](http://www.ingentaconnect.com/content/aoac/jaoac/pre-prints/content-jaoac_170107#Refs).

51. Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Wiley Online Library [Internet]. 2015 [cited 2018 Apr 15]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008659.pub3/full>

52. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Wiley Online Library [Internet]. 2013. [cited 2018 Apr 15]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010210.pub2/full>

53. Derry S, Derry CJ, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus oxycodone for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. Wiley Online Library [Internet]. 2013. [cited 2018 Apr 15]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010289.pub2/full>

54. Bulaj G, Ahern MM, Kuhn A, Judkins ZS, Bowen RC, Chen Y. Incorporating Natural Products, Pharmaceutical Drugs, Self-Care and Digital/Mobile Health Technologies into Molecular-Behavioral Combination Therapies for Chronic Diseases. *Curr Clin Pharmacol*. 2016;11(2):128-45.

55. Гуда НВ, Цимбалюк АВ. Вміст амінокислот та мікроелементів у кріоліофілізованій ксеношкірі як показник її біологічної активності. *Медична хімія*. 2012;2(51):96-8.

56. Гуда НВ, Бігуняк ТВ, Равлів ЮА. Ліофілізовані ксенодермоімплантанти при лікуванні хворих з опіками [Інтернет]; 2013 Квіт 3-8; Харків, Харків: Нац. фарм ун-т; [цитовано 2018 Січ 20]. Доступно: <http://socpharm.nuph.edu.ua/files/2013/04/12T2-G-B-R.pdf>

57. Пасечникова НВ, Якименко СА, Турчин НВ, Бузник АИ, Костенко ПА. Применение «Кератоксеноимплантата» для лечебной и лечебно-тектонической кератопластики при тяжелых ожогах глаз и изъязвлениях роговицы различной этиологии. *Офтальмологический журнал*. 2015;5:14-7.

58. Савчук ЗЛ, Кліщ ІМ. Застосування кератоксеноімплантата у кролів з хімічним опіком рогівки на тлі гіпотиреозу. *Медична та клінічна хімія*. 2015;17(3):10-5.

59. Скакун ЛН, Цимбалюк АВ. Опыт применения лиофилизированного ксенодермотрансплантата для лечения больных с часто рецидивирующим воспалением верхнечелюстной пазухи в сочетании с альвеолярным свищом. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(3):45-6.

60. Скакун ЛМ. Удосконалення способу лікування одонтогенних верхньощелепних синуситів. *Клінічна стоматологія*. 2015;1:95-8.

61. Борщевський Г.І. Теоретичне обґрунтування та розробка ліпосомальних лікарських препаратів у формі ін'єкційного розчину та спрею на основі нанобіотехнології [автореферат]. Харків, Нац. фарм. університет; 2016. 42 с.

62. Бігуняк ВВ, Дем'яненко ВВ, П'ятницький ЮС, Денищук ПА, винахідники; Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, патентовласник. Біoadсорбент. Патент України № 36775. 2008 Лист 10.

63. Цимбалюк АВ. Патогенетичні особливості перебігу опікової хвороби за умов її експериментальної терапії подрібненим субстратом кріоліофілізованої ксеношкіри [автореферат]. Тернопіль: Терноп. держ. мед. ун-т; 2013. 20 с.

64. П'ятницький ЮС, Бондаренко ЮІ, Денефіль ОВ. Вплив подрібненого субстрату консервованої шкіри свині на прояви експериментального алергічного дерматиту. Вісник проблем біології і медицини. 2014;3(2):225-9.

65. П'ятницький ЮС, Кліщ ІМ. Дослідження ефективності подрібненого субстрату консервованої шкіри свині при експериментальному атопічному дерматиті. Шпитальна хірургія. 2014;4:63-6.

66. П'ятницький ЮС, Бондаренко ЮІ, Потіха НЯ. Вивчення гонадо- і ембріотоксичної дії подрібненого субстрату консервованої шкіри свині. Клінічна та експериментальна патологія. 2014;13(2):108-13.

67. Гощинський ВБ, Бойко ТЯ, винахідники; Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, патентовласник. Спосіб експериментальної терапії виразки шлунка. Патент України № 27174. 2007 Жовт 25.

68. Грошовий ТА, Дем'яненко ВВ, Цимбалюк АВ, Равлів ЮА, винахідники; Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, патентовласник. Таблетований засіб на основі кріоліофілізованої шкіри свині. Патент України № 102645. 2013 Лип 25.

69. Грошовий ТА, Дем'яненко ВВ, Цимбалюк АВ, Равлів ЮА, винахідники; Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, патентовласник. Таблетований засіб, що містить активні сполуки біоорганічного походження. Патент України № 74077. 2012 Жовт 10.

70. Грошовий ТА, Равлів ЮА, Тригубчак ОВ, Цимбалюк АВ, винахідники; Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, патентовласник. Таблетований засіб на основі кріоліофілізованої шкіри свині з лецитином. Патент України № 90662. 2014 Черв. 10.

71. Равлів ЮА. Розробка технології та дослідження лікарських засобів на основі кріоліофілізованої ксенодерми [автореферат]. Львів: Львів. нац. мед. ун-т; 2014. 24 с.

72. Дієтична добавка «Ксенодерм». Технічні умови: ТУ У 15.8 - 35578106-001:2011. Київ: Держспоживстандарт України; 2011. 181 с. Національні стандарти України № 05.03.02-06/75701.

73. Бігуняк ВВ, Ковальчук АО, Романюк ТВ. Біодеградуючі властивості ксенодермо-трансплантата вторинного зрізу при пластиці в'ялогранулюючих ран. Вісник наукових досліджень. 2012;1:56-7.

74. Перцев ИМ, Башура ГС, Алущин МТ, Дмитриевский ДИ. К вопросу взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ. Фармация. 2013;5:67-77.

75. Pramanick S, Chandel V, Singodia D. Excipient Selection In Parenteral Formulation Development. Pharma Times. 2013;45(3):65-77.

76. Karst KR. Jumping Legal Hurdles with the US FDA: The Generic Inhaler Challenge. RDD Asia. 2014;1:151-8.

77. Берлянд АС, Прокопов АА. Исследование гидролитической устойчивости биологически активного вещества бикарэт. Химико-фармацевтический журнал. 2014;48(5):47-9.

78. Саканян ЕИ, Шемерянкина ТБ, Осипова ИГ, Каргина ТМ, Шишова ЛИ, Бармин АВ, и др. Создание фармакопейных стандартов качества для Государственной фармакопеи Российской Федерации. Химико-фармацевтический журнал. 2017;51(2):40-5.

79. Левицкая ОВ, Сыроешкин АВ, Плетенева ТВ. Аррениусовская кинетика как критерий оценки биоактивности фармацевтически активных субстанций и вспомогательных веществ. Химико-фармацевтический журнал. 2015;49(11):57-60.

80. EMA. Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products [Internet]. London (GB): EMA / CHMP; 2015 April [cited 2018 Jan 27]. No.: 281825 / 2015. Available from: <http://pharmtech.com/fixed-dose-combinations-1>

81. Грошовий ТА, Гурєєва СМ, Лукашів ОІ, Тригубчак ОВ. Аналіз асортименту допоміжних речовин, що використовуються у виробництві таблетованих лікаських препаратів. В: Черних ВП, редактор. Матеріали ІІІ науково-практичної конференції з міжнародною участю. Сучасні досягнення фармацевтичної технології; 2012 Лист. 21-23; Харків. Харків: НФаУ; 2012, с. 49-50.

82. Фрідль Томас, Нісіока Такаакі, Егуса Кендзі, Браун Міхаель, Маруяма Мегумі, Фудзіта Хікару, винахідники; Бьюрінгер Інгельхайм Інтернаціональ ГМБХ, патентовласник. Фармацевтична композиція, що включає інгібітор ДПП-4 у комбінації з додатковим протидіабетичним агентом, та спосіб її одержання. Патент України № 104136. 2014 Січ 10.

83. Ramesh Sesha, inventor; IYCUS LLC, assignee. Anti-diabetic combinations. United States patent 8551524 B2. 2013 Oct 8.

84. Sahoo SS, Jadav HK, Chatterjee H, Mehta AK, Dixit A, Deshmukh A, inventors; Mylan Laboratories Limited, assignee. Stabilized pharmaceutical compositions of saxagliptin. WO patent 2013179307 A2. 2013 Dec 5.

85. Geun Tae Kim, Duck Il Yun, Ki Sook Park, inventors; Lg Life Sciences Ltd., assignee. Combination drug comprising gemigliptin and metformin, and method for the preparation thereof. WO patent 2014058188 A1. 2014 Apr 17.

86. Türkyilmaz A, Pehlivan An, Zenginer S, Ayhan M, inventors; Arven Ilac Sanayi Ve Ticaret A.S.ARVEN ILAC SANAYI VE TICARET AS, assignee. A multilayer tablet comprising metformin and pioglitazone. EP patent 3025707 A1. 2016 Jun 1.

87. Patil Sagar N, Shailesh Sharma. A review on bilayer tablets of multi drug combination of anti-retro viral drugs. Int J of Pharmacy and Analytical Research. 2017;6(1):93-100.

88. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Бегей НС, Найда ЮВ. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів.

Повідомлення 28. Характеристика процесу виробництва і дослідження багатошарових таблеток. Фармацевтичний часопис. 2018;1:152-60.

89. Abebe A, Martin K, Patel JM, Desai D, Timmins P, inventors; AstraZeneca UK Ltd, Bristol-Myers Squibb Co assignee. Bilayer tablet formulations. EP patent 2498758 A2. 2012 Sep 19.

90. Hallgren A, Magnus Werner Swenson R, inventors; Bristol-Myers Squibb Company, AstraZeneca UK Limited, assignee. Immediate release tablet formulations. WO patent 2011060290 A2. 2011 May 19.

91. Rey H, Mundszinger O, Golfier I, Jakob S, Rusch O, inventors; Develco Pharma Schweiz Ag, assignee. Naloxone monopreparation and multi-layer tablet. WO patent 2016091805 A3. 2016 Dec 15.

92. Abebe A, Benkerrou L, Galley O, Quinet F, Timmins P, inventor; Bristol-Myers Squibb Co, assignee. Multilayered tablet containing pravastatin and aspirin and method. EP patent 1581194B1. 2008 Jul 16.

93. Bhavarisetti MK, Vivek K, Narravula S, Singh RB, inventor; Sun Pharmaceutical Industries Ltd, assignee. Multilayered Dosage Form. US patent 9622979 B2. 2017 April 18.

94. Ullah I, Jain NB, inventors; Ismat Ullah, Jain Nemichand B, assignee. Pharmaceutical composition containing a combination of a statin and aspirin and method. Patent US20020034546A1. 2002 Mar 21.

95. Ullah I, Jain NB, inventors; Bristol-Myers Squibb Company, assignee. Pharmaceutical composition containing a statin and aspirin. Patent CA 2324283 C. 2009 Nov 3.

96. Mahmut Bilgic, inventor; Mahmut Bilgic, assignee. Pharmaceutical formulations comprising atorvastatin and aspirin. Patent WO 2012002919 A1. 2012 Jan 5.

97. Benkerrou L, Galley O, Quinet F, Timmins P, Abebe A, inventors; Bristol-Myers Squibb Company, assignee. Multilayered tablet containing pravastatin and aspirin and method. Patent EP 1581194 B1. 2008 Jul 16.

98. Chungi S, Iorio TL, inventors; Longwood Pharmaceutical Research, Inc., assignee. Combination dosage form containing a cholesterol -lowering agent , an inhibitor of the renin-angiotensin, and aspirin. Patent WO 2003020243 A1. 2003 Mar 13.

99. Sprafka JM II, Goulart-Brum JM, inventors; The Procter & Gamble Company, assignee. Compositions for reducing the incidence of drug induced arrhythmia. Patent WO 2007010498 A3. 2007 May 31.

100. Lang KW, Dibble JW, Levin R, Murphy GB, inventors; Delavau LLC, assignee. Calcium carbonate granulation. US patent 7807125 B2. 2010 Oct 5.

101. Kane A, Monterroza D, Salazar C. Unlocking the Power of New Softgel Technology for Multiple API Formulations. Webcast Pharm Technol [Internet]. 2012 Jul 26. [cited 2017 Sept 15]. Available from: <http://www.PharmaTech.com/apiformulations>

102. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба МОЗ України; 2010-2018 [цитовано 2010-2018]. Доступно: <http://www.drlz.kiev.ua/>

103. Тригубчак ОВ, Демчук МБ, Марценюк ВП, Басакіна ІІ, Дмитрієвський ІД, Коваль ВМ, та ін. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 6. Вплив технологічних операцій на зміни фізико-технологічних властивостей маси для таблетування при виробництві таблетованих лікарських препаратів. Фармацевтичний часопис. 2011; 3 (19): 116-21.

104. Gowtham Kumar Dokala, Ch. Pallavi. Direct Compression – An Overview. International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. 2013;4(1):155-8.

105. Madhur Chandrashekhar Kulkarni, Sunil Vitthalrao Kolhe. Formulation Development and Evaluation of Atorvastatin Calcium Tablets using Co-Processed Excipients. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 2016;36(1).No.39:217-22.

106. Allouche R, Dupont S, Charriau A, Gervais P, Beney L, Chambin O. Optimized tableting for extremely oxygen-sensitive probiotics using direct compression. Int J Pharm. 2018 Mar 1;538(1-2):14-20.

107. Ritesh Kumar Tiwari, Lalit Singh, Vijay Sharma, Pooja Singh. Formulation Development of Fast Dissolving Tablet of Clove - The Best Nutraceutical Analgesic Tablet. Asian Food Science Journal. 2018;1(3):1-7.

108. Buket Aksu, Anant Paradkar, Marcel de Matas, Özgen Özer, Tamer Güneri, Peter York. Quality by Design Approach: Application of Artificial Intelligence Techniques of Tablets Manufactured by Direct Compression. AAPS PharmSciTech. 2012 Dec;13(4):1138-1146.

109. Тригубчак О, Равлів Ю. Вивчення факторів при отриманні таблеток методом прямого пресування. Матеріали XVIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2014 Квіт. 28-30; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига, 2014; с. 275.

110. Christian Nowak, Franz Penz, Ilona Pescher, Joseph Zeleznik. Direct compression innovation: pharmaceutical focus. South African Pharmaceutical and Cosmetic Review. 2017 Feb;44(1):36.

111. Van Snick B, Holman J, Cunningham C, Kumar A, Vercruysse J, De Beer T, et al. Continuous direct compression as manufacturing platform for sustained release tablets. International Journal of Pharmaceutics. 2017 Mar 15;519(1-2):390-407.

112. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Дослідження впливу розміру та форми часток на процес пресування. Матеріали V міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології; 2016 Лист. 18; Харків. Харків, 2016; с. 622-5.

113. Teżyk M, Jakubowska E, Milczewska K, Milanowski B, Voelkel A, Lulek J. The influence of direct compression powder blend transfer method from the container to the tablet press on product critical quality attributes: a case study. Drug Dev Ind Pharm. 2017 Jun;43(6):911-6.

114. Van Snick B, Holman J, Vanhoorne V, Kumar A, De Beer T, Remon JP, et al. Development of a continuous direct compression platform for low-dose drug products. Int J Pharm. 2017 Aug 30;529(1-2):329-46.

115. Тригубчак ОВ, Равлів ЮА, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 10.



Характеристика режимів пресування таблетованих лікарських препаратів. Фармацевтичний часопис. 2013; 2 (26):137-41.

116. Тригубчак ОВ. Вивчення режимів питомого тиску пресування на фармако-технологічні властивості таблеток кислоти ацетилсаліцилової. Фармацевтичний часопис. 2012; 4 (24): 58-62.

117. Тимофтевич НЗ, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Створення біологічно активної добавки у формі таблеток на основі плодів кизилу звичайного. В: Черних ВП, редактор. Матеріали III науково-практичної конференції з міжнародною участю. Сучасні досягнення фармацевтичної технології; 2012 Лист. 21-23; Харків. Харків: НФаУ; 2012, с. 169-70.

118. Almay A, De Belder L, Meyer R, Nagapudi K, Lin HH, Leavesley I, et al. Control Strategies for Drug Product Continuous Direct Compression and State of Control, Product Collection Strategies, and Startup/Shutdown Operations for the Production of Clinical Trial Materials and Commercial Products. J Pharm Sci. 2017 Apr;106(4):930-43.

119. Takashi Osamura, Yoshiko Takeuchi, Risako Onodera, Masahiro Kitamura, Yoshiteru Takahashi, Kohei Tahara, et al. Formulation design of granules prepared by wet granulation method using a multi-functional single-punch tablet press to avoid tableting failures. Asian journal of pharmaceutical sciences. 2017;12(7):1-7.

120. Srinivasan Shanmugam. Granulation techniques and technologies: recent progresses. Bioimpacts. 2015;5(1):55-63.

121. Cynthia Challener. Granulation Method and Process Monitoring Matter. Pharmaceutical Technology [Internet]. 2013. [cited 2017 Dec 16]. Available from: <http://www.pharmtech.com/granulation-method-and-process-monitoring-matter?pageID=1>

122. Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Marian E Quinn, editors. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th. London: The Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2009. 917 p.

123. Cavinato M, Franceschinis E, Cavallari S, Realdon N, Santomaso AC. Relationship between particle shape and some process variables in high shear wet granulation using binders of different viscosity. The Chemical Engineering Journal. 2010 November;164(2):292-8.

124. Wade JB, Martin GP, Long DF. Feasibility assessment for a novel reverse-phase wet granulation process: the effect of liquid saturation and binder liquid viscosity. *Int J Pharm.* 2014;475(1-2):450-61.

125. Wade JB, Martin GP, Long DF. Controlling granule size through breakage in a novel reverse-phase wet granulation process: the effect of impeller speed and binder liquid viscosity. *Int J Pharm.* 2015;478(2):439-46.

126. Maltais M, Vargas R, DiPaolo T. Development of a new formulation for direct compression of a natural product. *Journal of Pharmaceutical Technology & Drug Research.* 2015;4(2):1-6.

127. Kumar S, Chowdary KPR, Suresh P. A comparative evaluation of direct compression and wet granulation methods for formulation of stavudine tablets. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences.* 2014;5(3):2000-3.

128. Ayasha Rana, Sukhbir Lal Khokra, Abhishek Chandel, Gauri Prasad Nanda, Ram Kumar Sahu. Overview on roll compactio/Dry graulatio process. *Pharmacologyonline.* 2011;3:286-98.

129. Sonam D, Kulkarni PA, Kashikar VS, Jitendra B, Manoj T. A Review: Roller Compaction for Tablet Dosage Form Development. *Research and Reviews: Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2013;2(4):68-73.

130. Pimple Srikant, Joshi Akash, Digge Mahesh, Swami Astik. Roller Compaction Design and Critical Parameters in Drug Formulation and Development: Review. *International Journal of PharmTech Research.* 2015;7(1):90-8.

131. Yuryeva OO, Naida Y V, Tryhubchak OV, Kondratova YuA, Gureyeva SN, Goy AV. Influence of roller compaction parameters on properties of granules and quality characteristics of finished product. *Journal of global pharma technology.* 2017; 6(9): 90-102.

132. Найда ЮВ, Гурєєва СМ, Юр'єва ОО, Тригубчак ОВ. Вплив параметрів роликового компактування на властивості гранул ятів та готової продукції. Матеріали V науково-практичної конференції Школи молодих науковців ПАТ «Фармак». Наука та сучасне фармацевтичне виробництво; 2017 Жовт. 19; Київ. К., 2017; с. 6.

133. Rama Rao Pendyala, Khadgapathi Podili, Venkaiah Chowdary Nannapaneni, inventors; Natco Pharma Limited, assignee. Delayed release aspirin formulation & a process for its preparation. Patent Indian 219211. 2008 Jun 6.

134. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Юрьєва ОМ. Використання компактування при виробництві таблеток. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2016; 2 (21): 118-27.

135. Ganesh M Bajaj, Ajit Kalyankar, Ashok Bhosale, Sharwaree Hardikar, Abijeet Khopade. A review: revisit with decade of progress on challenges for development of dispersible tablet. IAJPR. 2014;4(6):2672-81.

136. Басакіна П, Дмитрієвський ДІ, Шрам НА. Оптимізація складу та технології виробництва шипучих таблеток «Комбітусин». Український медичний альманах. 2012;15(5):22-5.

137. Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». Державна Фармакопея України. 1-е вид. Харків: PIPEГ; 2001. 556 с.

138. Sagar B Thoke, Yogesh P Sharma, Swati S Rawat, Satish L Nangude. Formulation development & evaluation of effervescent tablet of alendronate sodium with vitamin D3. Journal of Drug Delivery & Therapeutics. 2013;3(5):65-74.

139. Gerald G, Ключева Н. Маннитол – многогранный эксципиент для производства твердых лекарственных форм. Фармацевтическая отрасль. 2015;5(52):50-1.

140. Abolfazl Aslani, Hajar Jahangiri. Formulation, Characterization and Physicochemical Evaluation of Ranitidine Effervescent Tablets. Advanced Pharmaceutical Bulletin. 2013;3(2):315-22.

141. İpci Kağan, Öktemer Tuğba, Birdane Leman, Altıntoprak Niyazi, Muluk Nuray Bayar, Passali Desiderio, et al. Effervescent tablets: a safe and practical delivery system for drug administration. ENT Updates. 2016 Apr;6(1):46-50.

142. Abolfazl Aslani, Ali Daliri. Design, Formulation and Evaluation of Its Physicochemical Properties of Acetaminophen, Ibuprofen and Caffeine as Effervescent Tablet. Journal of Reports: JRPS. 2016;5(2):122-34.

143. Labib GS. Novel levocetirizine HCl tablets with enhanced palatability: synergistic effect of combining taste modifiers and effervescence technique. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Sep 7;9(5):135-46.

144. Басакіна ІІ, Дмитрієвський ДІ, Тригубчак ОВ, Коріневська ГМ, Грошовий ТА. Сучасний стан створення виробництва та дослідження таблеткованих лікарських препаратів. Повідомлення 4. Сучасні аспекти створення та виробництва шипучих таблеток. *Фармацевтичний часопис.* 2010;4(16):82-6.

145. Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.* 3rd ed. New York – London: Informa Healthcare; 2007. 4128 p.

146. Ahmed MA Masaad, Ibrahim A Maghrabi. Formulation of a newly effervescent paracetamol tablets. *International Journal of Research in Pharmacy and Science.* 2017;7(2):1-6.

147. Ahmed MA Masaad, Majed A Robaian. Comparison Study between Two Types of Formulation Taking a Newly Formulated Effervescent Ciprofloxacin. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences.* 2016;11(1),Ver III:34-40.

148. Ya-hui Zhang, Ze-yuan Huang. Preparation of a Kind of Honey Effervescent Tablets. 4th International Asia Conference on Industrial Engineering and Management Innovation; 2013. p. 3-9.

149. Abolfazl Aslani, Fatemeh Fattahi. Formulation, Characterization and Physicochemical Evaluation of Potassium Citrate Effervescent Tablets. *Advanced Pharmaceutical Bulletin.* 2013;3(1):217-25.

150. Тригубчак ОВ. Маркетингові дослідження ринку шипучих таблеток. *Здобутки експериментальної і клінічної медицини.* 2014; 2 (21): 22-5.

151. Xavier Sarrias, Sales Manager, Blanver. Sorb-Cel ready-to-use effervescent. Simple and efficient production of tablets, granules, powders and sachets with the co-processed effervescent compound from Blanver. *Pharma & Healthcare News.* 2014;19:6.

152. Грошовий ТА, Мельник ОА, Вронська ЛВ, Демчук МБ, Тригубчак ОВ, Равлів ЮА, та ін. Порівняльна оцінка нових допоміжних речовин при створенні таблетованих лікарських препаратів. Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 110-річчю з дня становлення фармацевтичної освіти на півдні України.

Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України. 2013 Груд. 6-7; Одеса. Одеса, 2013; с. 40-4.

153. Грошовий ТА, Кучеренко ЛІ, Гурєєва СМ, Вронська ЛВ, Марценюк ВП, Белей НМ, Тригубчак ОВ, Васенда ММ, Демчук МБ. Сучасний стан створення та дослідження таблетованих лікарських препаратів. В: Черних ВП, редактор. Матеріали ІІ науково-практичної конференції з міжнародною участю. Сучасні досягнення фармацевтичної технології; 2011 Лист. 17-18; Харків. Харків: НФаУ; 2011, с. 44-6.

154. Firodiya SR, Gaikwad MS, Bairagi SM, Kharat SS, Mote GD. Formulation and evaluation of effervescent tablet of valsartan. International journal of pharmaceutics & drug analysis. 2017;5(4):136-43.

155. Jiewei Zhang, Zeyuan Huang. Preparation of a Kind of Bee pollen Effervescent Tablets. 2nd International Conference on Science and Social Research; 2013, p. 317-20.

156. Sayani Bhattacharyya, Swetha G. Formulation and evaluation of effervescent granules of Fexofenadine hydrochloride. The Pharma Innovation. 2014;3(3):1-8.

157. Шевченко АМ. Методологические аспекты разработки технологии твердых быстрорастворимых лекарственных форм [автореферат]. Пятигорск: Пятигорская государственная фармацевтическая академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. 2009;44 с.

158. Zeenat Iqbal, Farhan J. Ahmad, Manu Babbar. Formulation and in-vitro evaluation of intra gastric delivery system for treatment of H. Pylori infection. International journal of advances in pharmacy medicine and bioallied sciences. 2016;2016(ID 99):1-7.

159. Дарзулі НП, Демчук МБ, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 21. Характеристика процесу створення та дослідження флоатційних систем доставки лікарських речовин. Фармацевтичний часопис. 2016;1(37):102-7.

160. Kumar A, Verma A, Sharma G, Saini R, Sharma S, Singh S, et al. Formulation and Characterization of Effervescent Floating Matrix Tablets of Famotidine

Hydrochloride. Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences. 2013;3(25):43-7.

161. Chaitanya K, Velmurugan S. Formulation and evaluation of levodopa effervescent floating tablets. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2015;7(5):189-93.

162. Rajashree S Hirlekar, Afan H Gadkari. Formulation and evaluation of effervescent matrix forming floating drug delivery system. Indian Journal of Pharmaceutical Science & Research. 2016;6(1):12-7.

163. Akhlak Ahmed, Narendra Kr Goyal, Pramod K Sharma. Effervescent Floating Drug Delivery System: A Review. Global Journal of Pharmacology. 2014;8 (4):478-85.

164. Harsharan Pal Singh, Ashmeet Kaur, Ishpreet Kaur. Formulation and evaluation of effervescent floating tablet of famotidine with natural polymer chitosan. Asian Pac. J. Health Sci. 2014;1(4):517-23.

165. Рубан ОА, Перцев ІМ, Куценко СА, Малий ЮС; Перцев ІМ, редактор. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. Харків: Золоті сторінки; 2016. 720 с.

166. Грошовий ТА, Демчук МБ, Тригубчак ОВ. Дослідження удосконалення якості на етапі дизайну лікарських засобів з врахуванням логістичних складових. В: Черних ВП, редактор. Матеріали II науково-практичної інтернет-конференції. Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики; 2013 Квіт. 17-18; Харків. Харків; 2013, с. 109-11.

167. Грошовий ТА, Гурєєва СМ, Демчук МБ, Тригубчак ОВ, Белей НМ, Гордієнко ОІ, Юр'єва ОО, Коваль ВМ. Аналіз основних тенденцій із створення таблетованих лікарських препаратів в Україні. Матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України; 2016 Вер. 13-16; Харків. Харків, 2016; с. 339.

168. Демчук МБ, Васенда ММ, Чубка МБ, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблеткованих лікарських препаратів Повідомлення 2. Використання різних видів допоміжних речовин при одержанні таблеток методом прямого пресування. Фармацевтичний часопис. 2010; 1 (10): 76-80.

169. Козак І, Тригубчак О, Лисенко О. Вивчення технологічних властивостей нових зразків мікрокристалічної целюлози з метою отримання таблеток методом прямого пресування. Матеріали XV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2011 Квіт. 27-29; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2011, с. 341.

170. Кучеренко ЛІ, Грошовий ТА, Демчук МБ, Тригубчак ОВ. Порівняльна оцінка різних зразків мікрокристалічної целюлози з метою отримання таблеток тіотриазоліну методом прямого пресування. В: Черних ВП, редактор. Матеріали II науково-практичної конференції з міжнародною участю. Сучасні досягнення фармацевтичної технології; 2011 Лист. 17-18; Харків. Харків: НФаУ; 2011, с. 104-5.

171. Cecilia Barrios-Vazquez S, Villafuerte-Robles L. Functionality of GalenIQ 721 as excipient for direct compression tablets. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2013 April;3(4):008-19.

172. Riyanto Teguh Widodo, Aziz Hassan. Compression and mechanical properties of directly compressible pregelatinized sago starches. Powder Technology. 2015;269:15-21.

173. Тригубчак ОВ, Лесюк ТП, Демчук ІА, Грошовий ТА. Дослідження впливу крохмалю прежелатинізованого на фармако-технологічні властивості порошкових мас і таблеток. В: Грошовий ТА, редактор. Матеріали 4-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2011; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2011, с. 94-5.

174. Ежнед МА, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 18. Особливості застосування та характеристика дезінтеграторів при виробництві таблеток. Фармацевтичний часопис. 2015; 2 (34): 130-5.

175. Ujjwal Sidgel, Sheeba FR, Santosh Kumar. Formulation and evaluation of fast dissolving tablets containing a combination of valsartan and amlodipine for the treatment of hypertension. World Journal of Pharmaceutical Sciences. 2016;4(11):147-52.

176. Manish R Bhise, Sandip B Sapkal, Mahesh B Narkhede, Gautam D Mehetre, Mukesh W Babhulkar, Ravindra D Mapari. Formulation and evaluation of intraorally fast dissolving tablet of olmesartan medoxomil. *Der Pharmacia Lettre*. 2013;5(1):232-7.

177. Haarika Balusu, Bikshapathi DVRN, Srinivasa Chandramouli M. Formulation and evaluation of mouth dissolving tablets containing losartan potassium. *Der Pharmacia Lettre*. 2016;8(17):115-23.

178. Sarita Jangra Bhyan, Bhupinder Bhyan, Govind Mohan, Harmanpreet Singh. Formulation and evaluation of mouth dissolving tablets containing carvedilol solid dispersion. *Der Pharmacia Lettre*. 2013;5(6):31-42.

179. Abd Elbary A, Heba F Salem, Ahmed MA Ali, Eman M Maher. Formulation and in-vitro evaluation of fast dissolving tablets containing a poorly soluble antipsychotic drug. *International Journal of Drug Delivery*. 2015;7(2):113-25.

180. Gamal A Shazly, Hesham M Tawfeek, Mohamed A Ibrahim, Sayed H Audaa, C Mona El-Mahdy. Formulation and evaluation of fast dissolving tablets containing taste-masked microspheres of diclofenac sodium for sustained release. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*. 2013 July-September;8(3):1281-93.

181. Abhishek Soni, Raju L. Formulation and evaluation of fast disintegrating tablet containing hydrochlorothizide. *Indian Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2015 April-June;2(2):119-33.

182. Mohammed BB. Compressional properties of paracetamol tablet formulations containing modified starch, polyvinylpyrrolidone and maize starch bp as binders. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2013;3(1):11-3.

183. Moshir Rahman SM, Saha T, Masum ZU, Chowdhury JA. Evaluation of Physical Properties of Selected Excipients for Direct Compressible Tablet. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*. 2017;20(1):34-8.

184. Chowdary P, Ravi Sankar, Syed Mahaboob Ali. Preparation and evaluation of STARCH - PEG 1500 co-processed excipient as a new directly compressible vehicle in tablet formulations. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*. 2013;3(1):20-5.



185. Ramya K, Chowdary PR. Preparation, characterization and evaluation of a new coprocessed excipient as directly compressible vehicle in tablet formulation. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*. 2013;4(4):1322-8.

186. Sylvester O Eraga, Cynthia O Damisah, Michael U Uhumwangho, Magnus A Iwuagwu. Development and Evaluation of Novel, Multifunctional CoProcessed Excipients for Direct Compression of Paracetamol Tablets. *Journal of Science and Practice of Pharmacy*. 2014 Dec;1(1):25-30.

187. Kumar S, Chowdary KPR, Suresh P. Preparation, characterization and evaluation of PGS - PVP co-processed excipient as directly compressible vehicle in the formulation development of antiretroviral drugs. *International journal of research in pharmacy and chemistry*. 2012;2(3):860-5.

188. Kumar S, Chowdary KPR, Suresh P. Formulation development of selected antiretroviral drugs by direct compression method employing a new modified starch. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*. 2014;5(3):1994-6.

189. Adeleke Ibukun O, Okafor Ignatius. Preparation and Evaluation of Caesalpinia Gum-Annealed Maize Starch Co-processed Excipient for Direct Compression Tabletting. *International Journal of Chemistry and Pharmaceutical Sciences*. 2016;4(9):458-63.

190. Mittal SS, Dholariya YN, Patidar MK, Soni SB, Rath SA, Bhingare CL. Formulation and Evaluation of Mouth Dissolving Tablet of Zolpidem Tartrate. *International Journal of Pharma Research*. 2013;2(8):1-8.

191. Hetal Patel, Aakash Ghayal, Ashish Mishra, Shailesh Shah. Formulation development of directly compressible co-processed excipient for sustained release of tramadol hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2015;45(1):51-63.

192. Sarfraz RM, Khan HU, Mahmood A, Ahmad M, Maheen S, Sher M. Formulation and Evaluation of Mouth Disintegrating Tablets of Atenolol and Atorvastatin. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015 Jan-Feb;77(1):83-90.

193. Mahanthesh MK, Nagaraja TS, Radhika G Lakshmi, Vyjayanthimala T, Mallamma T. Formulation and evaluation of metoclopramide mouth dissolving tablets. *International Journal of Biopharmaceutics*. 2013;4(3):202-6.

194. Choudhari PK, Jain HK, Sharma P. A novel co-processed directly compressible release-retarding polymer: In vitro, solid state and in vivo evaluation. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;xxx:1-12.

195. Gangurde A, Patole RK, Sav AK, Amin PD. A Novel Directly Compressible Co-Processed Excipient for Sustained Release Formulation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2013;3(09):089-97.

196. Radojevic J, Zavaliangos A. On the Post-Compaction Evolution of Tensile Strength of Sodium Chloride-Starch Mixture Tablets. 2017;106(8):2088-96.

197. Грошовий ТА, Гуреєва СМ, Кучеренко ЛІ, Вронська ЛВ, Белей НМ, Тригубчак ОВ, Демчук МБ. Оптимізація технологічних процесів при створенні таблетованих лікарських препаратів. Матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2016 Лист. 10-11; Тернопіль. Тернопіль, 2016; с. 98-9.

198. Юр'єва ОО, Гуреєва СМ, Тригубчак ОВ. Вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 2017; 17: 91-5.

199. Тригубчак ОВ, Левих АЄ, Грошовий ТА, Мазур ІА. Вивчення впливу допоміжних речовин на властивості таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном. *Запорожский медицинский журнал*. 2010; т. 12, 5: 229-31.

200. Зарівна НО, Тригубчак ОВ, Логойда ЛС. Використання регресійного аналізу при розробці твердих капсул на основі чебрецю звичайного. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 2017; 16: 54-6.

201. Грошовий ТА, Марценюк ВП, Кучеренко ЛІ, Вронська ЛВ, Гуреєва СМ. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига»; 2008. 368 с.

202. Качапут АИ. Изучение влияния количественных факторов на основные показатели качества инъекционной суспензии на основе бетаметазона дипропионата и бетаметазона натрия фосфата. *Вестник фармации. Витебский государственный медицинский университет*. 2016;4(74):10-7.

203. Завалько ІВ. Дослідження впливу кількісних характеристик допоміжних речовин на основні показники якості офтальмологічної/отологічної суспензії. Запорізький медичний журнал. 2013;2(77).91-3.

204. Козак ІВ, Белей НМ, Грошовий ТА. Вплив кількісних факторів на фармако-технологічні властивості таблеток екстракту шкірки лимона. Фармацевтичний часопис. 2013;1:86-9.

205. Юрьева ОА, Тригубчак ОВ, Гуреева СН. Изучение зависимости показателей качества таблеток амлодипина с валсартаном от количеств вспомогательных веществ с использованием метода регрессионного анализа. Вестник Фармации. Витебский государственный медицинский университет. 2017; 3 (77): 39-46.

206. Тригубчак ОВ, Кучеренко ЛІ, Грошовий ТА. Оптимізація складу і технології таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2011; вип. XXIV, 3: 86-9.

207. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Розробка оптимального складу кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування. Фармацевтичний часопис. 2011; 4 (20): 54-8.

208. Зарівна НО, Тригубчак ОВ. Підбір кількостей допоміжних речовин при створенні капсул з густим екстрактом чебрецю повзучого з використанням регресійного аналізу. Фармацевтичний часопис. 2017; 2 (42): 47-51.

209. Зарівна Н, Тригубчак О. Використання регресійного аналізу для вибору кількостей допоміжних речовин при розробці капсул з густим екстрактом чебрецю повзучого. Матеріали XXI міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2017 Квіт. 24-26; Тернопіль. Тернопіль, 2017; с. 227.

210. Сліпченко ГД, Рубан ОА, Белей НМ. Оптимізація складу і технології таблеток на основі сухого екстракту шоломниці байкальської. Фармацевтичний часопис. 2016;1:50-3.

211. Равлів ЮА, Грошовий ТА, Тригубчак ОВ. Оптимізація складу і технології таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. Фармацевтичний часопис. 2013; 3 (27): 55-7.

212. Shirsand SB, Suresh S, Kusumdevi V, Swamy PV. Formulation Design and Optimization of Fast Dissolving Clonazepam Tablets by Sublimation Method. *Indian J Pharm Sci.* 2011;73(5):491-6.

213. Ibrić S, Djuriš J, Parojčić J, Djurić Z. Artificial neural networks in evaluation and optimization of modified release solid dosage forms. *Pharmaceutics.* 2012 Dec;4(4):531-50.

214. Patel J, Patel A. Artificial Neural Networking in Controlled Drug Delivery. *Artificial Neural Network for Drug Design, Delivery and Disposition.* Boston: Academic Press; 2016: 195-218.

215. Parmar NS, Jethara SI, Patel AD, Patel MR. A review literature and optimization of controlled drug delivery system using artificial neural network. *JPSBR.* 2015;5:306-14.

216. Ivić B, Ibrić S, Cvetković N, Petrović A, Trajković S, Djurić Z. Application of design of experiments and multilayer perceptrons neural network in the optimization of diclofenac sodium extended release tablets with Carbopol® 71G. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 2010 Jul 1;58(7):947-9.

217. Aksu B, Paradkar A, de Matas M, Özer Ö, Güneri T, York P. Quality by design approach: application of artificial intelligence techniques of tablets manufactured by direct compression. *AAPS PharmSciTech.* 2012 Dec 1;13(4):1138-46.

218. Aksu B, Yegen G, Purisa S, Cevher E, Ozsoy Y. Optimisation of ondansetron orally disintegrating tablets using artificial neural networks. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2014;13(9):1374-83.

219. Krajišnik D, Stepanović-Petrović R, Tomić M, Micov A, Ibrić S, Milić J. Application of Artificial Neural Networks in Prediction of Diclofenac Sodium Release From Drug-Modified Zeolites Physical Mixtures and Antiedematous Activity Assessment. *Journal of pharmaceutical sciences.* 2014 Apr;103(4):1085-94.

220. Chaibva F, Burton M, Walker RB. Optimization of salbutamol sulfate dissolution from sustained release matrix formulations using an artificial neural network. *Pharmaceutics.* 2010 May 6;2(2):182-98.

221. Daheb K, Lipman ML, Hildgen P, Roy JJ. Artificial neural network modeling for drug dialyzability prediction. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2013 Nov 12;16(5):665-75.

222. Patel RP, Shah D, Patel M. The application of artificial neural network in dosage form development of bi-layer floating tablets of baclofen. *Journal of Science & Technology*. 2015;1(6):69-86.

223. Mandal U, Gowda V, Ghosh A, Bose A, Bhaumik U, Chatterjee B, Pal TK. Optimization of metformin HCl 500 mg sustained release matrix tablets using Artificial Neural Network (ANN) based on Multilayer Perceptrons (MLP) model. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2008 Feb 1;56(2):150-5.

224. Xu WJ, Li N, Gao CK. Preparation of controlled porosity osmotic pump tablets for salvianolic acid and optimization of the formulation using an artificial neural network method. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2011 Jun 1;1(1):64-70.

225. Kolisnyk TY, Ruban OA, Fil NYu, Kutsenko SA. Application of an Artificial Neural Network for Design of Sustained-Release Matrix Tablets Containing Vaccinium Myrtillus Leaf Powder Extract. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*. 2018 Jul 30;12(02):136-45.

226. Тригубчак ОВ, Гурєєва СМ, Юр'єва ОО, Лисенко ОС, Гой АМ. Підходи до створення комбінованих твердих лікарських форм. *Ліки України плюс*. 2018;1(34):20-23.

227. Грошовий ТА, Вронська ЛВ, Кучеренко ЛІ, Гурєєва СМ, Тригубчак ОВ, Демчук МБ, Чубка МБ, Біденко ОС. Про розвиток методології наукових досліджень при створенні лікарських препаратів. *Матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України*; 2016 Вер. 13-16; Харків. Харків, 2016; с. 337-8.

228. Гуда НВ, Бігуняк ВВ, Бігуняк ГВ, винахідники; Приватне підприємство «Комбустіолог». Спосіб виготовлення ксенодермотрансплантатів. Патент України № 88344. 2009 Жовт 12.

229. Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». *Державна Фармакопея України*: 2-е вид. Допов. 3. Харків:

Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2014. 724 с.

230. Kerc J, Mateja S, Bavec S, inventors; LEK Pharmaceuticals dd, assignee. Pharmaceutical formulation comprising atorvastatin calcium. EP patent 2263655 B1. 2013 Apr 24.

231. Sheskey Paul J, Cook Walter G, Cable Colin G, editors. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 8th edition. London: The Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2017. 1216 p.

232. Грошовий ТА, Тригубчак ОВ. Інформаційне забезпечення аптечних підприємств. В: Котвіцька АА, та ін., редактори. Матер. всеукр наук.-практ. інтернет-конференції за участю міжнародних спеціалістів. Соціальна фармація в Україні: стан, проблеми та перспективи; 2013 Квіт. 3; Харків. Харків: НФаУ, 2013; с. 332-4.

233. Издательская служба MORION. Компендиум. Лекарственные препараты [Интернет]. Киев: Издательская служба MORION; 2018 [цитированно 2018 Февр 3]. Доступно: <http://compendium.com.ua/>

234. Котлер Ф, Келлер КЛ. Маркетинг менеджмент. 15-е изд. «Издательский дом «Питер»; 2018 Jan 22.

235. Громовик БП. Менеджмент і маркетинг у фармації: підручник. К.: Медицина. 2008:522-35.

236. Renee JG, editor. Pharmacoeconomics : from theory to practice. Arnold - Boca Raton, London, New York: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2010. 243 p.

237. Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Державна Фармакопея України: в 3 т. Допов. 2. 2-е вид. Т.3. Харків: Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2015. 1128 с.

238. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). European Pharmacopoeia. 9th Edition. Council of Europe. Strasbourg Cedex. France; 2016. 4016 p.

239. Стефанов ОВ, редактор. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації). Київ: Авіцена; 2001. 528 с.

240. Тригубчак ОВ, Равлів ЮА, Грошовий ТА. Використання методів математичного планування експерименту при створенні таблеток. Збірник матеріалів підсумкової науково–практичної конференції. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2014 Трав. 21; Тернопіль. Тернопіль, 2014; с. 135-6.

241. Белей Н, Коваль В, Тригубчак О. Дизайн експериментальних досліджень при створенні таблетованих лікарських препаратів. Матеріали XV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2011 Квіт. 27-29; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2011, с. 322.

242. Грошовий ТА, Марценюк ВП, Кучеренко ЛІ, Вронська ЛВ, Гурєєва СМ, Белей НМ, Тригубчак ОВ, Демчук МБ. Дизайн наукових досліджень та інформаційні технології при створенні лікарських препаратів. Грошовий ТА, редактор. Матеріали 4-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2011; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2011, с. 122-3.

243. Грошовий ТА, Тригубчак ОВ, Марценюк ВП. Програмне забезпечення вичислювальних процедур при створенні лікарських препаратів. В: Грошовий ТА, редактор. Матеріали 5-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2013 Вер. 27-28, Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига, 2013; с. 201-2.

244. Коріневська ГМ, Тригубчак ОВ. Маркетингові дослідження ринку антигіпертензивних препаратів. Фармацевтичний часопис. 2011; 3 (19): 94-8.

245. Грищук О, Бучаста І, Коріневська Г, Тригубчак О. Аналіз ринку препаратів з групи блокаторів бета-адренорецепторів. Матеріали XV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2011 Квіт 27-29; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2011, с. 330.

246. Грищук ОЛ, Бучаста ІВ, Коріневська ГМ, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Марчишин СМ. Маркетингові та фармакоєкономічні дослідження препаратів з групи бета-адреноблокаторів. В: Черних ВП, та ін, редактори. Матеріали IV наук.-

практ. конф. Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку; 2011 Жовт 27-28; Харків. Харків: НФаУ; 2011, с. 127-8.

247. Коріневська ГМ, Тригубчак ОВ, Яворська ГП, Равлів ЮА. Оптимізація вибору лікарських засобів за допомогою фармакоекономічних методів. В: Черних ВП, та ін., редактори. Матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України. Фармація України. Погляд у майбутнє; 2010 Вер 15-17; Харків. Харків: НФаУ; 2010, Т. 2, с. 323.

248. Коріневська ГМ, Бучаста ІВ, Тригубчак ОВ. Порівняльна характеристика формулярів України та Великобританії на прикладі препаратів серцево-судинної групи. В: Грошовий ТА, редактор. Матеріали 4-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2011; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2011, с. 188-9.

249. Равлів ЮА, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Маркетингове дослідження ринку біологічно активних добавок та лікарських засобів, що містять амінокислоти. Фармацевтичний часопис. 2013; 4 (29): 63-7.

250. Равлів ЮА, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Маркетинговий аналіз ринку лікарських засобів, що містять амінокислоти. В: Малий ВВ, та ін: редактори. Матеріали II міжнародної науково-практичної Internet-конференції. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики; 2014 Бер.27-28; Харків. Харків: НФаУ; 2014; с. 240.

251. Ramprasad C, Tamariz L, Garcia-Barcena J, Nemeth Z, Palacio A. The Use of Tablet Technology by Older Adults in Health Care Settings-Is It Effective and Satisfying? A Systematic Review and Meta Analysis. Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics. 2017; 9: 1-10.

252. Тригубчак ОВ. Маркетингові дослідження комбінованих твердих лікарських форм в Україні. Здоров'я суспільства. 2018;7(2):96-100.

253. Moses RG, Bartley P, Lunt H, O'Brien RC, Donnelly T, Gall M-A, et al. Safety and efficacy of inhaled insulin (AERx® iDMS) compared with subcutaneous insulin



therapy in patients with Type 1 diabetes: 1-year data from a randomized, parallel group trial. *Diabetic Med.* 2009;26(3):260-7.

254. Filozof C, Gautier J-F. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med.* 2010;27:318-26.

255. Frandsen CS, Madsbad S. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as an add-on to insulin treatment in patients with Type 2 diabetes: a review. *Diabet Med.* 2014; 31(11):1293-300.

256. Trygubchak OV. Analysis of the assortment of antidiabetic drugs at the pharmaceutical market of Ukraine. *Вісник Фармації.* 2015; 3 (83): 51-5.

257. Тригубчак ОВ. Фармакоекономічні дослідження пероральних гіпоглікемічних препаратів. В: Котвіцька АА, та ін: редактори. Матер. міжн. наук.-практ. інтернет-конференції. Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи; 2014 Бер 17-20; Харків. Харків: НФаУ, 2014; с. 407-9.

258. Тригубчак О.В. Характеристика передумов вибору пероральних гіпоглікемічних препаратів. В: Черних ВП, та ін: редактори. Матеріали XXXI науково-практичної конференції з міжнародною участю. Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів; 2014 Трав 22; Харків. Харків, 2014; с. 141.

259. Тригубчак О.В. Маркетинговий аналіз ринку виробів медичного призначення для хворих цукровим діабетом. В: Малий ВВ, та ін: редактори. Матеріали II міжнародної науково-практичної Internet-конференції. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики; 2014 Бер 27-28; Харків. Харків: НФаУ, 2014; с. 236-8.

260. Грошовий ТА, Підгірний ВВ, Тригубчак ОВ. Деякі питання розвитку фармацевтичної галузі України. Актуальні питання екології та охорони здоров'я. *Збірник праць.* 2011; Т. 6: 154-72.

261. Тригубчак ОВ, Войткова ЛС. Аналіз ринку комбінованих лікарських засобів на основі кислоти ацетилсаліцилової. Матеріали III Міжнародної науково-

практичної Internet-конференції. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики; 2015 Бер. 26-27; Харків. Харків, 2015; с. 246-8.

262. Тригубчак ОВ, Войткова ЛС. Фармакоекономічний аналіз комбінованих препаратів кислоти ацетилсаліцилової. Матеріали IV науково-практичної конференції. Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики; 2015 Квіт. 2-3; Харків. Харків, 2015; с. 279-81.

263. Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України». Державний формуляр лікарських засобів [Інтернет]. Київ: Видавнича служба ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»; 2009-2017 [цитовано 2010-2018]. Доступно : <http://www.pharma-center.kiev.ua/view/formylar>

264. Trygubchak OV, Voytkova LS. Trend Analysis of Combined Drugs Creation (for example Acetylsalicylic Acid). Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2015 Oct; 10 (3), Serial Number 23: 451-62.

265. Тригубчак О, Войткова Л. Маркетингові дослідження комбінованих лікарських засобів ацетилсаліцилової кислоти. Матеріали XIX Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2015 Квіт. 28-30; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига, 2015; с. 368.

266. Jacob A. Udell, Benjamin M. Scirica, Eugene Braunwald, Itamar Raz, Gabriel Steg, Jaime Davidson, et al. Statin and Aspirin Therapy for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Clinical cardiology. 2012 Dec; 35(12):722-9.

267. Bahiru E, de Cates AN, Farr MR, Jarvis MC, Palla M, Rees K, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar 6;3:CD009868.

268. Giorgia De Berardis, Michele Sacco, Virgilio Evangelista, Alessandro Filippi, Carlo B Giorda, Gianni Tognoni, et al. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. Trials. 2007; 8(21): 1-9.

269. Lafeber M, Spiering W, Visseren FL, Grobbee DE, Bots ML, Stanton A, et al. Impact of switching from different treatment regimens to a fixed-dose combination pill (polypill) in patients with cardiovascular disease or similarly high risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Jun;24(9):951-61.

270. Lafeber M, Spiering W, van der Graaf Y, Nathoe H, Bots ML, Grobbee DE, et al. The combined use of aspirin, a statin, and blood pressure-lowering agents (polypill components) and the risk of vascular morbidity and mortality in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2013 Aug;166(2):282-9.

271. Working Group on the Summit on Combination Therapy for CVD. Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges. *European Heart Journal*. 2014 Feb 7;35(6):353-64.

272. Тригубчак ОВ. Дослідження асортименту препаратів ацетилсаліцилової кислоти в комбінації зі статином. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018; 4 (3): 80-6.

273. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Маркетингові та фармакоекономічні дослідження препаратів ацетилсаліцилової кислоти з статинами. Матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2016 Лист. 10-11; Тернопіль. Тернопіль, 2016; с. 254-5.

274. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. Primary Prevention With Statins: ACC/AHA Risk-Based Approach Versus Trial-Based Approaches to Guide Statin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 Dec 22; 66(24): 2699-709.

275. Elin Olafsdottir, Thor Aspelund, Gunnar Sigurdsson, Bolli Thorsson, Gudny Eiriksdottir, Tamara B Harris, et al. Effects of statin medication on mortality risk associated with type 2 diabetes in older persons: the population-based AGES-Reykjavik Study. *BMJ Open*. 2011; 1(1): e000132.

276. Tanne D, Koren N. Blood lipids are important independent risk factors for ischemic stroke or TIA: A prospective followup of over 11000 patients in the BIP registry. *Stroke*. 2001; 32:321.

277. McNamara JR, Schaefer EJ, Tayler T, et al. Comparisons of effects of statins (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, and simvastatin) on fasting and postprandial lipoproteins in patients with coronary heart disease versus control subjects. *Am J Cardiol*. 2004;93(1):31-90.

278. Тригубчак ОВ. Фармакоенормічна оцінка лікарських засобів з групи статинів. Матеріали IV Всеукраїнської науково-освітньої internet конференції. Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики; 2017 Бер 15; Харків. Харків, 2017; с. 240.

279. Tryhubchak OV. Substantiation of rational choice of statin therapy in Ukraine. *International Journal of Science and Research*. 2018 Jan; 7 (1): 1611-22.

280. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Особливості раціонального вибору препаратів з групи статинів. Матеріали XXXIII науково-практичної конференції з міжнародною участю. Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів; 2016 Квіт 8; Харків. Харків, 2016; с. 197.

281. Medline India. Atorvastatin with aspirin [Internet]. Medline India; 2007-2018 [cited 2015-2018]. Available from: [http://www.medlineindia.com/cardiovascular/atorvastatin\\_with\\_aspirin.htm](http://www.medlineindia.com/cardiovascular/atorvastatin_with_aspirin.htm)

282. Hazlewood G, van der Heijde DM, Bombardier C. Paracetamol for the management of pain in inflammatory arthritis: a systematic literature review. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 2012 Sep 1;90:11-6.

283. Verkleij SP, Luijsterburg PA, Bohnen AM, Koes BW, Bierma-Zeinstra SM. NSAIDs vs acetaminophen in knee and hip osteoarthritis: a systematic review regarding heterogeneity influencing the outcomes. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011 Aug 1;19(8):921-9.

284. Chou R, Helfand M, Peterson K, Dana T, Roberts C. Comparative effectiveness and safety of analgesics for osteoarthritis. Number 4. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2010. 125 p.

285. Wiley. Wiley Online Library [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 1999-2018 [cited 2014-2018]. Available from: <http://www.onlinelibrary.wiley.com>

286. Garrido MV, Kristensen F, Nielsen CP, Busse R. Оценка медицинских технологий и формирование политики здравоохранения в странах Европы. Современное состояние, проблемы и перспективы. Серия исследований Обсерватории, выпуск 14. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2010. 216 с.

287. Швайка ІМ, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Дослідження асортименту лікарських засобів парацетамолу (ацетамінофену). Фармацевтичний часопис. 2016; 1 (37): 66-73.

288. Швайка ІМ, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Маркетингові дослідження лікарських засобів парацетамолу в Україні. Збірник наукових робіт IV Міжнародної науково-практичної Internet-конференції. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики; 2016 Бер 24-25; Харків. Харків, 2016; с. 463-5.

289. Тригубчак ОВ, Трофіменко ОВ, Гурєєва СМ. Аналіз українського ринку нестероїдних протизапальних засобів. Збірник наукових робіт щорічної V міжнародної науково-практичної дистанційної конференції. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики; 2017 Бер 30-31; Харків. Харків, 2017; с. 394-7.

290. Тригубчак ОВ, Павленко ІО. Фармакоепідеміологічні дослідження нестероїдних протизапальних засобів. Матеріали сьомої науково-практичної Internet-конференції. Фармакоєкономіка в Україні: стан і перспективи розвитку; 2014 Лист 20; Харків. Харків, 2014; с. 66.

291. Тригубчак ОВ, Швайка ІМ. Раціональний вибір лікарських засобів на основі парацетамолу. Матеріали VIII-ї науково-практичної INTERNET-конференції. Фармакоєкономіка в Україні: стан і перспективи розвитку; 2015 Лист 26-27; Харків. Харків, 2015; с. 20.

292. Швайка І, Тригубчак О. Фармакоєкономічна оцінка препаратів парацетамолу. Матеріали XX міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної,

експериментальної та практичної медицини; 2016 Квіт 25-27; Тернопіль. Тернопіль, 2016; с. 349.

293. Грошовий ТА, Тригубчак ОВ, Швайка ІМ. Фармакоекономічна оцінка препаратів парацетамолу методом «витрати-ефективність». Матеріали науково-практичної регіональної конференції. Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні; 2016 Трав 10-11; Івано-Франківськ – Яремче. Івано-Франківськ – Яремче, 2016; с. 136-7.

294. Тригубчак ОВ, Швайка ІМ. Підходи до раціонального вибору препаратів парацетамолу методом «витрати-корисність». Матеріали І науково-практичної Інтернет-конференції з міжнародною участю. Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку; 2016 Бер 24-25; Харків. Харків, 2016; с. 243-4.

295. Тригубчак ОВ. Пошук складу нових комбінованих лікарських засобів. Матеріали ІХ-ї науково-практичної INTERNET-конференції. Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку; 2017 Бер 23; Харків. Харків, 2017; с. 272-3.

296. Тригубчак ОВ, Войткова ЛС. Аналіз перспектив створення комбінованих препаратів. Матеріали сьомої науково-практичної Internet-конференції. Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку; 2014 Лист 20; Харків. Харків, 2014; с. 26-7.

297. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Бигуняк ВВ. Выбор оптимальных условий измельчения криолиофилизированной ксенодермы свиньи. Вестник фармации. Витебский государственный медицинский университет. 2015;4(70):44-50.

298. Тригубчак ОВ. Техніко-економічне і фармакотерапевтичне обґрунтування виробництва таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. Матеріали ІІІ науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю. Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту; 2016 Квіт. 15; Харків. Харків, 2016; с. 149-50.

299. Равлів ЮА, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Особливості використання зразків МКЦ при розробці таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. В: Колесник ЮМ, та ін: редактори. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної

конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю. Сучасні аспекти медицини та фармації – 2014; 2014 Трав. 15-16; Запоріжжя. Запоріжжя, 2014; с.190-1.

300. Равлів ЮА, Грошовий ТА, Тригубчак ОВ. Доцільність введення ліпідів при розробці таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині методом прямого пресування. Матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2016 Лист. 10-11; Тернопіль. Тернопіль, 2016; с. 146-7.

301. Равлів ЮА, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Особливості використання Neuselin®US2 при розробці таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. В: Новіков ВП, редактор. Матеріали доповідей та збірник наукових статей. Національна науково-технічна інтернет-конференція з міжнародною участю. Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно-активних сполук та фармацевтичних препаратів; 2013 Квіт. 23-24; Львів. Львів: Видавництво Національного університету «Львівська політехніка», 2013; с. 66.

302. Равлів ЮА, Грошовий ТА. Обґрунтування вибору допоміжних речовин при створенні таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. Фармацевтичний часопис. 2012; 3 (23): 67-9.

303. Равлів ЮА, Грошовий ТА, Тригубчак ОВ. Вибір допоміжних речовин при виготовленні таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. Фармаком. 2014; 1: 57-61.

304. Равлів ЮА, Грошовий ТА. Вивчення впливу допоміжних речовин при розробці таблеток на основі кріоліофілізованої ксеродерми свині. Матеріали III науково-практичної конференції з міжнародною участю. Сучасне досягнення фармацевтичної технології; 2012 Лист 21-23, Харків. Харків: НФаУ, 2012. с. 136-7.

305. Тригубчак О, Равлів Ю. Вивчення факторів при отриманні таблеток методом прямого пресування. Матеріали XVIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2014 Квіт. 28-30; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига, 2014; с. 275.

306. Равлив ЮА, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Исследования количества вспомогательных веществ для получения таблеток на основе криолиофилизированной

ксенодермы свиньи. В: Кудинов АП, редактор. Сборник статей Пятнадцатой международной научно-практической конференции. Фундаментальные и прикладные исследования, разработка и применение высоких технологий в промышленности и экономике. Т. 2. Высокие технологии, исследования, финансы; 2013 Апр. 25-26, Санкт-Петербург. СПб: Изд-во Политехн. ун-та, 2013; с. 273-81.

307. Равлів ЮА, Грошовий ТА, Тригубчак ОВ. Оптимізація складу і технології таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. Фармацевтичний часопис. 2013; 3 (27): 55-7.

308. Равлив ЮА, Тригубчак ОВ, Грошовый ТА. Влияние давления прессования на фармакотехнологические свойства таблеток на основе криолиофилизированной ксенодермы свинки. Медицина и образование в Сибири. [Интернет]. 2014; 3. Доступно: [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/annotacy\\_full.php?id=1372](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/annotacy_full.php?id=1372).

309. Равлів ЮА, Грошовий ТА, Тригубчак ОВ. Розробка складу таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. В: Черних ВП, редактор. Матеріали II науково-практичної конференції з міжнародною участю. Товарознавчі аспекти споживчих товарів; 2013 Бер. 19; Харків. Харків: НФаУ; 2013, с. 97.

310. Грошовий ТА, Тригубчак ОВ, Равлів ЮА. Застосування математичного планування експерименту при розробці таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. Збірник тез наукових робіт учасників Міжнародної науково-практичної конференції. Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів; 2014 Квіт. 25-26; Львів. Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2014; с. 93-5.

311. Hroshovy TA, Trygubchak OV, Ravliv YuA, Kalushka OB. Research and creation of tablets based on cryolyophilized xenoderm of pigs by direct pressing. Materials of International Scientific Congress. Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology; 2015 Sept. 29 - Oct. 2; Lviv. Lviv, 2015; p. 37-8.

312. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Використання неусілін® US2 при створенні таблеток. Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції. Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів; 2017 Бер. 30-31; Харків. в 2-х т. Харків: НФаУ, 2017; Т. 2, с. 318.



313. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Бігуняк ВВ, винахідники; Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, патентовласник. Таблетки кріоліофілізованої ксенодерми свині. Патент України № 118944. 2019 Бер. 25.

314. Ullah I, Jain NB, inventors; Bristol-Myers Squibb Co, assignee. Pharmaceutical composition containing a combination of a statin and aspirin and method. United States patent US 6,235,311. 2001 May 22.

315. Тригубчак ОВ. Обоснование целесообразности создания таблеток кислоты ацетилсалициловой в комбинации с статином. Сборник материалов юбилейной 70-й научно-практической конференции. Актуальные проблемы современной медицинской науки; 2016 Мая 27; Самарканд, Республика Узбекистан. Самарканд, 2016; с. 162-3.

316. Тригубчак ОВ. Вивчення фармако-технологічних властивостей ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози при створенні таблеток методом прямого пресування. Фармацевтичний часопис. 2013;1(25):125-30.

317. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Використання ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози при створенні таблеток методом прямого пресування. В: Черних ВП, та ін., редактори. Матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України. Фармація України. Погляд у майбутнє; 2010 Вер 15-17; Харків. Харків: НФаУ; 2010, Т. 1, с. 560.

318. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Особливості використання Shin-Etsu AQOAT для виготовлення таблеток методом прямого пресування. Матеріали II Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії; 2015 Лист 12-13; Харків. Харків, 2015; с. 246-7.

319. Fergione MB, Johnson BA, Waterman KC, inventors; Warner-Lambert Co LLC, assignee. Pharmaceutical compositions of atorvastatin. United States patent US 7,790,197. 2010 Sep 7.

320. Тригубчак ОВ, Бегей НС, Найда ЮВ, Тарапон КВ. Порівняльна характеристика методів отримання таблетованих лікарських препаратів. Матеріали

VI науково-практичної конференції з міжнародною участю. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2018 Бер. 27-28; Тернопіль. Тернопіль, 2018; с. 136-8.

321. Bavec S, Kerc J, Mateja S, inventors; Lek Pharmaceuticals dd, assignee. Pharmaceutical formulation comprising atorvastatin calcium. EP patent 1499297 A2. 2002 Mar 13.

322. Ker J, Salobir M, inventors; Lek Pharmaceuticals dd, assignee. Atorvastatin calcium in a pharmaceutical form composition thereof and pharmaceutical formulation comprising atorvastatin calcium. United States patent US 7,030,151. 2006 Apr 18.

323. Матея Салобір, Бавеч Саса, Керч Янез, винахідники; ЛЕК Фармасьютікал енд Кемікал Компані Д.Д., SI, патентовласник. Фармацевтичний склад, що містить мікронізований аморфний аторвастатин кальцію, та спосіб його приготування. Патент України № 78201. 2007 Бер 15.

324. Mills N, Muhammad NA, Weiss J, Nesbitt RU, inventors; Warner-Lambert Co LLC, assignee. Stable oral CI-981 formulation and process of preparing same. United States patent US 5,686,104. 1997 Nov 11.

325. Vaishali Vijay Dhavse, Nitin Bhalachandra Dharmadhikari, inventors; SUN Pharmaceutical Industries Limited, assignee. Stabilized atorvastatin-containing formulation. WO patent 2006123358 A2. 2006 Nov 23.

326. Шатова НА, Москалёва ЕП, Котелевцева СВ, Шигабутдинов АФ, Павельев ЮА. Полоксамеры как инновационные вспомогательные вещества. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013;4:58-60.

327. Martsenyuk V, Hroshovyi T, Trygubchak O, Klos-Witkowska A. On Machine Learning Approach for the Design of Pharmaceutical Technology of Tablets: Acetyl Salicylic Acid with Atorvastatin. International Conference on Artificial Intelligence and Soft Computing. Springer, Cham. 2019 Jun 16-20; Part II:216-27.

328. Тригубчак ОВ. Вплив рН-середовища на кінетику розчинення таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином. Матеріали VII науково-практичної дистанційної конференції з міжнародною участю. Сучасні досягнення

фармацевтичної технології і біотехнології; 2018 Лист. 23; Харків. Харків: НФаУ, 2018; с. 387-90.

329. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, винахідники; Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, патентовласники. Таблетка ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином. Патент України № 133371. 2019 Квіт. 10.

330. Тригубчак ОВ. Дослідження оптимальних умов виготовлення таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином. Ліки України плюс. 2018;2(35):7-10.

331. Панчишин Ю, Тригубчак О, Васенда М. Використання сорбо-целю для створення і виробництва шипучих таблеток. Матеріали XV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2011 Квіт. 27-29; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2011, с. 359.

332. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Дослідження фармако-технологічних властивостей Sorb-Cel® при отриманні шипучих таблеток. Матеріали I Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії; 2014 Лист. 7-8; Харків. Харків, 2014; с. 174-5.

333. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Изучения фармако-технологических свойств продуктов Sorb-Cel® для создания шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. 2015; 22 (219), вып. 32: 191-9.

334. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Характеристика допоміжних речовин, що використовуються для отримання шипучих таблеток. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології; 2014 Жовт. 16-17; Харків. Харків, 2014; с. 290.

335. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Гурєєва СМ. Дослідження впливу природи допоміжних речовин на показники якості шипучих таблеток кислоти ацетилсаліцилової, парацетамолу і кислоти аскорбінової. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2018;Т.11,1(26):64-8.

336. Тригубчак ОВ. Вивчення впливу кількостей допоміжних речовин на фармако-технологічні показники шипучих таблеток. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2018;1(57):88-94.

337. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Гурєєва СМ. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні та органолептичні характеристики шипучих таблеток кислоти ацетилсаліцилової, парацетамолу і кислоти аскорбінової. Фармацевтичний часопис. 2018;4(48):19-26.

338. Тригубчак ОВ. Оптимізація складу шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти. East European Science Journal. 2018;9(37),3:34-41.

339. МОЗ України. Інструкція для застосування ТЕРАФЛЮ® [Інтернет]. Київ: Нормативно-директивні документи МОЗ України; 2018 [цитовано 2018 Лист 16]. Доступно: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=7401>

340. Lintz F-C, Keller M, inventors; Pari GmbH, assignee. Wet granulation process. United States patent 20060057073 A1. 2006 Mar 16.

341. Bilgic M, inventor; Bilgic M, assignee. Stable effervescent formulations. WO patent 2013165330 A1. 2013 Nov 7.

342. Могилюк В, Дашевский А. Обзор твердых пероральных систем доставки АФИ. Фармацевтическая отрасль. 2017;1(60):32-40.

343. Тригубчак ОВ, Гурєєва СМ, Юр'єва ОО, Гой АМ. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у разі розроблення складу саше з протизапальними властивостями. Фармацевтичний журнал. 2017; 5-6: 32-41.

344. Tryhubchak O, Gureyeva S, Yuryeva O. Study of excipients quantities influence in the composition of the powder in sachet packages. ScienceRise. Фармацевтичні науки. 2018;1(11):31-5.

345. Тригубчак ОВ, Юр'єва ОО, Гурєєва СМ. Розробка складу і технології саше з протизапальною дією. Матеріали III Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії; 2017 Лист. 14-15; Харків. Харків: НФаУ, 2017; с. 199-200.

346. Равлів ЮА, Грошовий ТА, Тригубчак ОВ. Таблетки на основі кріоліофілізованої ксенодерми – як джерело необхідних білків для організму. В: Грошовий ТА, редактор. Матеріали 5-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2013 Вер. 27-28, Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига, 2013; с. 142-3.

347. Vons B, Tryhubchak O, Groshovuy T, Chubka M, Bihunyak V. Researches of powder's the cryophilized xenoderm of porcine skin. International journal of green pharmacy. July-Sep 2018 (Suppl);12(3):S657-64.

348. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Ямнюк ОК, Гурєєва СМ. Характеристика видів первинної упаковки для твердих лікарських форм. Матеріали IV науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю. Товарознавчий аналіз товарів аптечного асортименту; 2018 Квіт. 6; Харків. Харків: НФаУ, 2018; с. 56-7.

349. Георгієвський В., Ляпунов М., Безугла О. та ін. Настанова 42-3.3:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності. – К.: МОЗ України, 2004. – 60 с.

350. CPMP/ICH/2736/99 (ICH Topic Q1A (R2)) Note for Guidance on Stability Testing: Stability Testing of New Drug Substances and Products, 2003.

351. Dong C. PowderX, Program for Processing and Analysis of Powder X-ray Diffraction Data. Institute of Physics, Chinese Academy of Sciences, Beijing, 1999.

352. Dong C. PowderX: Windows-95-based program for powder X-ray diffraction data processing. Journal of Applied Crystallography. 1999 Aug 1;32(4):838.

353. Visser JW. A fully automatic program for finding the unit cell from powder data. Journal of Applied Crystallography. 1969 Aug 2;2(3):89-95.

354. Werner PE, Eriksson L, Westdahl M. TREOR A. Semi-exhaustive trial-and-error powder indexing program for all symmetries. Journal of Applied Crystallography. 1985;18:367-70.

355. Rodriguez-Carvajal J. PROGRAM FullProf. 2k-version 3.20, Laboratoire Léon Brillouin (CEA-CNRS), France, 2005 (FullProf. 2k manual available on [http://www.llb.cea.fr/fullweb/fp2k/fp2k\\_divers.htm](http://www.llb.cea.fr/fullweb/fp2k/fp2k_divers.htm)).

356. J. Rodriguez-Carvajal, T. Roisnel, EPDIC-8, 23-26 May 2002. InTrans. Tech. Publication Ltd, Uppsala, Sweden, Materials Science Forum 2004 (Vol. 123, p. 443).

357. Briggs CA, Jennings RA, Wade R, Harasawa K, Ichikawa S, Minohara K, Nakagawa S, inventors; Warner-Lambert Co LLC, assignee. Crystalline [R-(R\*, R\*)]-2-(4-Dfluorophenyl)- $\beta$ ,  $\delta$ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino) carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemi calcium salt (atorvastatin). United States patent US 5,969,156. 1999 Oct 19.

358. Тригубчак ОВ, Вронська ЛВ, Грошовий ТА, Демид АЄ. Розробка методик аналізу кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової. Фармацевтичний часопис. 2011;1(17):43-6.

359. Vora DN, Kadav AA. Validated Ultra HPLC Method for the Simultaneous Determination of Atorvastatin, Aspirin, and their Degradation Products in Capsules. Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies. 2008; 31(18):2821-37.

360. Nanda RK, Potawale SE, Bhagwat VV, Hamane SC, Deshmukh RS. Development and Validation of a HPLC method for Simultaneous Analysis of Aspirin and Atorvastatin Calcium as the Bulk Drugs and in the capsule Dosage Form. Asian Journal of Research in Chemistry. 2010;3(4):961- 4.

361. Suma BV, Kannan K, Madhavan V, Nayar Chandini R. High Performance Thin Layer Chromatographic Estimation of Atorvastatin Calcium and Aspirin in Capsule Dosage Form. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review & Resear. 2013 Mar/Apr;19(1):92.

362. Shah DA, Bhatt KK, Baldania SL. Simultaneous estimation of atorvastatin calcium and aspirin in combined dosage form by liquid chromatographic method. Acta Chromatographica. 2012 Mar 1;24(1):51-64.

363. ICH Steering Committee. ICH Q3B (R) Impurities in New Drug Products. London (CPMP/ICH/2738/99): European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, International Commission on Harmonisation, 2003.

364. Державна фармакопея України. Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид., 3 допов. Х.: Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2009.

365. Коваль ВМ. Розробка складу, технології і стандартизації таблеток, що містять цинку аспарагінат, кислоту аскорбінову та екстракт ехінацеї [автореферат]. Львів: Львів. нац. мед. ун-т; 2012. 22 с.

366. Dogan HN, Duran A. Simultaneous spectrophotometric determination of aspirin, acetaminophen and ascorbic acid in pharmaceutical preparations. *Pharmazie*.1998;53(11):781-4.

367. Ali Mohammad, Sudhanshu Sharma, Showkat Ahmad Bhawani. Reversed phase thin layer chromatography of five co-administered drugs with surfactant modified solvent system. *Indian Journal of Chemical Technology*. July 2009;16:344-50.

368. Akay C, Gümüşel B, Degim T, Tartilmis S, Cevheroglu S. Simultaneous determination of acetaminophen, acetylsalicylic acid and ascorbic acid in tablet form using HPLC. *Drug Metabol Drug Interact*. 1999;15(2-3):197-205.

369. Thomis R, Roets E, Hoogmartens J. Analysis of Tablets Containing Aspirin, Acetaminophen, and Ascorbic Acid by High-Performance Liquid Chromatography. *Journal of pharmaceutical sciences*. December 1984; 73(12):1830-3.

370. Бурмака ОВ, Тригубчак ОВ. Вивчення параметрів якості шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти. *Фармаком*. 2018;2:29-35.

371. Тригубчак ОВ, Яковенко ОМ, Гуреєва СМ. Дослідження якості порошку для орального розчину «Цитрік» в пакетиках саше при виробництві та зберіганні. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції. Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво; 2018 Лист. 14-16; Шостка. Шостка, 2018; с. 247-9.

372. Тригубчак ОВ, Вольська АС, Курило ХІ. Скринінгові дослідження таблеток «Комбідерм». *Медична і клінічна хімія*. 2018;2:105-11.

373. Duan Y, Li F, Li Y, Tang Y, Kong X, Feng Z, Anthony TG, Watford M, Hou Y, Wu G, Yin Y. The role of leucine and its metabolites in protein and energy metabolism. *Amino acids*. 2016 Jan 1;48(1):41-51.

374. Зупанець ІА, Яковлева ЛВ, Пропіснова ВВ. Обґрунтування використання комбінації етанол преднізолон у скринінгу гастропротекторів. *Клінічна фармація*. 1998;2(3):29-33.

375. Мурзін ОБ. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Дніпропетровськ: Вид-во Дніпропетр. ун-ту. 2004.

376. Кожем'якін ЮМ, Хромов ОС, Філоненко МА, Сайфетдінова ГА. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. К.: Авіцена. 2002;156.

377. Тригубчак ОВ, Фурдела МЯ, Вольська АС, Курило ХІ. Дослідження ефективності таблеток «Комбідерм» при експериментальній гострій пептичній виразці шлунку. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2018;3(59):67-72.

378. Александров АА. Возможности применения фитопрепарата Арфа® Комби в лечении сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе. Ендокринологія. 2014(19,№ 1):38-43.



## ДОДАТКИ

Додаток А

## Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Trygubchak OV, Voytkova LS. Trend Analysis of Combined Drugs Creation (for example Acetylsalicylic Acid). *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2015 Oct;10(3), Serial Number 23:451-62 (Особистий внесок – здійснено пошук лікарських засобів в різних країнах світу, проаналізовано дані, здійснено фармакоекономічні дослідження, проведено порівняльний аналіз Державного формуляру лікарських засобів, підготовлено статтю до друку).
2. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Изучения фармако-технологических свойств продуктов Sorb-Cel® для создания шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация*. 2015;22(219), вып. 32:191-9 (Особистий внесок – запропоновано новий спосіб отримання шипучих таблеток, проведено експериментальні дослідження, підготовлено статтю до друку).
3. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Бигуняк ВВ. Выбор оптимальных условий измельчения криолиофилизированной ксенодермы свиньи. *Вестник фармации. Витебский государственный медицинский университет*. 2015;4(70):44-50 (Особистий внесок – проведено експериментальні дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку).
4. Yuryeva OO, Naida YV, Tryhubchak OV, Kondratova YuA, Gureyeva SN, Goy AV. Influence of roller compaction parameters on properties of granules and quality characteristics of finished product. *Journal of global pharma technology*. 2017; 6(9): 90-102 (Особистий внесок – показано вплив параметрів компактування, описано результати експерименту, побудовано графіки).
5. Tryhubchak OV. Substantiation of rational choice of statin therapy in Ukraine. *International Journal of Science and Research*. 2018 Jan;7(1):1611-22 (Особистий внесок – проведено маркетингові та фармакоекономічні дослідження, підготовлено статтю до друку).

6. Vons B, Tryhubchak O, Groshovuy T, Chubka M, Bihunyak V. Researches of powder's the cryophilized xenoderm of porcine skin. *International journal of green pharmacy*. July-Sep 2018 (Suppl);12(3): S657-64 (Особистий внесок – здійснено літературний пошук, охарактеризовано технологічний процес, проведено макро- та мікроскопічне дослідження, вивчено фармако-технологічні показники, встановлено кількість мікро- та макроелементів).

7. Тригубчак ОВ. Оптимізація складу шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти. *East European Science Journal*. 2018;9(37),3:34-41 (Особистий внесок – планування і проведення експериментальних досліджень, підготовка матеріалів до друку).

8. Martsenyuk V, Hroshovyi T, Trygubchak O, Klos-Witkowska A. On Machine Learning Approach for the Design of Pharmaceutical Technology of Tablets: Acetyl Salicylic Acid with Atorvastatin. *International Conference on Artificial Intelligence and Soft Computing*. Springer, Cham. 2019 Jun 16-20; Part II:216-27. (Особистий внесок – проведено експериментальні дослідження, проаналізовано результати, підібрано джерела посилань та підготовлено список літератури).

9. Демчук МБ, Васенда ММ, Чубка МБ, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблеткованих лікарських препаратів. Повідомлення 2. Використання різних видів допоміжних речовин при одержанні таблеток методом прямого пресування. *Фармацевтичний часопис*. 2010;1(10):76-80 (Особистий внесок – проведення порівняльних експериментальних досліджень і опис результатів експерименту при використанні мікрокристалічної целюлози, характеристика методу прямого пресування).

10. Басакіна ІІ, Дмитрієвський ДІ, Тригубчак ОВ, Коріневська ГМ, Грошовий ТА. Сучасний стан створення виробництва та дослідження таблеткованих лікарських препаратів. Повідомлення 4. Сучасні аспекти створення та виробництва шипучих таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2010;4(16):82-6 (Особистий внесок – маркетингові дослідження шипучих таблеток, аналіз літературних джерел по використанню допоміжних речовин при створенні шипучих таблеток).

11. Коріневська ГМ, Тригубчак ОВ. Маркетингові дослідження ринку антигіпертензивних препаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2011;3(19):94-8 (Особистий внесок – проведено аналіз асортименту антигіпертензивних засобів першого ряду, підготовлено статтю до друку).

12. Тригубчак ОВ, Равлів ЮА, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 10. Характеристика режимів пресування таблетованих лікарських препаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013;2(26):137-41 (Особистий внесок – літературний пошук, аналіз інформації та експериментальних досліджень, встановлення впливу зусилля пресування на фармако-технологічні показники таблеток, написання статті).

13. Равлів ЮА, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Маркетингове дослідження ринку біологічно активних добавок та лікарських засобів, що містять амінокислоти. *Фармацевтичний часопис*. 2013; 4 (29): 63-7 (Особистий внесок – пошук первинних матеріалів для дослідження, аналіз результатів експерименту).

14. Ежнед МА, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 18. Особливості застосування та характеристика дезінтеграторів при виробництві таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2015;2(34):130-5 (Особистий внесок – пошук і аналіз первинних матеріалів, характеристика допоміжних речовин, опис особливостей застосування, узагальнення даних, підготовка статті).

15. Trygubchak OV. Analysis of the assortment of antidiabetic drugs at the pharmaceutical market of Ukraine. *Вісник фармації*. 2015;3(83):51-5 (Особистий внесок – пошук первинних даних, маркетингові дослідження, написання статті).

16. Швайка ІМ, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Дослідження асортименту лікарських засобів парацетамолу (ацетамінофену). *Фармацевтичний часопис*. 2016;1(37):66-73 (Особистий внесок – пошук первинної інформації, аналіз результатів експерименту, написання статті).

17. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Юрьєва ОМ. Використання компактування при виробництві таблеток. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016;2(21):118-27 (Особистий внесок – пошук інформації, характеристика

процесу, параметрів компактування, особливостей обладнання, застосування компактування, опрацювання даних, написання основної частини статті).

18. Tryhubchak O, Gureyeva S, Yuryeva O. Study of excipients quantities influence in the composition of the powder in sachet packages. *ScienceRise. Фармацевтичні науки*. 2018;1(11):31-5 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, написання статті).

19. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Гурєєва СМ. Дослідження впливу природи допоміжних речовин на показники якості шипучих таблеток кислоти ацетилсаліцилової, парацетамолу і кислоти аскорбінової. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018;Т.11,1(26):64-8 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, підготовка статті до друку).

20. Тригубчак ОВ, Гурєєва СМ, Юр'єва ОО, Лисенко ОС, Гой АМ. Підходи до створення комбінованих твердих лікарських форм. *Ліки України плюс*. 2018; 1(34): 20-3 (Особистий внесок – виконання експериментальних досліджень, формування методологічних підходів до створення комбінованих твердих лікарських форм, підготовка статті до друку).

21. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Бегей НС, Найда ЮВ. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 28. Характеристика процесу виробництва і дослідження багатошарових таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2018;1:152-60 (Особистий внесок – опрацювання первинних джерел, здійснення порівняльної оцінки технологій, написання статті).

22. Тригубчак ОВ. Вивчення впливу кількостей допоміжних речовин на фармако-технологічні показники шипучих таблеток. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018;1(57):88-94 (Особистий внесок – планування та реалізація експериментальних досліджень, побудова графіків, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).

23. Тригубчак ОВ, Вольська АС, Курило ХІ. Скринінгові дослідження таблеток «Комбідерм». *Медична і клінічна хімія*. 2018;2:105-11 (Особистий внесок –

планування експерименту, підготовка об'єктів та матеріалів дослідження, аналіз отриманих результатів, написання статті).

24. Бурмака ОВ, Тригубчак ОВ. Вивчення параметрів якості шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти. *Фармаком*. 2018;2:29-35 (Особистий внесок – планування експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

25. Тригубчак ОВ. Дослідження оптимальних умов виготовлення таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином. *Ліки України плюс*. 2018;2(35):7-10 (Особистий внесок – планування і проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).

26. Тригубчак ОВ. Дослідження асортименту препаратів ацетилсаліцилової кислоти в комбінації зі статином. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018;4 (3): 80-6 (Особистий внесок – пошук первинних джерел, опрацювання переліку препаратів, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовка статті до друку).

27. Тригубчак ОВ, Фурдела МЯ, Вольська АС, Курило ХІ. Дослідження ефективності таблеток «Комбідерм» при експериментальній гострій пептичній виразці шлунку. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018;3(59):67-72 (Особистий внесок – планування і підготовка експериментальних досліджень, опрацювання результатів дослідження, підготовка матеріалів до друку).

28. Тригубчак ОВ. Маркетингові дослідження комбінованих твердих лікарських форм в Україні. *Здоров'я суспільства*. 2018;7(2):96-100 (Особистий внесок – пошук та опрацювання первинних матеріалів, аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку).

29. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Гурєєва СМ. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні та органолептичні характеристики шипучих таблеток кислоти ацетилсаліцилової, парацетамолу і кислоти *Фармацевтичний часопис*. 2018;4(48):19-26 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).

30. Грошовий ТА, Равлів ЮА, Тригубчак ОВ, Цимбалюк АВ, винахідники; Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського,

патентовласник. Таблетований засіб на основі кріоліофілізованої шкіри свині з лецитином. Патент України № 90662. 2014 Черв. 10 (Особистий внесок – участь в експериментальних дослідженнях, статистична обробка результатів експерименту, опис результатів дослідження).

31. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Бігуняк ВВ, винахідники; Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, патентовласник. Таблетки кріоліофілізованої ксенодерми свині. Патент України № 118944. 2019 Бер. 25 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, здійснення патентного пошуку, підготовка матеріалів для опису і формули).

32. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, винахідники; Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, патентовласники. Таблетка ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином. Патент України № 133371. 2019 Квіт. 10 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, здійснення патентного пошуку, підготовка опису і формули, подача матеріалів).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

33. Тригубчак ОВ. Маркетингові дослідження ринку шипучих таблеток. *Здобутки експериментальної і клінічної медицини*. 2014; 2 (21): 22-5 (Особистий внесок – пошук первинних джерел, проведення експерименту, аналіз отриманих даних, опис результатів експерименту, подача статті до друку).

34. Тригубчак ОВ, Гурєєва СМ, Юр'єва ОО, Гой АМ. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у разі розроблення складу саше з протизапальними властивостями. *Фармацевтичний журнал*. 2017;5-6:32-41 (Особистий внесок – планування експерименту, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, підготовка статті до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

35. Коріневська ГМ, Тригубчак ОВ, Яворська ГП, Равлів ЮА. Оптимізація вибору лікарських засобів за допомогою фармакоекономічних методів. В: Черних ВП, та ін., редактори. Матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України. *Фармація України. Погляд у майбутнє*; 2010 Вер.15-17; Харків. Харків: НФаУ; 2010, Т. 2, с. 323.

36. Панчишин Ю, Тригубчак О, Васенда М. Використання сорбо-целю для створення і виробництва шипучих таблеток. Матеріали *XV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*; 2011 Квіт. 27-29; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2011, с. 359.

37. Коріневська ГМ, Бучаста ІВ, Тригубчак ОВ. Порівняльна характеристика формулярів України та Великобританії на прикладі препаратів серцево-судинної групи. В: Грошовий ТА, редактор. Матеріали 4-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*; 2011; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2011, с. 188-9.

38. Грищук ОЛ, Бучаста ІВ, Коріневська ГМ, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Марчишин СМ. Маркетингові та фармакоекономічні дослідження препаратів з групи бета-адреноблокаторів. В: Черних ВП, та ін, редактори. Матеріали IV наук.-практ. конф. *Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку*; 2011 Жовт. 27-28; Харків. Харків: НФаУ; 2011, с. 127-8.

39. Грошовий ТА, Кучеренко ЛІ, Гурєєва СМ, Вронська ЛВ, Марценюк ВП, Белей НМ, Тригубчак ОВ, Васенда ММ, Демчук МБ. Сучасний стан створення та дослідження таблетованих лікарських препаратів. В: Черних ВП, редактор. Матеріали II науково-практичної конференції з міжнародною участю. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*; 2011 Лист. 17-18; Харків. Харків: НФаУ; 2011, с. 44-6.

40. Грошовий ТА, Гурєєва СМ, Лукашів ОІ, Тригубчак ОВ. Аналіз асортименту допоміжних речовин, що використовуються у виробництві таблетованих лікарських препаратів. В: Черних ВП, редактор. Матеріали III науково-практичної конференції з міжнародною участю. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*; 2012 Лист. 21-23; Харків. Харків: НФаУ; 2012, с. 49-50.

41. Грошовий ТА, Демчук МБ, Тригубчак ОВ. Дослідження удосконалення якості на етапі дизайну лікарських засобів з врахуванням логістичних складових. В: Черних ВП, редактор. Матеріали II науково-практичної інтернет-конференції.

*Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики*; 2013 Квіт. 17-18; Харків. Харків; 2013, с. 109-11.

42. Равлів ЮА, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Особливості використання Neuselin®US2 при розробці таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. В: Новіков ВП, редактор. Матеріали доповідей та збірник наукових статей. Національна науково-технічна інтернет-конференція з міжнародною участю. *Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно-активних сполук та фармацевтичних препаратів*; 2013 Квіт. 23-24; Львів. Львів: Видавництво Національного університету «Львівська політехніка», 2013; с. 66.

43. Грошовий ТА, Тригубчак ОВ, Марценюк ВП. Програмне забезпечення вичислювальних процедур при створенні лікарських препаратів. В: Грошовий ТА, редактор. Матеріали 5-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*; 2013 Вер. 27-28, Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига, 2013; с. 201-2.

44. Грошовий ТА, Мельник ОА, Вронська ЛВ, Демчук МБ, Тригубчак ОВ, Равлів ЮА, Гордієнко ОІ, Барчук ОЗ. Порівняльна оцінка нових допоміжних речовин при створенні таблетованих лікарських препаратів. Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 110-річчю з дня становлення фармацевтичної освіти на півдні України. *Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України*. 2013 Груд. 6-7; Одеса. Одеса, 2013; с. 40-4.

45. Тригубчак ОВ. Фармакоекономічні дослідження пероральних гіпоглікемічних препаратів. В: Котвіцька АА, та ін: редактори. Матер. міжн. наук.-практ. інтернет-конференції. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*; 2014 Бер. 17-20; Харків. Харків: НФаУ, 2014; с. 407-9.

46. Тригубчак О.В. Маркетинговий аналіз ринку виробів медичного призначення для хворих цукровим діабетом. В: Малий ВВ, та ін: редактори. Матеріали II Міжнародної науково-практичної Internet-конференції. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*; 2014 Бер.27-28; Харків. Харків: НФаУ, 2014; с. 236-8.



47. Грошовий ТА, Тригубчак ОВ, Равлів ЮА. Застосування математичного планування експерименту при розробці таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. Збірник тез наукових робіт учасників Міжнародної науково-практичної конференції. *Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів*; 2014 Квіт. 25-26; Львів. Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2014; с. 93-5.

48. Тригубчак О, Равлів Ю. Вивчення факторів при отриманні таблеток методом прямого пресування. Матеріали *XVIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*; 2014 Квіт. 28-30; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига, 2014; с. 275.

49. Равлів ЮА, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Особливості використання зразків МКЦ при розробці таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. В: Колесник ЮМ, та ін: редактори. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю. *Сучасні аспекти медицини та фармації – 2014*; 2014 Трав. 15-16; Запоріжжя. Запоріжжя, 2014; с. 190-1.

50. Тригубчак О.В. Характеристика передумов вибору пероральних гіпоглікемічних препаратів. В: Черних ВП, та ін: редактори. Матеріали XXXI науково-практичної конференції з міжнародною участю. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*; 2014 Трав. 22; Харків. Харків, 2014; с. 141.

51. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Характеристика допоміжних речовин, що використовуються для отримання шипучих таблеток. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*; 2014 Жовт. 16-17; Харків. Харків, 2014; с. 290.

52. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Дослідження фармако-технологічних властивостей Sorb-Cel® при отриманні шипучих таблеток. Матеріали I Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*; 2014 Лист. 7-8; Харків. Харків, 2014; с. 174-5.

53. Тригубчак ОВ, Войткова ЛС. Аналіз перспектив створення комбінованих препаратів. Матеріали сьомої науково-практичної Internet-конференції. *Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку*; 2014 Лист. 20; Харків. Харків, 2014; с. 26-7.

54. Тригубчак ОВ, Войткова ЛС. Аналіз ринку комбінованих лікарських засобів на основі кислоти ацетилсаліцилової. Матеріали III Міжнародної науково-практичної Internet-конференції. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*; 2015 Бер. 26-27; Харків. Харків, 2015; с. 246-8.

55. Тригубчак ОВ, Войткова ЛС. Фармакоекономічний аналіз комбінованих препаратів кислоти ацетилсаліцилової. Матеріали IV науково-практичної конференції. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики*; 2015 Квіт. 2-3; Харків. Харків, 2015; с. 279-81.

56. Тригубчак О, Войткова Л. Маркетингові дослідження комбінованих лікарських засобів ацетилсаліцилової кислоти. Матеріали XIX Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2015 Квіт. 28-30; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига, 2015; с. 368.

57. Hroshovy TA, Trygubchak OV, Ravliv YuA, Kalushka OB. Research and creation of tablets based on cryolyophilized xenoderm of pigs by direct pressing. Materials of International Scientific Congress. *Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology*; 2015 Sept. 29 - Oct. 2; Lviv. Lviv, 2015; p. 37-8.

58. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Особливості використання Shin-Etsu AQOAT для виготовлення таблеток методом прямого пресування. Матеріали II Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*; 2015 Лист. 12-13; Харків. Харків, 2015; с. 246-7.

59. Тригубчак ОВ, Швайка ІМ. Раціональний вибір лікарських засобів на основі парацетамолу. Матеріали VIII-ї науково-практичної INTERNET-конференції. *Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку*; 2015 Лист. 26-27; Харків. Харків, 2015; с. 20.

60. Тригубчак ОВ, Швайка ІМ. Підходи до раціонального вибору препаратів парацетамолу методом «витрати-корисність». Матеріали І науково-практичної Інтернет-конференції з міжнародною участю. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку*; 2016 Бер. 24-25; Харків. Харків, 2016; с. 243-4.

61. Швайка ІМ, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Маркетингові дослідження лікарських засобів парацетамолу в Україні. Збірник наукових робіт IV Міжнародної науково-практичної Інтернет-конференції. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*; 2016 Бер. 24-25; Харків. Харків, 2016; с. 463-5.

62. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Особливості раціонального вибору препаратів з групи статинів. Матеріали XXXIII науково-практичної конференції з міжнародною участю. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*; 2016 Квіт. 8; Харків. Харків, 2016; с. 197.

63. Тригубчак ОВ. Техніко-економічне і фармакотерапевтичне обґрунтування виробництва таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. Матеріали III науково-практичної Інтернет-конференції з міжнародною участю. *Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту*; 2016 Квіт. 15; Харків. Харків, 2016; с. 149-50.

64. Швайка І, Тригубчак О. Фармакоекономічна оцінка препаратів парацетамолу. Матеріали XX Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. *Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини*; 2016 Квіт. 25-27; Тернопіль. Тернопіль, 2016; с. 349.

65. Грошовий ТА, Тригубчак ОВ, Швайка ІМ. Фармакоекономічна оцінка препаратів парацетамолу методом «витрати-ефективність». Матеріали науково-практичної регіональної конференції. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні*; 2016 Трав. 10-11; Івано-Франківськ – Яремче. Івано-Франківськ – Яремче, 2016; с. 136-7.

66. Тригубчак ОВ. Обоснование целесообразности создания таблеток кислоты ацетилсалициловой в комбинации с статином. Сборник материалов юбилейной 70-й научно-практической конференции. *Актуальные проблемы современной медицинской науки*; 2016 Мая 27; Самарканд, Республика Узбекистан. Самарканд, 2016; с.162-3.

67. Грошовий ТА, Гурєєва СМ, Демчук МБ, Тригубчак ОВ, Белєй НМ, Гордієнко ОІ, Юр'єва ОО, Коваль ВМ. Аналіз основних тенденцій із створення таблетованих лікарських препаратів в Україні. Матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи*; 2016 Бер. 13-16; Харків. Харків, 2016; с. 339.

68. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Маркетингові та фармакоєкономічні дослідження препаратів ацетилсалицилової кислоти з статинами. Матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*; 2016 Лист. 10-11; Тернопіль. Тернопіль, 2016; с. 254-5.

69. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Дослідження впливу розміру та форми часток на процес пресування. Матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*; 2016 Лист. 18; Харків. Харків, 2016; с. 622-5.

70. Тригубчак ОВ. Фармакоєкономічна оцінка лікарських засобів з групи статинів. Матеріали IV Всеукраїнської науково-освітньої Internet конференції. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*; 2017 Бер. 15; Харків. Харків, 2017; с. 240.

71. Тригубчак ОВ. Пошук складу нових комбінованих лікарських засобів. Матеріали IX-ї науково-практичної INTERNET-конференції. *Фармакоєкономіка в Україні: стан і перспективи розвитку*; 2017 Бер. 23; Харків. Харків, 2017; с. 272-3.

72. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Використання неусілін ® US2 при створенні таблеток. Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції. *Ліки – людині*.

*Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*; 2017 Бер. 30-31; Харків. в 2-х т. Харків: НФаУ, 2017; Т. 2, с. 318.

73. Тригубчак ОВ, Трофіменко ОВ, Гуреєва СМ. Аналіз українського ринку нестероїдних протизапальних засобів. Збірник наукових робіт щорічної V Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*; 2017 Бер. 30-31; Харків. Харків, 2017; с. 394-7.

74. Найда ЮВ, Гуреєва СМ, Юр'єва ОО, Тригубчак ОВ. Вплив параметрів роликового компактування на властивості гранулятів та готової продукції. Матеріали V науково-практичної конференції Школи молодих науковців ПАТ «Фармак». *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво*; 2017 Жовт. 19; Київ. К., 2017; с. 6.

75. Тригубчак ОВ, Юр'єва ОО, Гуреєва СМ. Розробка складу і технології саше з протизапальною дією. Матеріали III Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*; 2017 Лист. 14-15; Харків. Харків: НФаУ, 2017; с. 199-200.

76. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Ямнюк ОК, Гуреєва СМ. Характеристика видів первинної упаковки для твердих лікарських форм. Матеріали IV науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю. *Товарознавчий аналіз товарів аптечного асортименту*; 2018 Квіт. 6; Харків. Харків: НФаУ, 2018; с. 56-7.

77. Тригубчак ОВ, Бегей НС, Найда ЮВ, Тарапон КВ. Порівняльна характеристика методів отримання таблетованих лікарських препаратів. Матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*; 2018 Вер. 27-28; Тернопіль. Тернопіль, 2018; с. 136-8.

78. Тригубчак ОВ, Яковенко ОМ, Гуреєва СМ. Дослідження якості порошку для орального розчину «Цитрік» в пакетиках саше при виробництві та зберіганні. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції. *Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво*; 2018 Лист. 14-16; Шостка. Шостка, 2018; с. 247-9.

79. Тригубчак ОВ. Вплив рН-середовища на кінетику розчинення таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином. Матеріали VII науково-практичної дистанційної конференції з міжнародною участю. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*; 2018 Лист. 23; Харків. Харків: НФаУ, 2018; с. 387-90.

## Допоміжні речовини, що використовувались при дослідженні

| Торгова назва допоміжної речовини (хімічна), фірма-виробник, країна                                          | Характеристика                                                                                                                                                              | Функціональне призначення                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 1                                                                                                            | 2                                                                                                                                                                           | 3                                                   |
| Лецитин соняшниковий, Одесская Биотехнология, Україна                                                        | Фосфоліпідний комплекс соняшникової олії, містить не менше 96,5 % фосфоліпідів, що є водонерозчинними сполуками, здатними набрякати                                         | Зв'язуюча речовина                                  |
| Неусілін, Neusilin US2 (алюмосилікат магнію), Fuji Chemical Industry, Японія                                 | Білий аморфний порошок або гранули. Середній розмір часток від 60 до 120 мкм, насипна густина: 0,15-0,19 г/мл.                                                              | Антифрикційна речовина, сорбент                     |
| Неусілін, Neusilin UFL2 (алюмосилікат магнію), Fuji Chemical Industry, Японія                                | Білий аморфний порошок або гранули                                                                                                                                          | Антифрикційна речовина, сорбент                     |
| Shin-Etsu AQOAT AS-MF (Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate), Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Японія | Порошок білого кольору                                                                                                                                                      | Ентеросолюбильна речовина                           |
| МКЦ 101, Microcel® MC 101 (МКЦ), Blanver Farmaquimica Ltd., Бразилія                                         | Дрібний порошок білого кольору з середнім розміром часток 65 мкм, вологістю до 7 % та насипною густиною 0,26-0,31 г/мл                                                      | Поліфункціональна речовина (наповнювач, розпушувач) |
| МКЦ 102, Microcel® MC 102 (МКЦ), Blanver Farmaquimica Ltd., Бразилія                                         | Порошок білого кольору з середнім розміром часток 100 мкм, вологістю до 7 % та насипною густиною 0,28-0,33 г/мл                                                             | Поліфункціональна речовина (наповнювач, розпушувач) |
| Просолв 90, Prosolv SMCC® 90, JRS Parma, Німеччина                                                           | Суміш МКЦ та модифікованого діоксиду кремнію, середній розмір частинок (на основі ситового аналізу) в межах 90 мкм                                                          | Поліфункціональна речовина, структуроутворювач      |
| Cellets 100 (мікропелети МКЦ), Pharmatrans Sanaq AG, Швейцарія                                               | Гранули розміром 100 мкм-200 мкм                                                                                                                                            | Структуроутворювач                                  |
| Pharmatose 200 M (лактоза моногідрат), DFE Pharma, Німеччина                                                 | Дрібний порошок білого або майже білого кольору. Від 50 % до 65 % проходить через сито з діаметром отворів 45 мкм, від 90 % до 100 % - 100 мкм, від 96 % до 100 % - 150 мкм | Структуроутворювач                                  |
| Таблетоза 80 (лактоза моногідрат), Meggle, Німеччина                                                         | Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Агломерована лактоза моногідрат з насипною густиною 0,77 г/мл                                                         | Структуроутворювач, корегент смаку                  |

| 1                                                                        | 2                                                                                                                                                                                                                      | 3                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| SuperTab® 22AN (лактоза безводна), DFE Pharma, Німеччина                 | Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Містить $\alpha$ -лактози не більше 30 %, $\beta$ -лактози – 70-100 %. Розмір часток: крізь сито 45 мкм – не більше 7 %, 150 мкм – 25-50 %, 250 мкм – 65-100 мкм | Наповнювач, розпушувач                                 |
| Сорбіт (Sorbitol), «Аннушка», Україна                                    | Білий кристалічний гігроскопічний порошок без запаху. Насипна густина 0,448 г/мл                                                                                                                                       | Поліфункціональна речовина, структуроутворювач         |
| Neosorb P 60 W (сорбіт), Roquette, Франція                               | Білий, практично без запаху, прозорий і порошок, який має слабкий солодкий смак                                                                                                                                        | Поліфункціональна речовина, наповнювач                 |
| Parteck SI 150 (сорбіт), Merck, Німеччина                                | Білий або майже білий кристалічний порошок з середнім розміром часток 150 мкм                                                                                                                                          | Поліфункціональна речовина, наповнювач                 |
| Sorbitab SD 250 (сорбітол), SPI Pharma, США                              | Білий або майже білий кристалічний порошок з середнім розміром часток 250 мкм                                                                                                                                          | Поліфункціональна речовина, наповнювач                 |
| Parteck SI 400 (сорбіт), Merck, Німеччина                                | Білий або майже білий кристалічний порошок з розміром часток: на ситі 850 мкм – не більше 10 %, крізь сито 212 мкм – не більше 10 %                                                                                    | Поліфункціональна речовина, наповнювач                 |
| Parteck SI 450 (сорбіт), Merck, Німеччина                                | Білий або майже білий кристалічний порошок з середнім розміром часток 450 мкм                                                                                                                                          | Поліфункціональна речовина, наповнювач                 |
| Pearlitol 200 SD (бета-маніт), Roquette, Франція                         | Білий або майже білий кристалічний порошок з середнім розміром часток 200 мкм і низькою щільністю                                                                                                                      | Поліфункціональна речовина, наповнювач                 |
| Pearlitol 300 DC (бета-маніт), Roquette, Франція                         | Білий або майже білий кристалічний порошок з середнім розміром часток 300 мкм і високою щільністю                                                                                                                      | Поліфункціональна речовина, наповнювач                 |
| Parteck Delta M 150 (дельта-маніт), Merck, Німеччина                     | Білий або майже білий кристалічний порошок                                                                                                                                                                             | Поліфункціональна речовина, наповнювач                 |
| Compri-Zucker M3 (сахароза з мальтодекстрином), Suedzucker AG, Німеччина | Гранули з розміром частинок 200-600 мкм і вологістю не більше 0,7 %                                                                                                                                                    | Поліфункціональна речовина, наповнювач, корегент смаку |
| Compri-Zucker O (сахароза), Suedzucker AG, Німеччина                     | Гранули з розміром частинок 100-600 мкм і вологістю не більше 0,1 %                                                                                                                                                    | Поліфункціональна речовина, наповнювач, корегент смаку |
| Scerinerets 50 (цукрові сфери), IPS, Швейцарія                           | Гранули з розміром частинок 500 мкм                                                                                                                                                                                    | Структуроутворювач                                     |
| Фруктоза, Danisco Sweeteners, Фінляндія                                  | Кристалічний порошок білого або майже білого кольору, вологість не більше 0,5 %                                                                                                                                        | Наповнювач, корегент смаку                             |
| Ксиліт, Danisco Sweeteners, Фінляндія                                    | Кристалічний порошок або кристали білого або майже білого кольору, вологість не більше 1,0 %                                                                                                                           | Наповнювач, корегент смаку                             |
| Emdex (Декстрат гідрат), JRS Pharma, Німеччина                           | Крупні гранули білого або майже білого кольору                                                                                                                                                                         | Наповнювач, корегент смаку                             |



| 1                                                                                          | 2                                                                                                                                               | 3                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Цукрова пудра,<br>Яреськівський цукровий<br>завод, Україна                                 | Білий або майже білий кристалічний<br>порошок, вологість не більше 0,1 %                                                                        | Наповнювач, корегент<br>смаку                 |
| Sweetpearl P300 DC<br>(мальтітол), Roquette,<br>Франція                                    | Білий або майже білий кристалічний<br>порошок, вологість не більше 1,0 %                                                                        | Наповнювач, корегент<br>смаку                 |
| Кальцію дигідрофосфат,<br>Merck, Німеччина                                                 | Білий або майже білий кристалічний<br>порошок або безбарвні кристали,<br>вологість не більше 2,0 %                                              | Структурутворювач                             |
| Кальцію фосфат, Zhongbao<br>Chemical, Китай                                                | Порошок білого або майже білого<br>кольору, вологість не більше 8 %                                                                             | Структурутворювач                             |
| Кальцію карбонат, Magnesia,<br>Німеччина                                                   | Гранули білого кольору розміром<br>часток: крізь сито 710 мкм – не менше<br>98 %, на ситі 100 мкм – не менше 95<br>%, вологість не більше 2,0 % | Регулятор кислотності                         |
| Натрію цитрат, Merck,<br>Німеччина                                                         | Білий або майже білий кристалічний<br>порошок, злегка розплавляється у<br>вологодному повітрі, вологість 11-13 %                                | Регулятор кислотності                         |
| Натрій кроскармелоза, DFE<br>Pharma, Німеччина                                             | Натрієва сіль поперечнозшитого<br>карбоксиметилцелюлози з середнім<br>ступенем набухання                                                        | Розпушувач<br>(супердезінтегрант)             |
| Натрій крохмальгліколят,<br>DMV-Fonterra Excipients,<br>Нідерланди                         | Натрієва сіль поперечнозшитого<br>частково модифікованого крохмалю з<br>високою здатністю до набухання                                          | Розпушувач<br>(супердезінтегрант)             |
| Крохмаль картопляний,<br>Roquette, Франція                                                 | Дуже дрібний порошок білого або<br>майже білого кольору, скрипить при<br>розтиранні між пальцями                                                | Наповнювач,<br>розпушувач, ковзна<br>речовина |
| Крохмаль кукурудзяний,<br>Roquette, Франція                                                | Матовий, від білого до жовтуватого<br>кольору, дуже дрібний порошок, без<br>смаку                                                               | Наповнювач,<br>розпушувач, ковзна<br>речовина |
| Starch 1500 (крохмаль<br>прежелатинізований<br>кукурудзяний), Roquette,<br>Франція         | Білий або жовтувато-білий порошок,<br>який розбухає в холодній воді                                                                             | Наповнювач,<br>розпушувач                     |
| Кросповідон XL-10,<br>Polyplasdon® XL-10<br>(полівінілпіролідон), ISP<br>Technologies, США | Нерозчинний полівінілпіролідон з<br>середнім розміром часток 30-50 мкм                                                                          | Розпушувач                                    |
| Plasdone S-630, ISP<br>Technologies, США                                                   | Порошок білого або жовтувато-білого<br>кольору. Гігроскопічний                                                                                  | Розпушувач                                    |
| Plasdone K-17PF (ПВП), ISP<br>Technologies, США                                            | Порошок білого або жовтувато-білого<br>кольору. Гігроскопічний. В'язкість,<br>виражена значенням величини К,<br>становить від 15,3 до 18,4      | Розпушувач                                    |
| Plasdone K-25 (ПВП), ISP<br>Technologies, США                                              | Порошок білого або жовтувато-білого<br>кольору. Гігроскопічний. В'язкість,<br>виражена значенням величини К,<br>становить від 22,5 до 27,0      | Розпушувач                                    |

| 1                                                                     | 2                                                                                                                                 | 3                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Plasdone K-30 (ПВП), ISP Technologies, США                            | Порошок білого або жовтувато-білого кольору. Гігроскопічний. В'язкість, виражена значенням величини К, становить від 27,0 до 32,4 | Розпушувач                                                                                                               |
| Plasdone K-90 (ПВП), ISP Technologies, США                            | Порошок білого або жовтувато-білого кольору. Гігроскопічний                                                                       | Розпушувач                                                                                                               |
| Ludipress, BASF, Німеччина                                            | 93 % лактози, 3,5 % Kollidon 30 і 3,5 % Kollidon CL                                                                               | Наповнювач, розпушувач                                                                                                   |
| Гіпромелоза Е5 (ГПМЦ), The Dow Chemical Company, США                  | Білий, жовто-білий або сірувато-білий порошок, гігроскопічний після висушування. В'язкість від 4,0 до 6,0 мПа*с                   | Зв'язуюча речовина                                                                                                       |
| Гіпромелоза Е15 (ГПМЦ), The Dow Chemical Company, США                 | Білий, жовто-білий або сірувато-білий порошок, гігроскопічний після висушування. В'язкість від 12,0 до 18,0 мПа*с                 | Зв'язуюча речовина                                                                                                       |
| Klucel EXF (гідроксипропілцелюлоза), Ashland, Нідерланди              | Гранульований порошок білого або жовтувато-білого кольору, гігроскопічний після висушування. В'язкість від 300 до 600 сР          | Зв'язуюча речовина                                                                                                       |
| Натрію гідрокарбонат, Merck, Німеччина                                | Білий або майже білий кристалічний порошок                                                                                        | Лужна фракція газотворюючої суміші                                                                                       |
| Кислота лимонна безводна, Riedel-de Haën, Німеччина                   | Кристалічний порошок білого або майже білого кольору                                                                              | Стабілізатор, кислотна фракція газотворюючої суміші                                                                      |
| Кислота яблучна (малеїнова), Bartek Ingredients, Канада               | Гранули білого або майже білого кольору                                                                                           | Кислотна фракція газотворюючої суміші                                                                                    |
| Sorb-Cel® R, Blanver Farmaquimica Ltd., Бразилія                      | Порошкова суміш, що містять лактозу, манітол, повідон, лимонну кислоту моногідрат і натрію карбонат                               | Продукт для виробництва ТЛФ, таких як таблетки і гранули, де необхідні властивості швидкого розчинення (шип. табл.)      |
| Sorb-Cel® M, Blanver Farmaquimica Ltd., Бразилія                      | Порошкова суміш, що містять ПЕГ 4000, манітол, повідон, лимонну кислоту моногідрат і натрію карбонат                              | Продукт для виробництва ТЛФ, таких як таблетки і гранули, де необхідні властивості швидкого розчинення (шипучі таблетки) |
| Sorb-Cel® E, Blanver Farmaquimica Ltd., Бразилія                      | Порошкова суміш, що містять сорбіт, манітол, повідон, лимонну кислоту моногідрат і натрію карбонат                                | Продукт для виробництва ТЛФ, таких як гранули, де необхідні властивості швидкого розчинення (саше)                       |
| Аеросил 200 (кремнію діоксид колоїдний), Evonik Industries, Німеччина | Пухкий білий або майже білий легкий аморфний порошок (розмір часток 4-40 мкм) з великою питомою поверхнею 50-400 м²/г             | Антифрикційна речовина                                                                                                   |

| 1                                                                     | 2                                                                                                                                                                                                                        | 3                      |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Аеросил 300 (кремнію діоксид колоїдний), Evonik Industries, Німеччина | Білий високодисперсний мікронізований порошок сферичної або майже сферичної форми                                                                                                                                        | Антифрикційна речовина |
| Тальк (гідросилікат магнію очищений), Imerys, Італія                  | Легкий, однорідний порошок білого або майже білого кольору                                                                                                                                                               | Антифрикційна речовина |
| Магнію карбонат основний важкий, Fluka, Німеччина                     | Порошок білого або майже білого кольору, практично не розчинний у воді (розчиняється в розведених кислотах із бурхливим виділенням бульбашок газу). Кут укосу: 42-50°, насипна густина – 0,12 г/мл                       | Антифрикційна речовина |
| Магнію стеарат, ТОВ НВП «Електрогазохім», Україна                     | Білий порошок, нерозчинний у воді, розчинний у спирті                                                                                                                                                                    | Антифрикційна речовина |
| Кальцію стеарат, ТОВ НВП «Електрогазохім», Україна                    | Білий порошок без смаку та запаху, практично нерозчинний у воді. Насипна густина: 1,064-1,096 г/мл, питома поверхня: 4,73-8,03 м <sup>2</sup> /г                                                                         | Антифрикційна речовина |
| Кислота стеаринова, ТОВ НВП «Електрогазохім», Україна                 | Білий порошок, нерозчинний у воді, розчинний у ефірі. Насипна густина: 0,980 г/мл                                                                                                                                        | Антифрикційна речовина |
| ПЕГ 4000, Sigma Aldrich, Швейцарія                                    | Біла або майже біла воскоподібна маса. Кінетична в'язкість 102-158 мм <sup>2</sup> *с <sup>-1</sup> , динамічна в'язкість 110-170мПа*с. Температура тверднення 53-59 °С. Гідроксильне число 25-32                        | Антифрикційна речовина |
| ПЕГ 6000, Sigma Aldrich, Швейцарія                                    | Біла або майже біла воскоподібна маса. Кінетична в'язкість 185-250 мм <sup>2</sup> *с <sup>-1</sup> , динамічна в'язкість 200-270мПа*с. Температура тверднення 55-61 °С. Гідроксильне число 16-22                        | Антифрикційна речовина |
| Макрогол 8000 (ПЕГ), AppliChem, Німеччина                             | Біла або майже біла воскоподібна маса (порошок або пластини). Кінетична в'язкість 240-472 мм <sup>2</sup> *с <sup>-1</sup> , динамічна в'язкість 260-510мПа*с. Температура тверднення 55-62 °С. Гідроксильне число 12-16 | Антифрикційна речовина |
| Pruv® (натрію стеарилфумарат), JRS, Німеччина                         | Білий порошок або плоскі округлі частинки. Насипна густина 1,107 г/мл                                                                                                                                                    | Антифрикційна речовина |
| Натрію лаурилсульфат, BASF, Німеччина                                 | Порошок або кристали білого або блідо-жовтого кольору                                                                                                                                                                    | Антифрикційна речовина |
| Полоксамер 338, BASF, Німеччина                                       | Білий або майже білий воскоподібний порошок                                                                                                                                                                              | Стабілізатор           |
| Титану діоксид, Honeywell Specialty Chemicals Seelze, Німеччина       | Порошок білого або майже білого кольору                                                                                                                                                                                  | Барвний                |
| Заліза оксид жовтий, Huntsman Pigments, Італія                        | Порошок жовтого або коричнювато-жовтого кольору                                                                                                                                                                          | Барвник                |
| Куркумін, Naturex, Великобританія                                     | Порошок жовто-гарячого кольору зі специфічним запахом                                                                                                                                                                    | Барвник                |

| 1                                                             | 2                                                                                                    | 3             |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Рибофлавін, AppliChem, Німеччина                              | Кристалічний порошок жовтого або оранжево-жовтого кольору                                            | Барвник       |
| Сахарин натрію, Merck, Німеччина                              | Білий або майже білий кристалічний порошок, або безбарвні кристали, що вивітрюються у сухому повітрі | Підсолоджувач |
| Аспартам, Hyet Sweet, Франція                                 | Кристалічний порошок білого або майже білого кольору, слабо гігроскопічний                           | Підсолоджувач |
| Ароматизатор лимонний, Bell Flavors&Fragrances, Німеччина     | Білий або жовтуватий порошок з характерним запахом                                                   | Ароматизатор  |
| Ароматизатор апельсиновий, Bell Flavors&Fragrances, Німеччина | Білий або жовтуватий порошок з характерним запахом                                                   | Ароматизатор  |
| Ароматизатор лимон-лайм, Virgina Dare Extract, США            | Порошок білого кольору зі специфічним запахом і смаком                                               | Ароматизатор  |
| Ароматизатор грейфрут, Bell Flavors&Fragrances, Німеччина     | Білий або жовтуватий порошок з характерним запахом                                                   | Ароматизатор  |
| Ароматизатор чорна смородина, Scentium Flavours, Іспанія      | Порошок білого або майже білого кольору зі специфічним запахом                                       | Ароматизатор  |
| Ароматизатор малина, International Bakers Services, США       | Білий або майже білий порошок з характерним запахом                                                  | Ароматизатор  |
| Ароматизатор полуниця, Bell Flavors&Fragrances, Німеччина     | Порошок від світло-жовтого до оранжево-червоного кольору з характерним запахом                       | Ароматизатор  |
| Ароматизатор яблуко, Bell Flavors&Fragrances, Німеччина       | Білий або жовтуватий порошок з характерним запахом                                                   | Ароматизатор  |
| Ароматизатор шоколад, Bell Flavors&Fragrances, Німеччина      | Порошок світло-сірого або світло-корисневого кольору шоколадно-ванільного смаку                      | Ароматизатор  |

## Анкета

для збору інформації доцільності використання ацетилсаліцилової кислоти в комбінації з іншими речовинами

1) Чи користується попитом у Вашій аптеці таблетки ацетилсаліцилової кислоти ?

-так

-ні

2) Яка вікова категорія найбільше купує препарати з ацетилсаліциловою кислотою?

-люди похилого віку

-діти

-дорослі

3) Покупка таблеток АСК найчастіше здійснюється за призначенням лікаря чи без рецепта ?

-так

-дивлячись на дозування

-без рецепта

-Ваша відповідь \_\_\_\_\_

4) В яких обсягах Ви замовляєте таблетки АСК ?

-10 упаковок

-менше 10

-більше 20

-не замовляємо

-ваша відповідь \_\_\_\_\_

5) Чи користується попитом серед споживачів комбіновані таблетки АСК?

-так

-ні

-не дуже

6) Скільки комбінованих препаратів продається за місяць ?

-5 упаковок

-менше 5 уп.

-більше 10-15

7) Чи є доцільно комбінувати АСК з іншими речовинами (Вітамін С, кофеїн, парацетамол, Mg)

-так

-ні

-Ваш варіант \_\_\_\_\_

8) Які фактори Ви враховуєте, коли рекомендуєте хворому ліки?

-важкість захворювання

-ціну

-країну виробника

-побічні дії

-Ваш варіант \_\_\_\_\_

9) Чи варто приймати аспірин для профілактики інфаркту ?

-так

-ні

-інколи

-Ваш варіант \_\_\_\_\_

10) Яким країнам виробникам Ви надаєте перевагу при виборі препаратів АСК ?

-Франція

-Німеччина

-Іднія

-Польща

-Великобританія

11) Чи є ульцарогенна дія комбінованих препаратів АСК і чи повідомляєте Ви про це хворому?

-так, звичайно надаю

-ні, таку інформацію повинен надавати лікар

-так, але щоб був більший прибуток, не уточняю

-ні

-Ваш варіант \_\_\_\_\_

12) Які комбінації до складу яких входить АСК користуються найбільшим попитом

Просимо Вас ознайомитись із переліком лікарських засобів, які Ви використовуєте в медичній практиці, і упорядкувати їх в порядку зменшення попиту хворих. Допускається декільком препаратам присвоювати один і той же ранг. Ви можете доповнити перелік препаратів, якщо він, на Вашу думку, не є повним. Якщо із вищенаведених лікарських засобів Ви не використовували в практиці, просимо напроти цього препарату поставити знак „ – „.

|                                                                                      |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Кардіомагніл(АСК +магнію гідроксид)                                                  |  |
| Алька – Прим (АСК +кислота амінооптова)                                              |  |
| Алька-Зельцер (АСК + кислота лимонна+натрій гідрокарбонат)                           |  |
| Упсарин Упса віт.С (АСК +аскорбінова кислота)                                        |  |
| Кординорм плюс(АСК + бісопрололу фумарат)                                            |  |
| Агренокс(АСК + дипіридамо́л)                                                         |  |
| Цитрамон(АСК 240 мг+парацетамол180 мг+кофеїн30 мг)                                   |  |
| Аскофен(АСК300 мг+парацетамол 100 мг+кофеїн50 мг)                                    |  |
| Копацил(АСК300 мг+парацетамол 100 мг+кофеїн 50 мг)                                   |  |
| Антигрипін(АСК+кислота аскорбінова+рутин+метамізол натрію+димедрол+кальцій глюконат) |  |
| Ацетилсалицилова кислота(моно препарат)500 мг                                        |  |
| Ваше доповнення                                                                      |  |

Дякую за співпрацю !

## ЛЗ АСК у поєднанні з статином

| Склад                                                                                                                                                                      | Країна  |         |         |       |            |          |         |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|-------|------------|----------|---------|-----|
|                                                                                                                                                                            | Україна | Австрія | Іспанія | Індія | Португалія | Словенія | Франція | США |
| АСК + симвастатин                                                                                                                                                          |         |         |         |       |            | +        |         |     |
| АСК + симвастатин + раміприл                                                                                                                                               |         |         |         |       |            | +        |         |     |
| АСК + симвастатин + раміприл + атенолол + гідрохлортіазид ( <a href="#">POLYCAP</a> капс. 100 мг + 20 мг + 5 мг + 50 мг + 12,5 мг, Cadila Pharmaceuticals Limited)         |         |         |         | +     |            |          |         |     |
| АСК + аторвастатин (A Vin AS, Aspivas, Atchol ASP, Atofast-AS, Aztor-ASP, CV Pill, Duocad, Lipicure AS, Liponorm-ASP, Lower A, Mactor ASP, Modlip ASP, Tonact ASP та інші) |         |         |         | +     |            |          |         |     |
| АСК + аторвастатин + клопідогрель (Lipikind Plus капс. 75 мг + 10 мг + 75 мг, Mankind Pharma Limited)                                                                      |         |         |         | +     |            |          |         |     |
| АСК + аторвастатин + клопідогрель (Noklot CV капс. 75 мг/150 мг + 10 мг + 75 мг, Zydus Cadila Healthcare Ltd.)                                                             |         |         |         | +     |            |          |         |     |
| АСК + аторвастатин + клопідогрель (STAGREL-AV капс. 75 мг + 10 мг + 75 мг, Invision Medi Sciences)                                                                         |         |         |         | +     |            |          |         |     |
| АСК + аторвастатин + раміприл (Avopril AS капс. 75 мг + 10 мг + 5 мг, Unisearch (Unichem Laboratories))                                                                    |         |         |         | +     |            |          |         |     |
| АСК + аторвастатин + раміприл (Trinomia капс. 100 мг + 20 мг + 10 мг/5мг/2,5мг, A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd)                                                   | +       | +       | +       |       |            |          |         |     |
| АСК + аторвастатин + раміприл ( <a href="#">RIL - AA</a> капс. 75 мг + 10 мг + 5 мг, <a href="#">East West Pharma Research Laboratories</a> )                              |         |         |         | +     |            |          |         |     |
| АСК + аторвастатин + метопролол + раміприл (Zycad 4, 75 мг + 10 мг + 50 мг + 5 мг, Zydus Cadila Healthcare Ltd.)                                                           |         |         |         | +     |            |          |         |     |
| АСК + розувастатин                                                                                                                                                         |         |         |         |       |            | +        |         |     |
| АСК + розувастатин ( <a href="#">Rozucor ASP</a> 75 мг + 10 мг, <a href="#">Torrent group (Torrent Pharmaceuticals Ltd.)</a> )                                             |         |         |         | +     |            |          |         |     |
| АСК + розувастатин (Unistar капс. 75мг + 10 мг, Unichem Laboratories Ltd.)                                                                                                 |         |         |         | +     |            |          |         |     |
| АСК + правастатин (Pravadual табл. 81 мг +40 мг, Briston-Myers Squibb)                                                                                                     |         |         |         |       | +          |          | +       |     |
| АСК + правастатин (Pravigard рас (сорpackaged) табл. 81 мг/325 мг + 20 мг/40 мг/80 мг)                                                                                     |         |         |         |       |            |          |         | +   |

## Характеристика препаратів АСК в комбінації з аторвастатином

| Торгова назва    | Лікарська форма | Виробник                               | Упаковка, шт. | Доза АСК/ аторвастатину, мг | Середня роздрібна ціна, INR/ дол.США |
|------------------|-----------------|----------------------------------------|---------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| 1                | 2               | 3                                      | 4             | 5                           | 6                                    |
| A 1A             | капсули         | Grandix Pharmaceuticals                | -             | 75/10                       | -                                    |
| Aspivas          | таблетки        | Micro Labs Ltd.                        | -             | 75/10                       | -                                    |
| ATCHOL ASP       | капсули         | Aristo Pharmaceuticals Pvt Ltd.        | 10            | 75/10                       | 18,12/ 0,26                          |
| Atofast-AS       | капсули         | Intra Labs India Pvt Ltd               | -             | 75/10                       | -                                    |
| Atorec ASP       | капсули         | Emcure Pharmaceuticals Ltd.            | -             | 150/10                      | -                                    |
| Atosa            | капсули         | SkymaxLaboratoriesPvtLtd               | -             | 75/10                       | -                                    |
| Atosa (150)      | капсули         | Skymax Laboratories Pvt.Ltd.           | -             | 150/10                      | -                                    |
| ATORVA ASP       | таблетки        | CADILA                                 | 10            | 75/10                       | 18,64/ 0,27                          |
| ATORVA ASP       | таблетки        | CADILA                                 | 10            | 150/10                      | 18,96/ 0,27                          |
| A-VIN AS         | таблетки        | Bestochem Formulations (India) Ltd.    | 10            | 75/10                       | 69,00/ 0,98                          |
| AZTOR-ASP 150 mg | капсули         | Sun Pharmaceutical Industries Ltd.     | 10            | 150/10                      | 18,96/ 0,27                          |
| AZTOR-ASP 150 mg | таблетки        | Sun Pharmaceutical Industries Ltd.     | -             | 150/10                      | -                                    |
| AZTOR-ASP 75mg   | капсули         | Sun Pharmaceutical Industries Ltd.     | 10            | 75/10                       | 18,64/ 0,27                          |
| AZTOR-ASP 75mg   | таблетки        | Sun Pharmaceutical Industries Ltd.     | -             | 75/10                       | -                                    |
| DUOCAD           | капсули         | Ranbaxy Diagnostics                    | 10            | 75/10                       | 90,14/ 1,29                          |
| ECOSPRIN-AV      | капсули         | USV PHARMA                             | 10            | 75/10                       | 18,63/ 0,27                          |
| ECOSPRIN-AV 150  | капсули         | USV PHARMA                             | 10            | 150/10                      | 18,95/ 0,27                          |
| ECOSPRIN-AV      | капсули         | USV PHARMA                             | 10            | 150/20                      | 28,00/ 0,40                          |
| ECOSPRIN-AV      | капсули         | USV PHARMA                             | 10            | 150/20                      | 35,00/ 0,50                          |
| LIPICURE AS      | таблетки        | INTAS                                  | 10            | 75/10                       | 82,59/ 1,18                          |
| LIPICURE AS      | таблетки        | INTAS                                  | 10            | 150/10                      | 90,00/ 1,28                          |
| LIPONORM-ASP     | капсули         | <u>Blue Cross Laboratories. Ltd</u>    | -             | 75/10                       | -                                    |
| Lower A 20       | таблетки        | <u>Panacea Biotec Ltd</u>              | -             | 150/20                      | -                                    |
| Mactor ASP       | таблетки        | <u>Macleods Pharmaceutical Limited</u> | -             | 75/10                       | -                                    |
| MODLIP ASP       | капсули         | Torrent Pharmaceuticals Ltd.           | 10            | 75/10                       | 18,63/ 0,27                          |
| STATOR ASP       | таблетки        | PIRAMAL                                | 10            | 75/10                       | 18,64/ 0,27                          |



| 1           | 2        | 3                                | 4  | 5      | 6           |
|-------------|----------|----------------------------------|----|--------|-------------|
| STATOR ASP  | таблетки | PIRAMAL                          | 10 | 150/10 | 18,96/ 0,27 |
| TG-TOR PLUS | таблетки | Unisearch (Unichem Laboratories) | 10 | 75/10  | 84,50/ 1,21 |
| TONACT ASP  | таблетки | PINNACLE                         | 10 | 75/10  | 18,11/ 0,26 |
| TONACT ASP  | капсули  | Lupin Ltd.                       | -  | 75/10  | -           |
| ZIVAST-ASP  | капсули  | FDC Limited                      | 10 | 75/10  | 20,00/ 0,29 |

## Асортимент шипучих таблеток, зареєстрованих в Україні в 2010 році

| Торгова назва              | Фірма-виробник                    | Країна-виробник | Фармакотерапевтична група                                                              |
|----------------------------|-----------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Алька-зельтцер             | Hexal AG                          | Німеччина       | Анальгетики-антипіретики                                                               |
| Алька-прим                 | POLPHARMA S.A.                    | Польща          | Анальгетики-антипіретики                                                               |
| Антигрипін                 | Natur Produkt                     | Польща          | Анальгетики-антипіретики                                                               |
| Аспірин 1000               | Bayer                             | Німеччина       | Нестероїдні протизапальні препарати                                                    |
| Аспірин комплекс           | Bayer                             | Німеччина       | Нестероїдні протизапальні препарати                                                    |
| Аспірин С                  | Bayer                             | Німеччина       | Нестероїдні протизапальні препарати                                                    |
| АЦЦ 100                    | Hexal AG                          | Німеччина       | Муколітичні препарати                                                                  |
| АЦЦ 200                    | Hexal AG                          | Німеччина       | Муколітичні препарати                                                                  |
| АЦЦ лонг                   | Hexal AG                          | Німеччина       | Муколітичні препарати                                                                  |
| Берокка кальцій і магній   | Bayer Sante Familiale             | Франція         | Полівітамінні препарати                                                                |
| Блемарен                   | ESPARMA, GmbH                     | Німеччина       | Засоби, які гальмують утворення сечових конкрементів і полегшують їх виділення з сечею |
| Донорміл                   | Bristol-Myers Squibb              | Франція         | Снодійні засоби                                                                        |
| Ефералган                  | Bristol-Myers Squibb              | Франція         | Анальгетики-антипіретики                                                               |
| Ефералган з вітаміном С    | Bristol-Myers Squibb              | Франція         | Анальгетики-антипіретики                                                               |
| Проспан                    | Engelhard Arzneimittel            | Німеччина       | Препарати, які стимулюють відхаркування                                                |
| Солпадеїн                  | GlaxoSmithKline Dangarvan Limited | Ірландія        | Анальгетики-антипіретики                                                               |
| Супрадин                   | Bayer Sante Familiale             | Франція         | Полівітамінні препарати                                                                |
| Упсарин упса               | Bristol-Myers Squibb              | Франція         | Нестероїдні протизапальні препарати                                                    |
| Упсарин упса з вітаміном С | Bristol-Myers Squibb              | Франція         | Нестероїдні протизапальні препарати                                                    |

## Асортимент лікарських засобів у формі шипучих таблеток, зареєстрованих в Україні (станом на 29.06.2014 р.)

| Назва ЛЗ       | Виробник                          | Форма випуску                        | Фармакотерапевтична група | Діючі речовини на 1 таблетку шипучу                                                                                                       | Допоміжні речовини                                                                                                |
|----------------|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| АЛКА-ЗЕЛЬТЦЕР® | Байер Біттерфельд ГмбХ, Німеччина | Таблетки шипучі № 10 (2х5) у стріпах | Анальгетики-антипіретики  | кислоти ацетилсаліцилової 324 мг, кислоти лимонної (безводної) 965 мг, натрію гідрокарбонату 1743,87 мг (відповідає натрію гідрокарбонату | Повідон, диметикон кальцію силікат 70/30, досс-натрію/бензоат, натрію сахарин, лимонний та лаймовий ароматизатори |

| Назва ЛЗ        | Виробник                                                    | Форма випуску                                                                                                                                                                     | Фармако-<br>терапевтична<br>група      | Діючі речовини<br>на 1 таблетку<br>шипучу                                                  | Допоміжні речовини                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                             |                                                                                                                                                                                   |                                        | (сухому) 1625,00<br>мг)                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| АЛЬКА-<br>ПРИМ® | Фармацети-<br>чний завод<br>"ПОЛЬФАР<br>МА" С.А.,<br>Польща | Таблетки шипучі №<br>2х1, № 2х5 у<br>стрипах                                                                                                                                      | Саліцилова<br>кислота та її<br>похідні | кислоти<br>ацетилсаліцилової<br>330 мг; кислоти<br>амінооцтової 100<br>мг                  | Кислота лимонна<br>безводна, натрію<br>гідрокарбонат                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| АНТИГРИП<br>Н   | Натур<br>Продукт<br>Фарма Сп. з<br>о. о.,<br>Польща         | Таблетки шипучі<br>для дітей № 10 у<br>пеналах в пачці або<br>пачці-конверті з<br>пристосуванням для<br>підвішування; № 6<br>(6х1), № 30 (6х5) у<br>стрипах у пачці               | Аналгетики-<br>антипіретики            | парацетамолу 250<br>мг, хлорфенаміну<br>малеату 3 мг,<br>кислоти<br>аскорбінової 50<br>мг  | Натрію гідрокарбонат,<br>натрію карбонат<br>безводний, кислота<br>лимонна безводна, сорбіт<br>(Е 420), сахарин натрію,<br>повідон, макрогол,<br>кремнію діоксид,<br>добавка фруктов<br>ароматична «Червоні<br>фрукти»                                                                                                                                                          |
| АНТИГРИП<br>Н   | Натур<br>Продукт<br>Фарма Сп. з<br>о. о.,<br>Польща         | Таблетки шипучі №<br>10 у пеналах в пачці<br>або пачці-конверті з<br>пристосуванням для<br>підвішування; № 6<br>(6х1), № 30 (6х5) у<br>стрипах у пачці                            | Аналгетики-<br>антипіретики            | парацетамолу 500<br>мг, хлорфенаміну<br>малеату 10 мг,<br>кислоти<br>аскорбінові 200<br>мг | Натрію гідрокарбонат,<br>кислота лимонна<br>безводна, сорбіт (Е 420),<br>повідон, сахарин натрію,<br>натрію карбонат<br>безводний, макрогол,<br>натрію лаурисульфат,<br>ароматична фруктов<br>добавка «Лайм»                                                                                                                                                                   |
| АНТИГРИП<br>Н   | Натур<br>Продукт<br>Фарма Сп. з<br>о. о.,<br>Польща         | Таблетки шипучі зі<br>смаком малини №<br>10 у пеналах в пачці<br>або пачці-конверті з<br>пристосування для<br>підвішування; № 6<br>(6х1), № 30 (6х5) у<br>стрипах у пачці         | Аналгетики-<br>антипіретики            | парацетамолу 500<br>мг, хлорфенаміну<br>малеату 10 мг,<br>кислоти<br>аскорбінові 200<br>мг | Натрію гідрокарбонат,<br>кислота лимонна<br>безводна, сорбіт (Е 420),<br>повідон, натрію сахарин<br>(Е 951), аспартам, натрію<br>карбонат безводний,<br>макрогол, натрію<br>лаурисульфат,<br>рибофлавін-5-фосфат<br>натрію, ароматизатор<br>малиновий (ароматична<br>фруктова добавка<br>«Малина»), коректор<br>смаку, порошок соку<br>червоного буряка                        |
| АНТИГРИП<br>Н   | Натур<br>Продукт<br>Фарма Сп. з<br>о. о.,<br>Польща         | Таблетки шипучі зі<br>смаком грейпфруту<br>№ 10 у пеналах в<br>пачці або пачці-<br>конверті з<br>пристосування для<br>підвішування; № 6<br>(6х1), № 30 (6х5) у<br>стрипах у пачці | Аналгетики-<br>антипіретики            | парацетамолу 500<br>мг, хлорфенаміну<br>малеату 10 мг,<br>кислоти<br>аскорбінові 200<br>мг | Натрію гідрокарбонат,<br>кислота лимонна<br>безводна, сорбіт (Е 420),<br>повідон, аспартам (Е<br>951), натрію карбонат<br>безводний, макрогол,<br>натрію лаурисульфат,<br>рибофлавін-5-фосфат<br>натрію, ароматизатор<br>лимонний (ароматична<br>фруктова добавка<br>«Лимон»), ароматизатор<br>грейпфрутовий<br>(ароматична фруктов<br>добавка «Грейпфрут»),<br>коректор смаку |
| АПАП С<br>ПЛЮС  | СвіссКо<br>Сервісез                                         | Таблетки шипучі №<br>10, № 10х2 у тубах,                                                                                                                                          | Аналгетики-<br>антипіретики            | парацетамолу 500<br>мг та аскорбінової                                                     | Кислота лимонна<br>безводна, натрію                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Назва ЛЗ   | Виробник                                                                                                | Форма випуску                                               | Фармакотерапевтична група           | Діючі речовини на 1 таблетку шипучу                                          | Допоміжні речовини                                                                                                                                                                                                        |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | АГ/ТОВ ЮС Фармація, Швейцарія/ Польща                                                                   | № 2x1, № 2x3, № 2x5, № 2x10 у стрипах                       |                                     | кислоти 300 мг                                                               | гідрокарбонат, натрію карбонат безводний, повідон, макрогол 6000, ароматизатор лимонний PHS-135460, сахарин натрію, аспартам (Е 951), ароматизатор лимонний PHS-135459, магнію стеарат, рибофлавіну фосфату натрієва сіль |
| АСПІРИН® С | Байер Біттерфельд ГмбХ, Німеччина                                                                       | Таблетки шипучі № 10                                        | Нестероїдні протизапальні препарати | 400 мг ацетилсаліцилової кислоти та 240 мг аскорбінової кислоти (вітаміну С) | Натрію цитрат, натрію гідрокарбонат, кислота лимонна безводна, натрію карбонат безводний                                                                                                                                  |
| АСПРОВІТ   | ТОВ "Віталекс", м. Таллінн, Естонія                                                                     | Таблетки шипучі по 500 мг № 12 у пеналах, у стрипах         | Нестероїдні протизапальні препарати | кислоти ацетилсаліцилової 500 мг                                             | Натрію гідрокарбонат, кислота лимонна безводна, гліцин, натрію бензоат (Е 211), повідон                                                                                                                                   |
| АСПРОВІТ С | ТОВ "Віталекс", м. Таллінн, Естонія                                                                     | Таблетки шипучі № 10 (10x1) у пеналах, № 10 (2x5) у стрипах | Нестероїдні протизапальні препарати | ацетилсаліцилової кислоти 400 мг, аскорбінової кислоти 300 мг                | Натрію гідрокарбонат, лимонна кислота безводна, гліцин, натрію бензоат (Е 211), повідон                                                                                                                                   |
| АЦЕСТАД    | СТАДА Арцнайміттель АГ, Німеччина                                                                       | Таблетки шипучі по 200 мг № 20, № 25x2                      | Муколітичні препарати               | ацетилцистеїну 200 мг                                                        | Кислота лимонна безводна, натрію гідрокарбонат, ароматизатор лимонний, кислота адипінова, повідон, аспартам (Е 951)                                                                                                       |
| АЦЕСТАД    | СТАДА Арцнайміттель АГ, Німеччина                                                                       | Таблетки шипучі по 600 мг № 10, № 20, № 25x2                | Муколітичні препарати               | ацетилцистеїну 600 мг                                                        | Кислота лимонна безводна, натрію гідрокарбонат, ароматизатор лимонний, кислота адипінова, повідон, аспартам (Е 951)                                                                                                       |
| АЦЦ® 100   | Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина, підприємство компанії Сандоз/Гермес Фарма Гес.м.б.Х., Німеччина/ Австрія | Таблетки шипучі по 100 мг № 20                              | Муколітичні препарати               | ацетилцистеїну 100 мг                                                        | Кислота лимонна безводна, натрію гідрокарбонат, манітол, лактоза безводна, кислота аскорбінова (вітамін С), натрію цитрату дигідрат, сахарину натрію дигідрат, ароматизатор ожиновий В                                    |
| АЦЦ® 200   | Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина, підприємство компанії Сандоз/Гермес Фарма                                | Таблетки шипучі по 200 мг № 20                              | Муколітичні препарати               | ацетилцистеїну 200 мг                                                        | Кислота лимонна безводна, натрію гідрокарбонат, манітол, лактоза безводна, кислота аскорбінова (вітамін С), натрію цитрату дигідрат, сахарину натрію                                                                      |

| Назва ЛЗ      | Виробник                                                           | Форма випуску                                           | Фармакотерапевтична група                                                              | Діючі речовини на 1 таблетку шипучу                                                                      | Допоміжні речовини                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | Гес.м.б.Х., Німеччина/ Австрія                                     |                                                         |                                                                                        |                                                                                                          | дигідрат, ароматизатор ожини В                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| АЦЦ® ЛОНГ     | Салютас Фарма ГмбХ/Хермес Арцнайміттель ГмбХ, Німеччина/ Німеччина | Таблетки шипучі по 600 мг № 10 (10х1) у тубах           | Муколітичні препарати                                                                  | ацетилцистеїну 600 мг                                                                                    | Кислота лимонна безводна, натрію гідрокарбонат, натрію карбонат безводний, маніт (Е 421), лактоза безводна, кислота аскорбінова, натрію цикламат, сахарин натрію, натрію цитрат, ароматизатор ожини «В»                                                                                                                                                                                                                         |
| БЛЕМАРЕН      | Альфамед Фарбїл Арцнейміттель ГмбХ, Німеччина                      | Таблетки шипучі № 80 (20х4), № 100 (20х5) у контейнерах | Засоби, які гальмують утворення сечових конкрементів і полегшують їх виділення з сечею | кислоти лимонної безводної 1197 мг; тринатрію цитрату безводного 835,5 мг; калію гідрокарбонату 967,5 мг | Лактози моногідрат, манітол, ароматизатор лимонний, натрію сахарин, кислота адипінова, макрогол 6000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| ВІТИРОН ОСТЕО | Гермес Арцнейміттель ГмбХ, Німеччина                               | Таблетки шипучі № 30, № 60                              | Вітаміни, та споріднені препарати                                                      | 600 мг кальцію (у вигляді кальцію карбонату) та вітаміну D3 - 400 МО (у вигляді холекальциферолу)        | а-токоферол, олія соєва гідрогенізована, желатин, сахароза, крохмаль кукурудзяний, кислота лимонна безводна, натрію гідрокарбонат, натрію карбонат безводний, натрію цикламат, сахарин натрію, кислота яблучна, мальтодекстрин, лимонний смак «BSL» код 119, до складу якого входять олія лимонна натуральна, натуральний/ідентичний до натурального смак лайму, маніт Е421, мальтодекстрин, глюконолактон, сорбіт Е420, акація |
| ДЖЕНОСПА      | Дженом Біотек Пвт. Лтд., Індія                                     | Таблетки шипучі №4                                      | Нестероїдні протизапальні препарати                                                    | кислоти мефенамінової 500 мг, дицикловерину гідрохлориду 20 мг                                           | Целюлоза мікрокристалічна (Е 460), крохмаль кукурудзяний, повідон, тальк, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію бікарбонат, аспартам, ароматизатор фруктовий змішаний, кислота тартарова, барвник Quinoline Yellow Lake (Е 104)                                                                                                                                                                           |
| ДИФМЕТРЕ      | Е-Фарма Тренто С.п.А.,                                             | Таблетки шипучі № 10 у тубах № 1, № 2                   | Анальгезуючі засоби                                                                    | індометацину 25 мг, прохлорперазину                                                                      | кислота лимонна безводна (Е 330), натрію гідрокарбонат (Е 500),                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Назва ЛЗ                | Виробник                                                       | Форма випуску                                                             | Фармакотерапевтична група                                            | Діючі речовини на 1 таблетку шипучу                                                                   | Допоміжні речовини                                                                                                                                                      |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | Італія                                                         |                                                                           |                                                                      | 2 мг та кофеїну 75 мг                                                                                 | сорбіт (Е 420), сахарин натрію (Е 954), лимонний ароматизатор, поліетиленгліколю гліцерилкаприлокапрат, диметикон (Е 900)                                               |
| ДОНОРМІЛ                | Брістол-Майєрс Сквібб, Франція                                 | Таблетки шипучі по 15 мг № 10, № 20 (10x2) у тубі                         | Снодійні засоби                                                      | доксиламіну сукцинату 15 мг                                                                           | Натрію гідрокарбонат, кислота лимонна безводна, натрію гідрофосфат безводний, натрію сульфат безводний, натрію бензоат (Е 211), макрогол 6000                           |
| ЕФЕРАЛГАН               | Брістол-Майєрс Сквібб, Франція                                 | Таблетки шипучі по 500 мг № 16 (4x4) у стрипах                            | Аналгетики-антипіретики                                              | парацетамолу 500.0 мг                                                                                 | кислота лимонна безводна, натрію карбонат безводний, натрію гідрокарбонат, сорбіт (Е 420), сахарин натрію, натрію докузат, повідон, натрію бензоат (Е 211)              |
| ЕФЕРАЛГАН 3 ВІТАМІНОМ С | Брістол-Майєрс Сквібб, Франція                                 | Таблетки шипучі, 330 мг/200 мг № 10 (10x1), № 20 (10x2) у тубах у коробці | Аналгетики-антипіретики                                              | парацетамолу 330 мг, аскорбінової кислоти (вітаміну С) 200 мг                                         | Калію гідрокарбонат, кислота лимонна безводна, натрію гідрокарбонат, сорбіт (Е 420), натрію бензоат (Е 211), натрію докузат, повідон                                    |
| КАЛЬЦИ-ЕФФ              | Ексір Фармасьюті кал Ко., Іран                                 | Таблетки шипучі № 10                                                      | Препарати кальцію та засоби для профілактики і лікування остеопорозу | кальцію лактату глюконату 2,94 г, кальцію карбонату 0,3 г, що еквівалентно іонізованому кальцію 0,5 г | Натрію гідрокарбонат, кислота лимонна безводна, сахароза, сахарин натрію, натрію хлорид, ароматизатор лимонний, поліетиленгліколь 6000, натрію бензоат (Е 211), повідон |
| ПАДЕВІКС                | ТОВ Віталес-ХД, м. Таллінн, Естонія                            | Таблетки шипучі № 10 (10x1), № 20 (20x1) у пеналах, № 10 (2x5) у стрипах  | Аналгетики-антипіретики                                              | парацетамолу – 300 мг; декстрометорфан у гідроброміді – 7,5 мг                                        | натрію гідрокарбонат, кислота лимонна безводна, аспартам (Е 951), глюкоза безводна, макрогол 6000, ароматизатор лимонний та ароматизатор апельсиновий                   |
| ПАНАДОЛ ЕКСТРА          | ГлаксоСміт Клайн Дангарван Лімітед/Фамар С.А., Ірландія/Греція | Таблетки шипучі №12 (2x6) у стрипах                                       | Аналгетики-антипіретики                                              | 500 мг парацетамолу, 65 мг кофеїну                                                                    | Сорбіт (Е 420), сахарин натрію, натрію гідрокарбонат, повідон, натрію лаурилсульфат, диметикон, кислота лимонна безводна, натрію карбонат безводний                     |
| ПАНАДОЛ® СОЛЮБЛ         | ГлаксоСміт Клайн Дангарван Лімітед/Фамар С.А.,                 | Таблетки шипучі по 500 мг № 12 (2x6) у стрипах                            | Аналгетики-антипіретики                                              | парацетамолу - 500.0 мг                                                                               | Натрію гідрокарбонат, кислота лимонна (безводна), натрію карбонат (безводний), сорбіт (Е 420), сахарин                                                                  |

| Назва ЛЗ                            | Виробник                        | Форма випуску                                                                                           | Фармако-<br>терапевтична<br>група   | Діючі речовини<br>на 1 таблетку<br>шипучу                                  | Допоміжні речовини                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | Ірландія/Греція                 |                                                                                                         |                                     |                                                                            | натрію, повідон, диметикон, натрію лаурилсульфат                                                                                                                                     |
| УПСАРИН<br>УПСА 500 мг              | Брістол-Майєрс Сквібб, Франція  | Таблетки шипучі по 500 мг № 16 (4x4)                                                                    | Нестероїдні протизапальні препарати | ацетилсаліцилової кислоти - 500.0 мг                                       | натрію гідрокарбонат, кислота лимонна безводна, моноватрію цитрат безводний, натрію карбонат безводний, аспартам, повідон, кросповідон, ароматизатор апельсиновий                    |
| УПСАРИН<br>УПСА 3<br>ВІТАМІНОМ<br>С | Брістол-Майєрс Сквібб, Франція  | Таблетки шипучі № 10 (10x1), № 20 (10x2) у тубі у коробці                                               | Нестероїдні протизапальні препарати | ацетилсаліцилової кислоти 330 мг, аскорбінової кислоти (вітаміну С) 200 мг | натрію гідрокарбонат, кислота лимона безводна, гліцин, повідон, натрію бензоат (Е 211)                                                                                               |
| ФЛУІМУЦИ<br>Л                       | Замбон Швейцарія                | Таблетки шипучі для приготування розчину для перорального застосування по 600 мг № 10 (2x5) у блістерах | Муколітичні препарати               | ацетилцистеїну - 600.0 мг                                                  | Лимонна кислота, натрію гідрокарбонат, аспартам, ароматизатор лимонний                                                                                                               |
| ЦЕЛАСКОН®<br>МАНДАРИН               | АТ "Зентіва", Чеська Республіка | Таблетки шипучі по 500 мг № 10, № 30 (10x3), №20 (20x1) у тубах                                         | Група вітаміну С                    | аскорбінової кислоти 500 мг                                                | Кислота лимонна безводна, сорбіт (Е 420), натрію гідрокарбонат, лактоза безводна, калію ацесульфам, кислота фумарова, ароматизатор мандариновий                                      |
| ЦЕЛАСКОН®<br>ЧЕРВОНІЙ<br>АПЕЛЬСИН   | АТ "Зентіва", Чеська Республіка | Таблетки шипучі по 500 мг № 10, № 30 (10x3), №20 (20x1) у тубах                                         | Група вітаміну С                    | аскорбінової кислоти 500 мг                                                | Кислота лимонна безводна, сорбіт (Е 420), натрію гідрокарбонат, лактоза безводна, ароматизатор апельсиновий Volexo, макрогол 6000, калію ацесульфам, барвник спеціальний червоний АС |

#### Асортимент шипучих таблеток в Україні (станом на 17.02.2018)

| № п/п | Назва ЛЗ      | Виробник                                      | Форма випуску                                                                |
|-------|---------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 1.    | АЛКА-ЗЕЛґТЦЕР | Байєр Біттерфельд ГмбХ, Німеччина             | Таблетки шипучі № 10 (2x5) у стріпах                                         |
| 2.    | АЛґГОДЕІН     | С.М.Б. Технолоджі СА, Бельгія                 | Таблетки шипучі, по 16 таблеток у тубі, по 2 туби у картонній коробці        |
| 3.    | АЛґКА-ПРИМ®   | Фармацевтичний завод "ПОЛґФАРМА" С.А., Польща | Таблетки шипучі № 2x1, № 2x5 у стріпах                                       |
| 4.    | АСИБРОКС      | Вітале Прінгі (ТОВ Вітале-ХД), Естонія        | Таблетки шипучі по 200 мг № 24x1 у пеналі, № 10 (2x5), № 20 (2x10) у стріпах |
| 5.    | АСИБРОКС      | Вітале Прінгі (ТОВ Вітале-ХД), Естонія        | Таблетки шипучі по 600 мг № 12x1 у пеналі, № 10 (2x5), № 20 (2x10) у стріпах |
| 6.    | АСПІРИН® С    | Байєр Біттерфельд ГмбХ, Німеччина             | Таблетки шипучі № 10 (2x5) у стріпах                                         |

| № п/п | Назва ЛЗ                                         | Виробник                                                                            | Форма випуску                                                                                                      |
|-------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7.    | АЦЕСТАД                                          | СТАДА Арцнайміттель АГ,<br>Німеччина                                                | Таблетки шипучі по 600 мг № 10 (10x1), № 20 (20x1), № 50 (25x2) у тубах                                            |
| 8.    | АЦЦ® 100                                         | Салютас Фарма ГмбХ,<br>Німеччина                                                    | Таблетки шипучі по 100 мг № 20 у тубах                                                                             |
| 9.    | АЦЦ® 200                                         | Салютас Фарма ГмбХ,<br>Німеччина                                                    | Таблетки шипучі по 200 мг № 20 у тубах                                                                             |
| 10.   | АЦЦ® ЛОНГ<br>ЛИМОН                               | Салютас Фарма ГмбХ,<br>Німеччина                                                    | Таблетки шипучі по 600 мг № 6, № 10, № 20 у саше                                                                   |
| 11.   | БІОЛЕКТРА<br>МАГНЕЗІУМ<br>ФОРТЕ                  | Гермес Арцнайміттель ГмбХ,<br>Німеччина                                             | Таблетки шипучі по 243 мг № 10 у тубах, № 20 (4x5) у стрипах                                                       |
| 12.   | БІОЛЕКТРА<br>МАГНЕЗІУМ<br>ФОРТИССИМУМ            | Гермес Арцнайміттель ГмбХ,<br>Німеччина                                             | Таблетки шипучі № 10 (10x1), № 20 (10x2) у тубі                                                                    |
| 13.   | БЛЕМАРЕН                                         | Альфамед Фарбіл<br>Арцнейміттель ГмбХ, Німеччина                                    | Таблетки шипучі № 80 (20x4), № 100 (20x5) у контейнерах                                                            |
| 14.   | ДИФМЕТРЕ                                         | Е-Фарма Тренто С.п.А., Італія                                                       | Таблетки шипучі № 10 (10x1), № 20 (10x2) у тубах; № 4 (2x2), № 10 (2x5) у стрипах                                  |
| 15.   | ЕФЕРАЛГАН                                        | УПСА САС, Франція                                                                   | Таблетки шипучі по 500 мг, по 4 таблетки у стрипі, по 4 стрипи у картонній коробці                                 |
| 16.   | ЕФІКОЛД                                          | С.М.Б. Технолоджі СА, Бельгія                                                       | Таблетки шипучі по 500 мг/50 мг по 16 таблеток у тубі, по 2 туби у коробці                                         |
| 17.   | ПАНАДОЛ<br>ЕКСТРА                                | Фамар А.В.Е. Антоса плант,<br>Греція ГлаксоСмітКлайн<br>Дангарван Лімітед, Ірландія | Таблетки шипучі № 12 (2x6) у стрипах                                                                               |
| 18.   | ПАНАДОЛ<br>СОЛЮБЛ                                | Фамар А.В.Е. Антоса плант,<br>Греція ГлаксоСмітКлайн<br>Дангарван Лімітед, Ірландія | Таблетки шипучі по 500 мг № 12 (2x6) у стрипах                                                                     |
| 19.   | ПРОСПАН ФОРТЕ<br>ТАБЛЕТКИ<br>ШИПУЧІ ВІД<br>КАШЛЮ | Енгельгард Арцнайміттель ГмбХ<br>& Ко.КГ, Німеччина                                 | Таблетки шипучі по 65 мг № 10 у тубах                                                                              |
| 20.   | ПРОСПАН ФОРТЕ<br>ТАБЛЕТКИ<br>ШИПУЧІ ВІД<br>КАШЛЮ | Енгельгард Арцнайміттель ГмбХ<br>& Ко. КГ, Німеччина                                | Таблетки шипучі по 65 мг № 10 (№ 1 у саше № 2x5 у стрипах) у коробці; № 20 (№ 1 у саше № 2x10 у стрипах) у коробці |
| 21.   | СОЛПАДЕІН®<br>АКТИВ                              | ГлаксоСмітКлайн Дангарван<br>Лімітед, Ірландія                                      | Таблетки шипучі № 12 (2x6) у стрипах                                                                               |
| 22.   | УПСАРИН УПСА<br>500 мг                           | Брістол-Майерс Сквібб, Франція                                                      | Таблетки шипучі по 500 мг № 16 (4x4) у стрипах                                                                     |
| 23.   | ФЛАВАМЕД®<br>МАКС ТАБЛЕТКИ<br>ШИПУЧІ             | Гермес Арцнайміттель ГмбХ,<br>Німеччина                                             | Таблетки шипучі по 60 мг № 10 у тубі                                                                               |
| 24.   | ФЛУІМУЦИЛ                                        | Замбон Свіццерланд Лтд.,<br>Швейцарія                                               | Таблетки шипучі по 600 мг № 10 (2x5) у блістерах                                                                   |



**Асортимент ЛЗ з комбінацією парацетамолу, аскорбінової кислоти,  
фенілефрину гідрохлориду і феніраміну малеату в Україні**

| Торгова назва, лікарська форма                                                                                                                                  | Склад діючих речовин                                                                                                                                           | Виробник                                                                                                                 | Заявник                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                               | 2                                                                                                                                                              | 3                                                                                                                        | 4                                            |
| ТЕРАФЛЮ ВІД ГРИПУ<br>ТА ЗАСТУДИ ЗІ<br>СМАКОМ ЛИМОНА<br>порошок для орального<br>розчину, 1 пакет з<br>порошком; 10 пакетів з<br>порошком у картонній<br>коробці | 1 пакет містить<br>парацетамолу 325 мг,<br>феніраміну малеату 20<br>мг, фенілефрину<br>гідрохлориду 10 мг,<br>кислоти аскорбінової<br>50 мг                    | ФАМАР ОРЛЕАН,<br>Франція                                                                                                 | Новартіс Консьюмер<br>Хелс СА, Швейцарія     |
| МУЛЬТИГРИП СТАРТ<br>порошок для орального<br>розчину у саше № 1, №<br>10, № 100, № 1000                                                                         | 1 саше містить:<br>парацетамолу 325 мг,<br>фенілефрину<br>гідрохлориду 10 мг,<br>феніраміну малеату 20<br>мг, кислоти<br>аскорбінової 50 мг                    | Фарметікс (2011) Інк.<br>(виробництво,<br>контроль серії, випуск<br>серії; первинне та<br>вторинне пакування),<br>Канада | Дельта Медікел<br>Промоушнз АГ,<br>Швейцарія |
| ФАРМАЦИТРОН<br>порошок для орального<br>розчину по 23 г порошку<br>у пакетах; по 23 г<br>порошку у пакеті; по 10<br>пакетів у картонній<br>коробці              | 1 пакет містить<br>парацетамолу<br>(ацетамінофену) 500<br>мг, фенілефрину<br>гідрохлориду 10 мг,<br>феніраміну малеату 20<br>мг, кислоти<br>аскорбінової 50 мг | Фармасайнс Інк.,<br>Канада                                                                                               | Фармасайнс Інк.,<br>Канада                   |
| МІЛІСТАН ГАРЯЧИЙ<br>ЧАЙ ЗІ СМАКОМ<br>ЛИМОНА<br>порошок для орального<br>розчину по 6 г у<br>пакетиках № 10                                                      | 1 пакетик (6 г) містить<br>парацетамолу 500 мг,<br>феніраміну малеату 25<br>мг, фенілефрину<br>гідрохлориду 10 мг,<br>кислоти аскорбінової<br>200 мг           | ІксЕль Лабораторіес<br>Пвт. Лтд., Індія                                                                                  | Мілі Хелскере<br>Лімітед, Велика<br>Британія |
| МУЛЬТИГРИП<br>порошок для орального<br>розчину у саше № 1, №<br>10, № 100, № 1000                                                                               | 1 саше містить:<br>парацетамолу 500 мг,<br>фенілефрину<br>гідрохлориду 10 мг,<br>феніраміну малеату 20<br>мг, кислоти<br>аскорбінової 50 мг;                   | Фарметікс (2011) Інк.<br>(виробництво,<br>контроль серії, випуск<br>серії; первинне та<br>вторинне пакування),<br>Канада | Дельта Медікел<br>Промоушнз АГ,<br>Швейцарія |
| ГРИПАУТ ГАРЯЧИЙ<br>НАПІЙ<br>порошок для орального<br>розчину по 6 г у<br>пакетику, по 10<br>пакетиків у картонній<br>коробці                                    | 1 пакетик 6 г містить:<br>парацетамолу 500 мг,<br>феніраміну малеату 25<br>мг, фенілефрину<br>гідрохлориду 10 мг,<br>аскорбінової кислоти<br>200 мг            | ФДС Лімітед, Індія                                                                                                       | Євро Лайфкер Лтд,<br>Велика Британія         |

| 1                                                                                                                                                                           | 2                                                                                                                                         | 3                                                                                   | 4                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| ГРИПОЦИТРОН ХОТ ЛИМОН<br>порошок для орального розчину по 4,0 г порошку у пакеті; по 5 або по 10 пакетів у картонній коробці                                                | 1 пакет містить парацетамолу 500 мг, кислоти аскорбінової 50 мг, феніраміну малеату 20 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг                 | Товариство з обмеженою відповідальністю "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна | Товариство з обмеженою відповідальністю "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна |
| ГРИПОЦИТРОН ХОТ ОРАНЖ<br>порошок для орального розчину по 4 г у пакеті; по 5 або 10 пакетів у картонній коробці; по 4 г у пакеті; по 5 спарених пакетів у картонній коробці | 1 пакет містить парацетамолу 500 мг, кислоти аскорбінової 50 мг, феніраміну малеату 20 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг                 | Товариство з обмеженою відповідальністю "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна | Товариство з обмеженою відповідальністю "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна |
| АМІЦИТРОН®<br>порошок для орального розчину по 23 г у саше № 1, № 10                                                                                                        | 1 саше містить парацетамолу 500 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг, феніраміну малеату 20 мг, кислоти аскорбінової 50 мг                  | Товариство з додатковою відповідальністю "ІНТЕРХІМ", Україна                        | Товариство з додатковою відповідальністю "ІНТЕРХІМ", Україна                        |
| АМІЦИТРОН® БЕЗ ЦУКРУ<br>порошок для орального розчину по 13 г у саше № 1, № 10                                                                                              | 1 саше містить парацетамолу 500 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг, феніраміну малеату 20 мг, аскорбінової кислоти 50 мг                  | Товариство з додатковою відповідальністю "ІНТЕРХІМ", Україна                        | Товариство з додатковою відповідальністю "ІНТЕРХІМ", Україна                        |
| АСТРАЦИТРОН<br>порошок для орального розчину по 20 г № 10 (10x1) у саше                                                                                                     | 1 саше містить парацетамолу 500 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг, феніраміну малеату 20 мг, кислоти аскорбінової 50 мг                  | ТОВ "Астрафарм", Україна                                                            | ТОВ "Астрафарм", Україна                                                            |
| ФАРМАЦИТРОН ФОРТЕ<br>порошок для орального розчину по 23 г порошку у пакетах; по 23 г порошку у пакеті; по 10 пакетів у картонній коробці                                   | 1 пакет містить парацетамолу (ацетамінофену) 650 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг, феніраміну малеату 20 мг, кислоти аскорбінової 50 мг | Фармасайнс Інк., Канада                                                             | Фармасайнс Інк., Канада                                                             |
| АМІЦИТРОН® ФОРТЕ<br>порошок для орального розчину по 23 г у саше № 1, № 10                                                                                                  | 1 саше містить парацетамолу 650 мг, фенілефрину г/хл 10 мг, феніраміну малеату 20 мг, кислоти аскорбінової 50 мг                          | Товариство з додатковою відповідальністю "ІНТЕРХІМ", Україна                        | Товариство з додатковою відповідальністю "ІНТЕРХІМ", Україна                        |

| 1                                                                                                                   | 2                                                                                                                                           | 3                                                                                                                        | 4                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| АМІЦИТРОН® ФОРТЕ<br>БЕЗ ЦУКРУ<br>порошок для орального<br>розчину по 13 г у саше<br>№ 1, № 10                       | 1 саше містить<br>парацетамолу 650 мг,<br>фенілефрину<br>гідрохлориду 10 мг,<br>феніраміну maleату 20<br>мг, кислоти<br>аскорбінової 50 мг  | Товариство з<br>додатковою<br>відповідальністю<br>"ІНТЕРХІМ", Україна                                                    | Товариство з<br>додатковою<br>відповідальністю<br>"ІНТЕРХІМ",<br>Україна                           |
| МУЛЬТИГРИП АКТИВ<br>порошок для орального<br>розчину у саше № 1, №<br>10, № 100, № 1000                             | 1 саше містить:<br>парацетамолу 650 мг,<br>фенілефрину<br>гідрохлориду 10 мг,<br>феніраміну maleату 20<br>мг, кислоти<br>аскорбінової 50 мг | Фарметікс (2011) Інк.<br>(виробництво,<br>контроль серії, випуск<br>серії; первинне та<br>вторинне пакування),<br>Канада | Дельта Медікел<br>Промоушнз АГ,<br>Швейцарія                                                       |
| ГРИПОЦИТРОН<br>ФОРТЕ<br>порошок для орального<br>розчину по 4,0 г в пакеті;<br>по 10 пакетів у картонній<br>коробці | 1 пакет містить<br>парацетамолу 650 мг,<br>кислоти аскорбінової<br>50 мг, феніраміну<br>maleату 20 мг,<br>фенілефрину<br>гідрохлориду 10 мг | Товариство з<br>обмеженою<br>відповідальністю<br>"Фармацевтична<br>компанія "Здоров'я",<br>Україна                       | Товариство з<br>обмеженою<br>відповідальністю<br>"Фармацевтична<br>компанія "Здоров'я",<br>Україна |

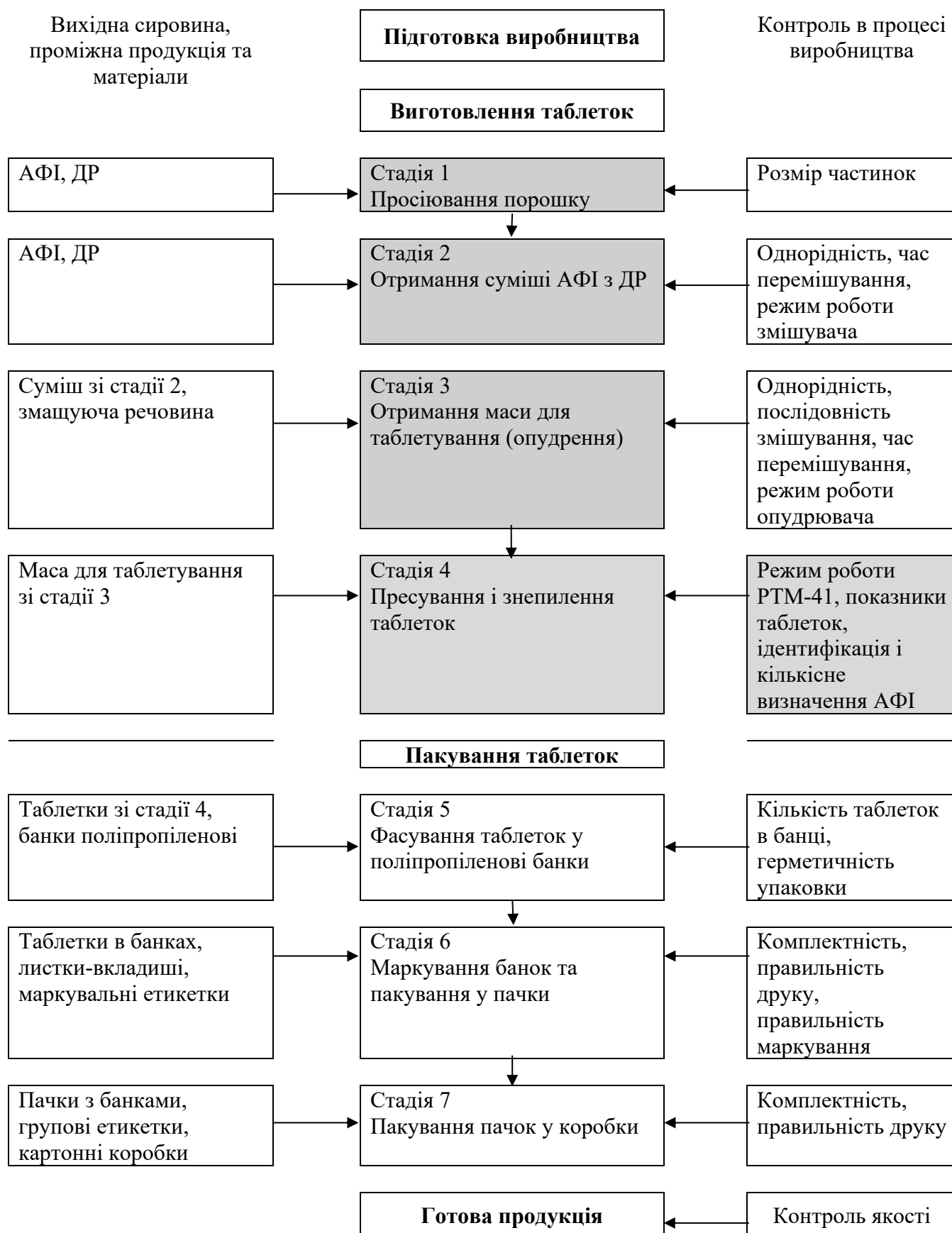
Результати статистичної обробки результатів експерименту при створенні  
таблеток «Комбідерм»

| Джерело дисперсії                                   | Число ступенів<br>свободи | Суми<br>квадратів | Середні<br>квадрати | F <sub>експ.</sub> | F <sub>0,05</sub> | Гіпотеза<br>H <sub>0</sub> |
|-----------------------------------------------------|---------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|-------------------|----------------------------|
| 1                                                   | 2                         | 3                 | 4                   | 5                  | 6                 | 7                          |
| y <sub>1</sub> – насипна густина, г/мл              |                           |                   |                     |                    |                   |                            |
| Фактор А                                            | 2                         | 0,0032            | 0,0016              | 33,26              | 4,20              | $\alpha_i \neq 0$          |
| Фактор В                                            | 2                         | 0,0008            | 0,0004              | 8,59               | 4,20              | $\beta_j \neq 0$           |
| Фактор С                                            | 2                         | 0,0012            | 0,0006              | 12,13              | 4,20              | $\gamma_k \neq 0$          |
| Залишок                                             | 2                         | 0,0007            | 0,0003              | 6,12               | 4,20              | res $\neq 0$               |
| Помилка всередині<br>комірки                        | 9                         | 0,0004            | 0,000049            | -                  | -                 | -                          |
| Загальна сума                                       | 17                        | 0,0064            | -                   | -                  | -                 | -                          |
| y <sub>2</sub> – густина після усадки, г/мл         |                           |                   |                     |                    |                   |                            |
| Фактор А                                            | 2                         | 0,0027            | 0,0014              | 17,62              | 4,20              | $\alpha_i \neq 0$          |
| Фактор В                                            | 2                         | 0,0005            | 0,0002              | 3,07               | 4,20              | $\beta_j = 0$              |
| Фактор С                                            | 2                         | 0,0032            | 0,0016              | 20,78              | 4,20              | $\gamma_k \neq 0$          |
| Залишок                                             | 2                         | 0,0005            | 0,0003              | 3,90               | 4,20              | res = 0                    |
| Помилка всередині<br>комірки                        | 9                         | 0,0007            | 0,000077            | -                  | -                 | -                          |
| Загальна сума                                       | 17                        | 0,0076            | -                   | -                  | -                 | -                          |
| y <sub>3</sub> – текучість, с/г                     |                           |                   |                     |                    |                   |                            |
| Фактор А                                            | 2                         | 517,87            | 258,94              | 12,14              | 4,20              | $\alpha_i \neq 0$          |
| Фактор В                                            | 2                         | 893,12            | 446,56              | 20,94              | 4,20              | $\beta_j \neq 0$           |
| Фактор С                                            | 2                         | 25471,39          | 12735,70            | 597,33             | 4,20              | $\gamma_k \neq 0$          |
| Залишок                                             | 2                         | 294,90            | 147,45              | 6,92               | 4,20              | res $\neq 0$               |
| Помилка всередині<br>комірки                        | 9                         | 191,89            | 21,32               | -                  | -                 | -                          |
| Загальна сума                                       | 17                        | 27369,18          | -                   | -                  | -                 | -                          |
| y <sub>4</sub> – кут відкосу, град.                 |                           |                   |                     |                    |                   |                            |
| Фактор А                                            | 2                         | 25,44             | 12,72               | 8,81               | 4,20              | $\alpha_i \neq 0$          |
| Фактор В                                            | 2                         | 3,11              | 1,56                | 1,08               | 4,20              | $\beta_j = 0$              |
| Фактор С                                            | 2                         | 3,11              | 1,56                | 1,08               | 4,20              | $\gamma_k = 0$             |
| Залишок                                             | 2                         | 35,11             | 17,56               | 12,15              | 4,20              | res $\neq 0$               |
| Помилка всередині<br>комірки                        | 9                         | 13,00             | 1,44                | -                  | -                 | -                          |
| Загальна сума                                       | 17                        | 79,78             | -                   | -                  | -                 | -                          |
| y <sub>5</sub> – зовнішній вигляд, бали             |                           |                   |                     |                    |                   |                            |
| Фактор А                                            | 2                         | 3,00              | 1,50                | 6,75               | 4,20              | $\alpha_i \neq 0$          |
| Фактор В                                            | 2                         | 0,33              | 0,17                | 0,75               | 4,20              | $\beta_j = 0$              |
| Фактор С                                            | 2                         | 0,33              | 0,17                | 0,75               | 4,20              | $\gamma_k = 0$             |
| Залишок                                             | 2                         | 0,33              | 0,17                | 0,77               | 4,20              | res = 0                    |
| Помилка всередині<br>комірки                        | 9                         | 2,00              | 0,22                | -                  | -                 | -                          |
| Загальна сума                                       | 17                        | 6,00              | -                   | -                  | -                 | -                          |
| y <sub>6</sub> – однорідність маси для таблеток, ±% |                           |                   |                     |                    |                   |                            |
| Фактор А                                            | 2                         | 33,34             | 16,67               | 222,75             | 4,20              | $\alpha_i \neq 0$          |

| 1                                                             | 2  | 3      | 4      | 5       | 6    | 7                 |
|---------------------------------------------------------------|----|--------|--------|---------|------|-------------------|
| Фактор В                                                      | 2  | 11,29  | 5,64   | 75,42   | 4,20 | $\beta_i \neq 0$  |
| Фактор С                                                      | 2  | 16,20  | 8,10   | 108,24  | 4,20 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                                       | 2  | 6,03   | 3,01   | 43,00   | 4,20 | $res \neq 0$      |
| Помилка всередині комірки                                     | 9  | 0,67   | 0,07   | -       | -    | -                 |
| Загальна сума                                                 | 17 | 67,52  | -      | -       | -    | -                 |
| <b>у<sub>7</sub> – стійкість таблеток до роздавлювання, Н</b> |    |        |        |         |      |                   |
| Фактор А                                                      | 2  | 105,33 | 52,67  | 4,58    | 4,20 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                                      | 2  | 121,33 | 60,67  | 5,28    | 4,20 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                                      | 2  | 354,33 | 177,17 | 15,41   | 4,20 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                                       | 2  | 84,00  | 42,00  | 3,65    | 4,20 | $res = 0$         |
| Помилка всередині комірки                                     | 9  | 103,50 | 11,50  | -       | -    | -                 |
| Загальна сума                                                 | 17 | 768,50 | -      | -       | -    | -                 |
| <b>у<sub>8</sub> – стираність таблеток, %</b>                 |    |        |        |         |      |                   |
| Фактор А                                                      | 2  | 0,18   | 0,09   | 63,33   | 4,20 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                                      | 2  | 0,77   | 0,38   | 266,25  | 4,20 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                                      | 2  | 7,94   | 3,97   | 2746,21 | 4,20 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                                       | 2  | 0,35   | 0,17   | 121,43  | 4,20 | $res \neq 0$      |
| Помилка всередині комірки                                     | 9  | 0,013  | 0,0014 | -       | -    | -                 |
| Загальна сума                                                 | 17 | 9,25   | -      | -       | -    | -                 |
| <b>у<sub>9</sub> – розпадання, хв</b>                         |    |        |        |         |      |                   |
| Фактор А                                                      | 2  | 0,88   | 0,44   | 72,08   | 4,20 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                                      | 2  | 0,38   | 0,19   | 31,32   | 4,20 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                                      | 2  | 0,69   | 0,34   | 55,85   | 4,20 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                                       | 2  | 0,40   | 0,20   | 32,77   | 4,20 | $res \neq 0$      |
| Помилка всередині комірки                                     | 9  | 0,055  | 0,0061 | -       | -    | -                 |
| Загальна сума                                                 | 17 | 2,41   | -      | -       | -    | -                 |
| <b>D – функція бажаності</b>                                  |    |        |        |         |      |                   |
| Фактор А                                                      | 2  | 0,31   | 0,15   | 39,46   | 4,20 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                                      | 2  | 0,28   | 0,14   | 35,13   | 4,20 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                                      | 2  | 0,45   | 0,23   | 57,54   | 4,20 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                                       | 2  | 0,23   | 0,11   | 27,50   | 4,20 | $res \neq 0$      |
| Помилка всередині комірки                                     | 9  | 0,04   | 0,004  | -       | -    | -                 |
| Загальна сума                                                 | 17 | 1,30   | -      | -       | -    | -                 |

## Технологічна схема процесу виготовлення таблеток «Ксенодерм»

## методом прямого пресування



Дисперсійний аналіз експериментальних даних з дослідження таблетної маси і  
таблеток АСК з аторвастатином методом прямого пресування

| Джерело дисперсії                          | Число ступенів свободи | Сума квадратів | Середній квадрат | $F_{\text{експ.}}$ | $F_{0,05}$ | Гіпотеза $H_0$    |
|--------------------------------------------|------------------------|----------------|------------------|--------------------|------------|-------------------|
| 1                                          | 2                      | 3              | 4                | 5                  | 6          | 7                 |
| $y_1$ – насипна густина, г/мл              |                        |                |                  |                    |            |                   |
| Фактор А                                   | 3                      | 0,021          | 0,00687          | 148,70             | 3,24       | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                   | 3                      | 0,001          | 0,00031          | 6,67               | 3,24       | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                   | 3                      | 0,322          | 0,10719          | 2320,03            | 3,24       | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                                   | 3                      | 0,008          | 0,00259          | 56,01              | 3,24       | $\delta_l \neq 0$ |
| Залишок                                    | 3                      | 0,004          | 0,00132          | 2266,83            | 3,24       | $res \neq 0$      |
| Похибка всередині клітинки                 | 16                     | 0,001          | 0,00005          | -                  | -          | -                 |
| Загальна сума                              | 15                     | 0,356          | -                | -                  | -          | -                 |
| $y_2$ – насипна густина після усадки, г/мл |                        |                |                  |                    |            |                   |
| Фактор А                                   | 3                      | 0,021          | 0,0071           | 73,17              | 3,24       | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                   | 3                      | 0,007          | 0,0024           | 25,29              | 3,24       | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                   | 3                      | 0,659          | 0,2197           | 2273,67            | 3,24       | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                                   | 3                      | 0,007          | 0,0022           | 22,57              | 3,24       | $\delta_l \neq 0$ |
| Залишок                                    | 3                      | 0,003          | 0,0011           | 2854,21            | 3,24       | $res \neq 0$      |
| Похибка всередині клітинки                 | 16                     | 0,002          | 0,0001           | -                  | -          | -                 |
| Загальна сума                              | 15                     | 0,699          | -                | -                  | -          | -                 |
| $y_3$ – текучість, с/100 г                 |                        |                |                  |                    |            |                   |
| Фактор А                                   | 3                      | 1377,77        | 459,26           | 2,91               | 3,24       | $\alpha_i = 0$    |
| Фактор В                                   | 3                      | 500,11         | 166,70           | 1,06               | 3,24       | $\beta_j = 0$     |
| Фактор С                                   | 3                      | 27185,14       | 9061,71          | 57,36              | 3,24       | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                                   | 3                      | 1014,49        | 338,16           | 2,14               | 3,24       | $\delta_l = 0$    |
| Залишок                                    | 3                      | 623,66         | 207,89           | 0,01               | 3,24       | $res = 0$         |
| Похибка всередині клітинки                 | 16                     | 2527,53        | 157,97           | -                  | -          | -                 |
| Загальна сума                              | 15                     | 33228,71       | -                | -                  | -          | -                 |
| $y_4$ – кут відкосу, °                     |                        |                |                  |                    |            |                   |
| Фактор А                                   | 3                      | 8,67           | 2,89             | 0,68               | 3,24       | $\alpha_i = 0$    |
| Фактор В                                   | 3                      | 16,61          | 5,54             | 1,30               | 3,24       | $\beta_j = 0$     |
| Фактор С                                   | 3                      | 18,57          | 6,19             | 1,45               | 3,24       | $\gamma_k = 0$    |
| Фактор D                                   | 3                      | 3,22           | 1,07             | 0,25               | 3,24       | $\delta_l = 0$    |
| Залишок                                    | 3                      | 14,27          | 4,76             | 0,63               | 3,24       | $res = 0$         |
| Похибка всередині клітинки                 | 16                     | 68,27          | 4,27             | -                  | -          | -                 |
| Загальна сума                              | 15                     | 129,60         | -                | -                  | -          | -                 |
| $y_5$ – процес таблетування, бали          |                        |                |                  |                    |            |                   |
| Фактор А                                   | 3                      | 2,50           | 0,83             | 2,67               | 3,24       | $\alpha_i = 0$    |
| Фактор В                                   | 3                      | 4,75           | 1,58             | 5,07               | 3,24       | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                   | 3                      | 3,25           | 1,08             | 3,47               | 3,24       | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                                   | 3                      | 6,25           | 2,08             | 6,67               | 3,24       | $\delta_l \neq 0$ |
| Залишок                                    | 3                      | 6,25           | 2,08             | 1,44               | 3,24       | $res = 0$         |





| 1                          | 2  | 3    | 4    | 5      | 6    | 7                 |
|----------------------------|----|------|------|--------|------|-------------------|
| Фактор $A$                 | 3  | 0,54 | 0,18 | 18,13  | 3,24 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор $B$                 | 3  | 0,19 | 0,06 | 6,38   | 3,24 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор $C$                 | 3  | 0,50 | 0,17 | 17,02  | 3,24 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор $D$                 | 3  | 0,15 | 0,05 | 4,95   | 3,24 | $\delta_l \neq 0$ |
| Залишок                    | 3  | 0,02 | 0,01 | 429,25 | 3,24 | $res \neq 0$      |
| Похибка всередині клітинки | 16 | 0,16 | 0,01 | -      | -    | -                 |
| Загальна сума              | 15 | 1,55 | -    | -      | -    | -                 |

## Методика вивчення кінетики розчинення таблеток АСК з аторвастатином

Тест «Кінетика розчинення» проводять за наступних умов:

- об'єм середовища розчинення: 900 мл;
- температура середовища розчинення:  $(37,0 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$ ;
- тип приладу: прилад з лопаттю;
- швидкість обертання лопаті: 75 об/хв;
- точки відбору: 5, 10, 15, 30, 45, 60 хв (точки відбору можуть варіюватися);
- спосіб відбору проб: автоматичний.

Визначення проводять методом рідинної хроматографії.

Розчинник: Вода Р : ацетонітрилу Р (40:60).

Випробовуваний розчин. В стакан для розчинення поміщають одну таблетку.

Через зазначені проміжки часу із стакану відбирають по 2,0 мл і фільтрують.

Розчин порівняння (а). 25,0 мг СЗ аторвастатину кальцію тригідрату поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, додають 40 мл розчинника, використовуючи ультразвукову баню до повного розчинення, охолоджують до кімнатної температури, доводять розчинником до 50,0 мл.

Розчин порівняння (б). 25,0 мг СЗ ацетилсаліцилової кислоти поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, додають 40 мл розчинника, використовуючи ультразвукову баню до повного розчинення, охолоджують до кімнатної температури, доводять розчинником до 50,0 мл.

Розчин порівняння. 1,0 мл отриманого розчин порівняння (а) і 8,0 мл розчин порівняння (б) доводять до 50,0 мл буферним розчином з рН 6.8.

Хроматографують розчин порівняння і випробовуваний розчин по 20 мкл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором за таких умов:

- колонка Kromasil C18 розміром 4,6x150 мм з розміром часток 5 мкм, або аналогічна, для якої виконуються умови придатності системи;
- рухома фаза: ацетонітрил Р – 0,02 М розчин амонію ацетату Р (68:32); рН рухомої фази доведено до  $4,5 \pm 0,05$  за допомогою оцтової кислоти льодяної Р;
- температура колонки  $20 ^\circ\text{C}$ ;
- швидкість рухомої фази 1,5 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 245 нм.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піку аторвастатину або ацетилсаліцилової кислоти не має перевищувати 1,0 %.

Кількість ацетилсаліцилової кислоти (X), що перейшла з таблетки в розчин, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 8 \cdot 900 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 75 \cdot 100};$$

$S_0$  - середнє значення площ піків ацетилсаліцилової кислоти, обчислене з хроматограм розчину порівняння;

$S_1$  - середнє значення площ піків ацетилсаліцилової кислоти, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

$m_0$  – маса наважки СЗ ацетилсаліцилової кислоти, у мг;

75 – вміст ацетилсаліцилової кислоти в таблетці, у мг;

$P$  – вміст основної речовини у СЗ ацетилсаліцилової кислоти, у відсотках.

Кількість аторвастатину (X), що перейшла з таблетки в розчин, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 900 \cdot P \cdot 0,967 \cdot 100}{S_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 10 \cdot 100};$$

$S_0$  - середнє значення площ піків аторвастатину, обчислене з хроматограм розчину порівняння;

$S_1$  - середнє значення площ піків аторвастатину, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

$m_0$  – маса наважки СЗ аторвастатину кальцію тригідрату, у мг;

10 – вміст аторвастатину кальцію в перерахуванні на аторвастатин в таблетці, у мг;

$P$  – вміст основної речовини у СЗ аторвастатину кальцію тригідрату, у відсотках;

0,967 – коефіцієнт перерахунку аторвастатину кальцію тригідрату на аторвастатин.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних з дослідження напівпродуктів і таблеток АСК з аторвастатином методом вологої грануляції

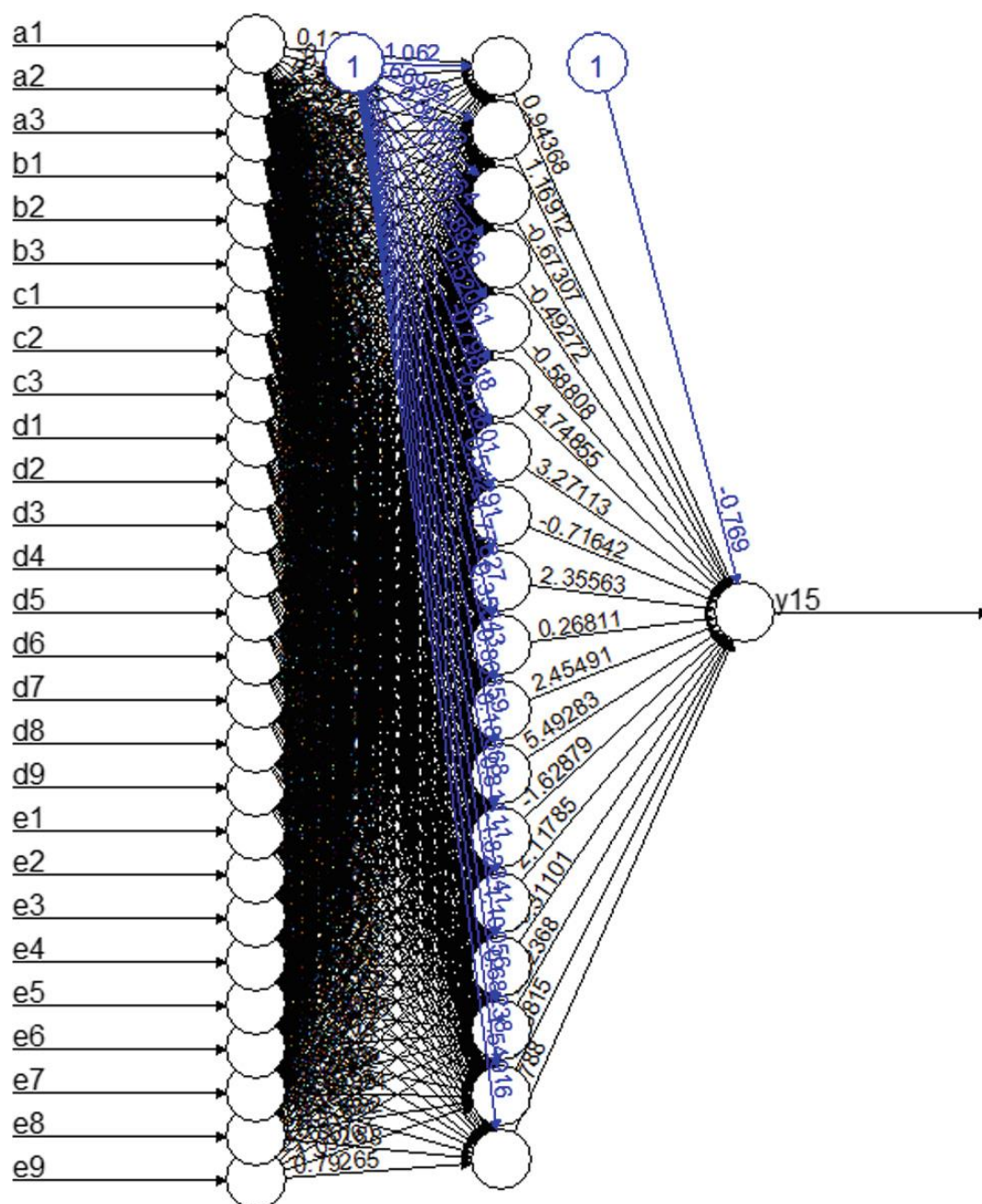
| Джерело дисперсії                                | Число ступенів свободи | Сума квадратів | Середній квадрат | $F_{\text{експ.}}$ | $F_{0,05}$ | Гіпотеза $H_0$      |
|--------------------------------------------------|------------------------|----------------|------------------|--------------------|------------|---------------------|
| 1                                                | 2                      | 3              | 4                | 5                  | 6          | 7                   |
| $y_1$ – вологість грануляту, %                   |                        |                |                  |                    |            |                     |
| Фактор А                                         | 2                      | 2,226          | 1,1130           | 19027,98           | 3,362      | $\alpha_i \neq 0$   |
| Фактор В                                         | 2                      | 0,521          | 0,2603           | 4450,89            | 3,362      | $\beta_j \neq 0$    |
| Фактор С                                         | 2                      | 1,780          | 0,8900           | 15215,88           | 3,362      | $\gamma_k \neq 0$   |
| Фактор D                                         | 8                      | 2,137          | 0,2672           | 4567,79            | 2,312      | $\delta_l \neq 0$   |
| Фактор Е                                         | 8                      | 2,089          | 0,2611           | 4464,14            | 2,312      | $\rho_p \neq 0$     |
| Залишок                                          | 27                     | 0,838          | 0,0311           | 518,33             | 2,312      | $\text{res} \neq 0$ |
| Похибка всередині клітинки                       | 53                     | 0,0031         | 0,00006          | -                  | -          | -                   |
| Загальна сума                                    | 105                    | 9,59           | -                | -                  | -          | -                   |
| $y_2$ – насипна густина грануляту, г/мл          |                        |                |                  |                    |            |                     |
| Фактор А                                         | 2                      | 0,018          | 0,0090           | 1288,57            | 3,362      | $\alpha_i \neq 0$   |
| Фактор В                                         | 2                      | 0,016          | 0,0078           | 1113,55            | 3,362      | $\beta_j \neq 0$    |
| Фактор С                                         | 2                      | 0,053          | 0,0263           | 3759,15            | 3,362      | $\gamma_k \neq 0$   |
| Фактор D                                         | 8                      | 0,011          | 0,0014           | 200,56             | 2,312      | $\delta_l \neq 0$   |
| Фактор Е                                         | 8                      | 0,016          | 0,0020           | 286,86             | 2,312      | $\rho_p \neq 0$     |
| Залишок                                          | 27                     | 0,004          | 0,0001           | 10,00              | 2,312      | $\text{res} \neq 0$ |
| Похибка всередині клітинки                       | 53                     | 0,0004         | 0,00001          | -                  | -          | -                   |
| Загальна сума                                    | 105                    | 0,11           | -                | -                  | -          | -                   |
| $y_3$ – густина після ущільнення грануляту, г/мл |                        |                |                  |                    |            |                     |
| Фактор А                                         | 2                      | 0,019          | 0,0094           | 781,19             | 3,362      | $\alpha_i \neq 0$   |
| Фактор В                                         | 2                      | 0,020          | 0,0099           | 821,67             | 3,362      | $\beta_j \neq 0$    |
| Фактор С                                         | 2                      | 0,045          | 0,0227           | 1893,30            | 3,362      | $\gamma_k \neq 0$   |
| Фактор D                                         | 8                      | 0,009          | 0,0012           | 96,15              | 2,312      | $\delta_l \neq 0$   |
| Фактор Е                                         | 8                      | 0,024          | 0,0030           | 248,37             | 2,312      | $\rho_p \neq 0$     |
| Залишок                                          | 27                     | 0,004          | 0,0001           | 10,00              | 2,312      | $\text{res} \neq 0$ |
| Похибка всередині клітинки                       | 53                     | 0,0006         | 0,00001          | -                  | -          | -                   |
| Загальна сума                                    | 105                    | 0,12           | -                | -                  | -          | -                   |
| $y_4$ – індекс Карра грануляту, %                |                        |                |                  |                    |            |                     |
| Фактор А                                         | 2                      | 13,60          | 6,80             | 77,27              | 3,362      | $\alpha_i \neq 0$   |
| Фактор В                                         | 2                      | 3,31           | 1,66             | 18,82              | 3,362      | $\beta_j \neq 0$    |
| Фактор С                                         | 2                      | 92,27          | 46,14            | 524,12             | 3,362      | $\gamma_k \neq 0$   |
| Фактор D                                         | 8                      | 124,51         | 15,56            | 176,81             | 2,312      | $\delta_l \neq 0$   |
| Фактор Е                                         | 8                      | 214,39         | 26,80            | 304,44             | 2,312      | $\rho_p \neq 0$     |
| Залишок                                          | 27                     | 41,19          | 1,53             | 17,33              | 2,312      | $\text{res} \neq 0$ |
| Похибка всередині клітинки                       | 53                     | 4,67           | 0,09             | -                  | -          | -                   |
| Загальна сума                                    | 105                    | 411,55         | -                | -                  | -          | -                   |
| $y_5$ – текучість грануляту, с/100 г             |                        |                |                  |                    |            |                     |
| Фактор А                                         | 2                      | 123,25         | 61,63            | 217,97             | 3,362      | $\alpha_i \neq 0$   |



| 1                                               | 2   | 3        | 4       | 5       | 6     | 7                 |
|-------------------------------------------------|-----|----------|---------|---------|-------|-------------------|
| Фактор А                                        | 2   | 104,04   | 52,02   | 1038,40 | 3,362 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                        | 2   | 89,96    | 44,98   | 897,91  | 3,362 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                        | 2   | 14,41    | 7,21    | 143,87  | 3,362 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                                        | 8   | 62,45    | 7,81    | 155,84  | 2,312 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                                        | 8   | 80,13    | 10,02   | 199,95  | 2,312 | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                                         | 27  | 31,18    | 1,15    | 22,96   | 2,312 | $res \neq 0$      |
| Похибка всередині клітинки                      | 53  | 2,66     | 0,05    | -       | -     | -                 |
| Загальна сума                                   | 105 | 384,83   | -       | -       | -     | -                 |
| у <sub>11</sub> – кут відкосу таблетної маси, ° |     |          |         |         |       |                   |
| Фактор А                                        | 2   | 2,94     | 1,47    | 3,25    | 3,362 | $\alpha_i = 0$    |
| Фактор В                                        | 2   | 4,92     | 2,46    | 5,45    | 3,362 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                        | 2   | 3,67     | 1,83    | 4,06    | 3,362 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                                        | 8   | 4,82     | 0,60    | 1,33    | 2,312 | $\delta_l = 0$    |
| Фактор Е                                        | 8   | 9,46     | 1,18    | 2,61    | 2,312 | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                                         | 27  | 2,42     | 0,09    | 0,20    | 2,312 | $res = 0$         |
| Похибка всередині клітинки                      | 53  | 23,96    | 0,45    | -       | -     | -                 |
| Загальна сума                                   | 105 | 52,19    | -       | -       | -     | -                 |
| у <sub>12</sub> – однорідність маси, %          |     |          |         |         |       |                   |
| Фактор А                                        | 2   | 0,51     | 0,26    | 24,76   | 3,362 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                        | 2   | 0,38     | 0,19    | 18,40   | 3,362 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                        | 2   | 0,89     | 0,44    | 42,62   | 3,362 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                                        | 8   | 1,51     | 0,19    | 18,21   | 2,312 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                                        | 8   | 1,20     | 0,15    | 14,40   | 2,312 | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                                         | 27  | 2,13     | 0,08    | 7,60    | 2,312 | $res \neq 0$      |
| Похибка всередині клітинки                      | 53  | 0,55     | 0,01    | -       | -     | -                 |
| Загальна сума                                   | 105 | 7,17     | -       | -       | -     | -                 |
| у <sub>13</sub> – стійкість до роздавлювання, Н |     |          |         |         |       |                   |
| Фактор А                                        | 2   | 137,82   | 68,91   | 1,14    | 3,362 | $\alpha_i = 0$    |
| Фактор В                                        | 2   | 6354,93  | 3177,46 | 52,76   | 3,362 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                        | 2   | 2836,04  | 1418,02 | 23,54   | 3,362 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                                        | 8   | 1661,93  | 207,74  | 3,45    | 2,312 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                                        | 8   | 1918,26  | 239,78  | 3,98    | 2,312 | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                                         | 27  | 547,70   | 20,29   | 0,34    | 2,312 | $res = 0$         |
| Похибка всередині клітинки                      | 53  | 3192,00  | 60,23   | -       | -     | -                 |
| Загальна сума                                   | 105 | 15553,26 | -       | -       | -     | -                 |
| у <sub>14</sub> – стираність, %                 |     |          |         |         |       |                   |
| Фактор А                                        | 2   | 0,022    | 0,0110  | 124,48  | 3,362 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                        | 2   | 0,023    | 0,0113  | 127,11  | 3,362 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                        | 2   | 0,001    | 0,0005  | 6,08    | 3,362 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                                        | 8   | 0,024    | 0,0030  | 33,78   | 2,312 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                                        | 8   | 0,038    | 0,0047  | 53,14   | 2,312 | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                                         | 27  | 0,003    | 0,0001  | 1,20    | 2,312 | $res = 0$         |
| Похибка всередині клітинки                      | 53  | 0,0047   | 0,00009 | -       | -     | -                 |
| Загальна сума                                   | 105 | 0,11     | -       | -       | -     | -                 |

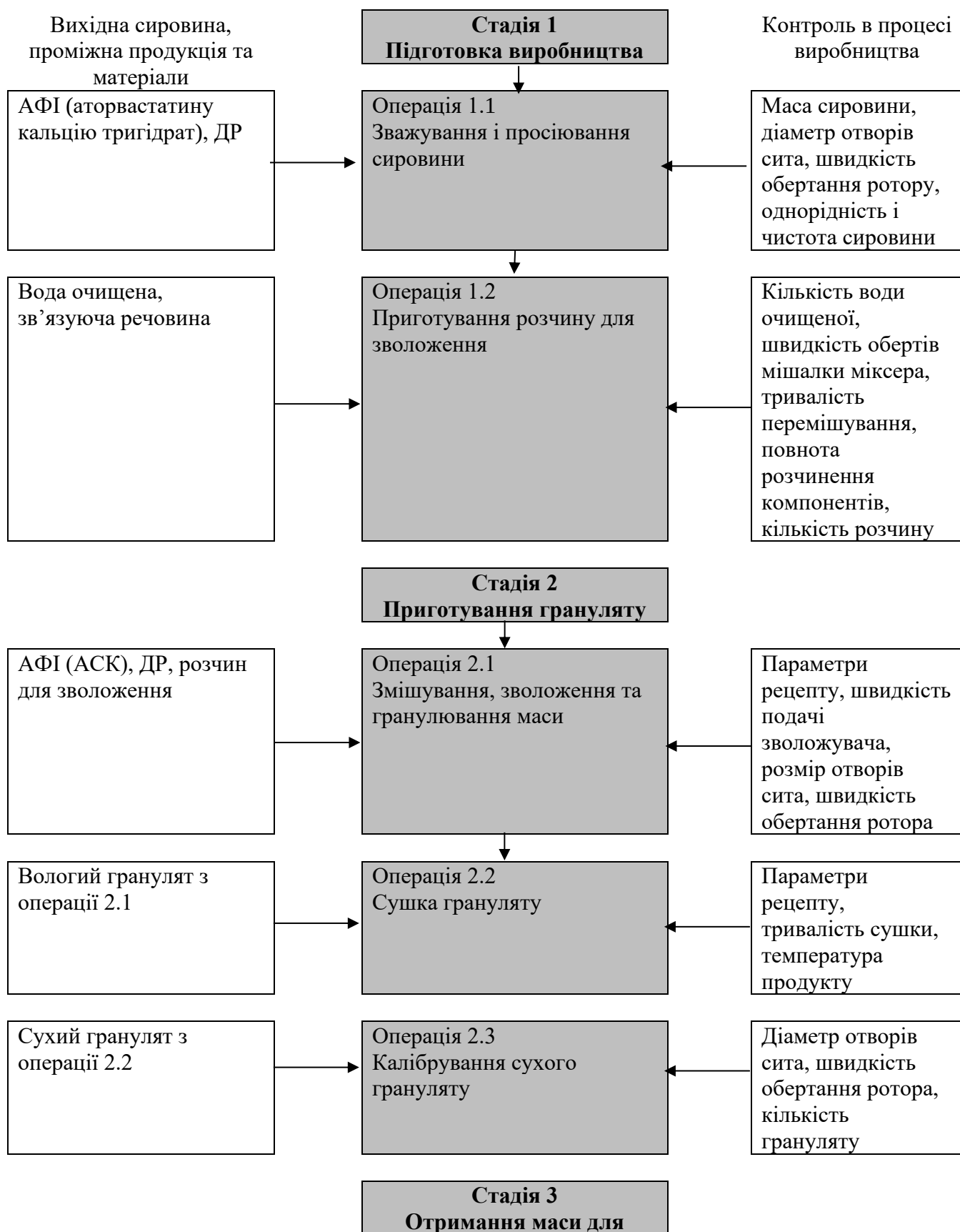
| 1                                | 2   | 3       | 4      | 5       | 6     | 7                 |
|----------------------------------|-----|---------|--------|---------|-------|-------------------|
| у <sub>15</sub> – розпадання, хв |     |         |        |         |       |                   |
| Фактор А                         | 2   | 481,52  | 240,76 | 1711,49 | 3,362 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                         | 2   | 125,29  | 62,64  | 445,31  | 3,362 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                         | 2   | 158,03  | 79,02  | 561,69  | 3,362 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                         | 8   | 341,35  | 42,67  | 303,31  | 2,312 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                         | 8   | 350,30  | 43,79  | 311,27  | 2,312 | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                          | 27  | 35,18   | 1,30   | 9,26    | 2,312 | $res \neq 0$      |
| Похибка всередині клітинки       | 53  | 7,46    | 0,14   | -       | -     | -                 |
| Загальна сума                    | 105 | 1499,12 | -      | -       | -     | -                 |

Нейронна мережа для прогнозування розпадання (у<sub>15</sub>) таблеток АСК з аторвастатином з одним прихованим шаром, що містить 18 нейронів



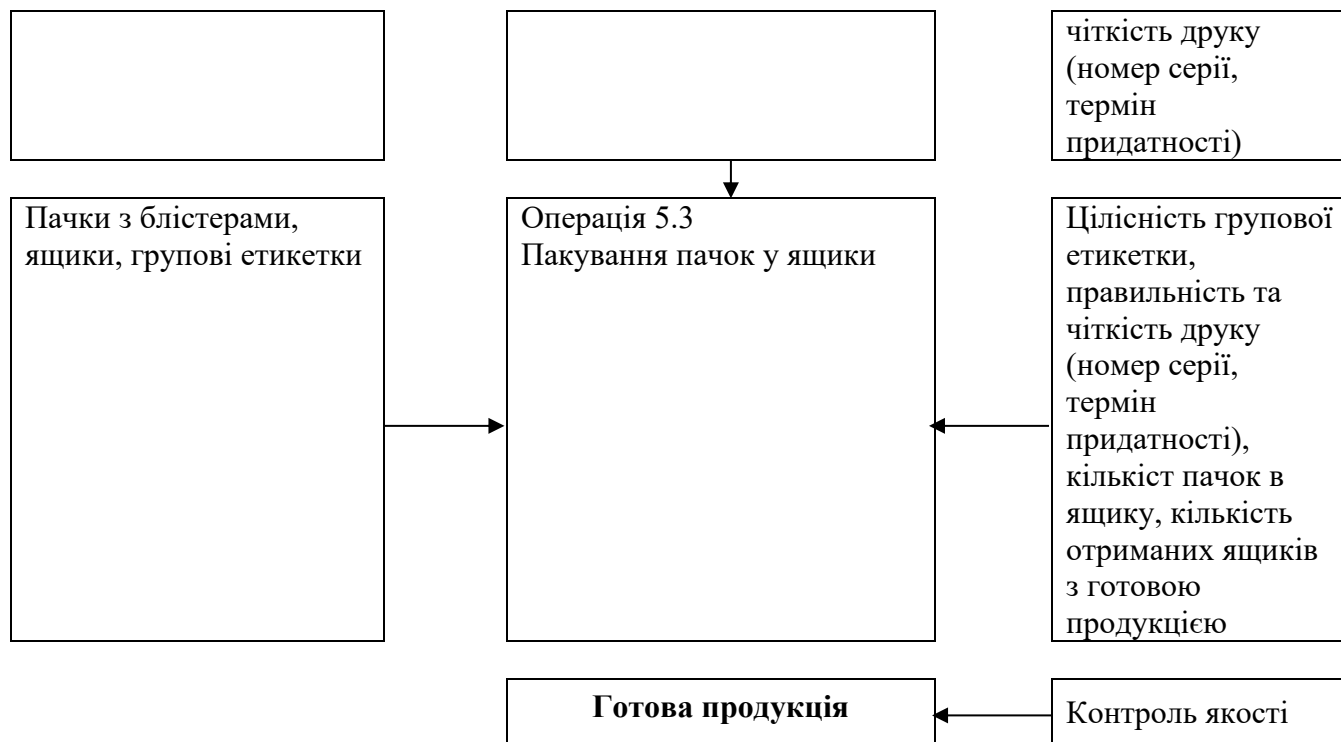
## Технологічна схема виробництва таблеток АСК з аторвастатином

## методом вологої грануляції









## Характеристика складу ЛЗ на основі АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти

| № з/п | Препарат, виробник                                                               | Перелік ДР                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Afebryl,<br>Laboratórios<br>Azevedos – Indústria<br>Farmacêutica, S.A.           | натрію карбонат, лимонна кислота безводна, 83 мг сорбітол (Е 420), 94 мг лактози моногідрат, натрію сахарин, лимонна есенсія, 8 мг повідон                                                                                                                                |
| 2     | Isofebril vitamine C,<br>Plus Pharmacie SA                                       | натрію карбонат (322 Na), лимонна кислота, лактоза, сахарин натрію, порошок лимонної ефірної олії, сорбітом, 8 мг повідону                                                                                                                                                |
| 3     | Grippal+C,<br>Ratiopharm                                                         | натрію карбонат, лимонна кислота, сорбіт, повідон K25, лактози моногідрат, лимонне масло, сахарин натрію                                                                                                                                                                  |
| 4     | Neo-Nisidina C,<br>Boehringer<br>Ingelheim Italia<br>s.p.a.                      | натрію карбонат, лимонна кислота, лактоза, ароматизатор лимонний, сахарин натрію, полівінілпіролідон, фумарова кислота                                                                                                                                                    |
| 5     | Thomapyrin® mit<br>Ascorbinsäure,<br>Boehringer<br>Ingelheim RCV<br>GmbH & Co KG | 200 мг моногідрату лактози, 1550 мг натрію карбонату (еквівалентно 425 мг натрію), 2,6 мг фруктози, сахарин натрію, лимонна кислота, повідон 25, фумарова кислота, ароматизатор лимоний (мальтодекстрин, цукор, модифікований крохмаль (E1450), аскорбінова кислота E300) |

Результати дисперсійного аналізу шипучих таблеток АСК з парацетамолом і  
аскорбіною кислотою

| Джерело дисперсії                  | Число ступенів свободи | Суми квадратів | Середні квадрати | $F_{\text{експ.}}$ | $F_{0,05}$ | Гіпотеза $H_0$    |
|------------------------------------|------------------------|----------------|------------------|--------------------|------------|-------------------|
| 1                                  | 2                      | 3              | 4                | 5                  | 6          | 7                 |
| $y_1$ – насипна густина, г/мл      |                        |                |                  |                    |            |                   |
| Фактор А                           | 2                      | 0,0014         | 0,0007           | 10,11              | 4,20       | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                           | 2                      | 0,0005         | 0,0002           | 3,38               | 4,20       | $\beta_j = 0$     |
| Фактор С                           | 2                      | 0,0019         | 0,0010           | 14,03              | 4,20       | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                            | 2                      | 0,0014         | 0,0007           | -                  | -          | -                 |
| Помилка всередині комірки          | 9                      | 0,0006         | 0,0001           | -                  | -          | -                 |
| Загальна сума                      | 17                     | 0,0057         | -                | -                  | -          | -                 |
| $y_2$ – густина після усадки, г/мл |                        |                |                  |                    |            |                   |
| Фактор А                           | 2                      | 0,0051         | 0,0026           | 15,08              | 4,20       | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                           | 2                      | 0,0016         | 0,0008           | 4,57               | 4,20       | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                           | 2                      | 0,0023         | 0,0012           | 6,83               | 4,20       | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                            | 2                      | 0,0001         | 0,0001           | -                  | -          | -                 |
| Помилка всередині комірки          | 9                      | 0,0015         | 0,0002           | -                  | -          | -                 |
| Загальна сума                      | 17                     | 0,0107         | -                | -                  | -          | -                 |
| $y_3$ – індекс Карра, %            |                        |                |                  |                    |            |                   |
| Фактор А                           | 2                      | 7,02           | 3,51             | 12,27              | 4,20       | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                           | 2                      | 23,57          | 11,79            | 41,23              | 4,20       | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                           | 2                      | 5,84           | 2,92             | 10,22              | 4,20       | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                            | 2                      | 9,54           | 4,77             | -                  | -          | -                 |
| Помилка всередині комірки          | 9                      | 2,57           | 0,29             | -                  | -          | -                 |
| Загальна сума                      | 17                     | 48,54          | -                | -                  | -          | -                 |
| $y_4$ – текучість, с/100 г         |                        |                |                  |                    |            |                   |
| Фактор А                           | 2                      | 2,15           | 1,07             | 0,18               | 4,20       | $\alpha_i = 0$    |
| Фактор В                           | 2                      | 45,41          | 22,71            | 3,70               | 4,20       | $\beta_j = 0$     |
| Фактор С                           | 2                      | 2,62           | 1,31             | 0,21               | 4,20       | $\gamma_k = 0$    |
| Залишок                            | 2                      | 6,16           | 3,08             | -                  | -          | -                 |
| Помилка всередині комірки          | 9                      | 55,20          | 6,13             | -                  | -          | -                 |
| Загальна сума                      | 17                     | 111,55         | -                | -                  | -          | -                 |
| $y_5$ – кут відкосу, град.         |                        |                |                  |                    |            |                   |
| Фактор А                           | 2                      | 3,95           | 1,98             | 1,35               | 4,20       | $\alpha_i = 0$    |
| Фактор В                           | 2                      | 1,58           | 0,79             | 0,54               | 4,20       | $\beta_j = 0$     |
| Фактор С                           | 2                      | 2,45           | 1,23             | 0,84               | 4,20       | $\gamma_k = 0$    |
| Залишок                            | 2                      | 4,98           | 2,49             | -                  | -          | -                 |
| Помилка всередині комірки          | 9                      | 13,15          | 1,46             | -                  | -          | -                 |
| Загальна сума                      | 17                     | 26,12          | -                | -                  | -          | -                 |
| $y_6$ – процес таблетування, бали  |                        |                |                  |                    |            |                   |
| Фактор А                           | 2                      | 5,44           | 2,72             | 7,00               | 4,20       | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                           | 2                      | 0,44           | 0,22             | 0,57               | 4,20       | $\beta_j = 0$     |

| 1                                                | 2  | 3        | 4       | 5     | 6    | 7                 |
|--------------------------------------------------|----|----------|---------|-------|------|-------------------|
| Фактор С                                         | 2  | 4,11     | 2,06    | 5,29  | 4,20 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                          | 2  | 0,78     | 0,39    | -     | -    | -                 |
| Помилка всередині комірки                        | 9  | 3,50     | 0,39    | -     | -    | -                 |
| Загальна сума                                    | 17 | 14,28    | -       | -     | -    | -                 |
| у <sub>7</sub> – зовнішній вигляд таблеток, бали |    |          |         |       |      |                   |
| Фактор А                                         | 2  | 7,11     | 3,56    | 10,67 | 4,20 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                         | 2  | 0,11     | 0,06    | 0,17  | 4,20 | $\beta_j = 0$     |
| Фактор С                                         | 2  | 3,44     | 1,72    | 5,17  | 4,20 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                          | 2  | 0,78     | 0,39    | -     | -    | -                 |
| Помилка всередині комірки                        | 9  | 3,00     | 0,33    | -     | -    | -                 |
| Загальна сума                                    | 17 | 14,44    | -       | -     | -    | -                 |
| у <sub>8</sub> – однорідність маси, %            |    |          |         |       |      |                   |
| Фактор А                                         | 2  | 3,29     | 1,64    | 7,22  | 4,20 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                         | 2  | 3,53     | 1,77    | 7,75  | 4,20 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                         | 2  | 5,95     | 2,98    | 13,06 | 4,20 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                          | 2  | 3,34     | 1,67    | -     | -    | -                 |
| Помилка всередині комірки                        | 9  | 2,05     | 0,23    | -     | -    | -                 |
| Загальна сума                                    | 17 | 18,17    | -       | -     | -    | -                 |
| у <sub>9</sub> – стираність, %                   |    |          |         |       |      |                   |
| Фактор А                                         | 2  | 351,24   | 175,62  | 8,10  | 4,20 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                         | 2  | 46,15    | 23,08   | 1,06  | 4,20 | $\beta_j = 0$     |
| Фактор С                                         | 2  | 5,80     | 2,90    | 0,13  | 4,20 | $\gamma_k = 0$    |
| Залишок                                          | 2  | 303,71   | 151,86  | -     | -    | -                 |
| Помилка всередині комірки                        | 9  | 195,03   | 21,67   | -     | -    | -                 |
| Загальна сума                                    | 17 | 901,94   | -       | -     | -    | -                 |
| у <sub>10</sub> – стійкість до роздавлювання, Н  |    |          |         |       |      |                   |
| Фактор А                                         | 2  | 1759,00  | 879,50  | 2,37  | 4,20 | $\alpha_i = 0$    |
| Фактор В                                         | 2  | 496,33   | 248,17  | 0,67  | 4,20 | $\beta_j = 0$     |
| Фактор С                                         | 2  | 5556,33  | 2778,17 | 7,47  | 4,20 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                          | 2  | 2309,33  | 1154,67 | -     | -    | -                 |
| Помилка всередині комірки                        | 9  | 3345,50  | 371,72  | -     | -    | -                 |
| Загальна сума                                    | 17 | 13466,50 | -       | -     | -    | -                 |
| у <sub>11</sub> – розпадання, хв                 |    |          |         |       |      |                   |
| Фактор А                                         | 2  | 0,31     | 0,16    | 2,05  | 4,20 | $\alpha_i = 0$    |
| Фактор В                                         | 2  | 9,82     | 4,91    | 64,84 | 4,20 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                         | 2  | 1,35     | 0,67    | 8,90  | 4,20 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                          | 2  | 2,39     | 1,20    | -     | -    | -                 |
| Помилка всередині комірки                        | 9  | 0,68     | 0,08    | -     | -    | -                 |
| Загальна сума                                    | 17 | 14,55    | -       | -     | -    | -                 |
| у <sub>12</sub> – прозорість розчину, бали       |    |          |         |       |      |                   |
| Фактор А                                         | 2  | 0,11     | 0,06    | 0,33  | 4,20 | $\alpha_i = 0$    |
| Фактор В                                         | 2  | 0,78     | 0,39    | 2,33  | 4,20 | $\beta_j = 0$     |
| Фактор С                                         | 2  | 3,44     | 1,72    | 10,33 | 4,20 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                          | 2  | 0,44     | 0,22    | -     | -    | -                 |

| 1                            | 2  | 3    | 4     | 5 | 6 | 7 |
|------------------------------|----|------|-------|---|---|---|
| Помилка всередині<br>комірки | 9  | 1,50 | 0,167 | - | - | - |
| Загальна сума                | 17 | 6,28 | -     | - | - | - |

Результати дисперсійного аналізу оптимізації шипучих таблеток АСК з  
парацетамолом і аскорбіновою кислотою

| Джерело дисперсії                      | Число ступенів<br>свободи | Суми<br>квадратів | Середні<br>квадрати | $F_{\text{експ.}}$ | $F_{0,05}$ | Гіпотеза<br>$H_0$ |
|----------------------------------------|---------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|------------|-------------------|
| 1                                      | 2                         | 3                 | 4                   | 5                  | 6          | 7                 |
| $y_1$ – насипна густина, г/мл          |                           |                   |                     |                    |            |                   |
| Фактор А                               | 2                         | 0,0154            | 0,0077              | 139,65             | 4,20       | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                               | 2                         | 0,0004            | 0,0002              | 3,56               | 4,20       | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                               | 2                         | 0,0005            | 0,0003              | 4,59               | 4,20       | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                | 2                         | 0,0003            | 0,0001              | 2,61               | -          | -                 |
| Помилка всередині<br>комірки           | 9                         | 0,0005            | 0,0001              | -                  | -          | -                 |
| Загальна сума                          | 17                        | 0,0171            | -                   | -                  | -          | -                 |
| $y_2$ – густина після ущільнення, г/мл |                           |                   |                     |                    |            |                   |
| Фактор А                               | 2                         | 0,01042           | 0,00521             | 160,41             | 4,20       | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                               | 2                         | 0,00224           | 0,00112             | 34,40              | 4,20       | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                               | 2                         | 0,00014           | 0,00007             | 2,15               | 4,20       | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                | 2                         | 0,00037           | 0,00018             | 5,65               | -          | -                 |
| Помилка всередині<br>комірки           | 9                         | 0,00029           | 0,00003             | -                  | -          | -                 |
| Загальна сума                          | 17                        | 0,01346           | -                   | -                  | -          | -                 |
| $y_3$ – індекс Карра, %                |                           |                   |                     |                    |            |                   |
| Фактор А                               | 2                         | 39,44             | 19,72               | 32,99              | 4,20       | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                               | 2                         | 3,59              | 1,80                | 3,01               | 4,20       | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                               | 2                         | 2,81              | 1,41                | 2,35               | 4,20       | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                | 2                         | 1,78              | 0,89                | 1,49               | -          | -                 |
| Помилка всередині<br>комірки           | 9                         | 5,38              | 0,60                | -                  | -          | -                 |
| Загальна сума                          | 17                        | 53,01             | -                   | -                  | -          | -                 |
| $y_4$ – текучість, с/100 г             |                           |                   |                     |                    |            |                   |
| Фактор А                               | 2                         | 18,01             | 9,01                | 4,63               | 4,20       | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                               | 2                         | 3,67              | 1,84                | 0,94               | 4,20       | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                               | 2                         | 23,35             | 11,67               | 6,00               | 4,20       | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                | 2                         | 1,79              | 0,90                | 0,46               | -          | -                 |
| Помилка всередині<br>комірки           | 9                         | 17,52             | 1,95                | -                  | -          | -                 |
| Загальна сума                          | 17                        | 64,34             | -                   | -                  | -          | -                 |
| $y_5$ – кут відкосу, °                 |                           |                   |                     |                    |            |                   |
| Фактор А                               | 2                         | 2,57              | 1,28                | 4,80               | 4,20       | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                               | 2                         | 0,75              | 0,38                | 1,41               | 4,20       | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                               | 2                         | 3,06              | 1,53                | 5,72               | 4,20       | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                | 2                         | 1,45              | 0,72                | 2,71               | -          | -                 |
| Помилка всередині<br>комірки           | 9                         | 2,40              | 0,27                | -                  | -          | -                 |
| Загальна сума                          | 17                        | 10,23             | -                   | -                  | -          | -                 |
| $y_6$ – пресування, бали               |                           |                   |                     |                    |            |                   |
| Фактор А                               | 2                         | 0,11              | 0,06                | 0,14               | 4,20       | $\alpha_i \neq 0$ |

|                                                  |    |          |         |          |      |                   |
|--------------------------------------------------|----|----------|---------|----------|------|-------------------|
| 1                                                | 2  | 3        | 4       | 5        | 6    | 7                 |
| Фактор В                                         | 2  | 0,44     | 0,22    | 0,57     | 4,20 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                         | 2  | 0,11     | 0,06    | 0,14     | 4,20 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                          | 2  | 0,11     | 0,06    | 0,14     | -    | -                 |
| Помилка всередині комірки                        | 9  | 3,50     | 0,39    | -        | -    | -                 |
| Загальна сума                                    | 17 | 4,28     | -       | -        | -    | -                 |
| у <sub>7</sub> – зовнішній вигляд таблеток, бали |    |          |         |          |      |                   |
| Фактор А                                         | 2  | 3,00     | 1,50    | 27,00    | 4,20 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                         | 2  | 0,33     | 0,17    | 3,00     | 4,20 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                         | 2  | 0,33     | 0,17    | 3,00     | 4,20 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                          | 2  | 0,33     | 0,17    | 3,00     | -    | -                 |
| Помилка всередині комірки                        | 9  | 0,50     | 0,06    | -        | -    | -                 |
| Загальна сума                                    | 17 | 4,50     | -       | -        | -    | -                 |
| у <sub>8</sub> – однорідність маси, $\pm$ %      |    |          |         |          |      |                   |
| Фактор А                                         | 2  | 1,37     | 0,68    | 99,40    | 4,20 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                         | 2  | 0,21     | 0,11    | 15,45    | 4,20 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                         | 2  | 0,01     | 0,00    | 0,47     | 4,20 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                          | 2  | 0,29     | 0,15    | 21,35    | -    | -                 |
| Помилка всередині комірки                        | 9  | 0,06     | 0,01    | -        | -    | -                 |
| Загальна сума                                    | 17 | 1,94     | -       | -        | -    | -                 |
| у <sub>9</sub> – стійкість до роздавлювання, Н   |    |          |         |          |      |                   |
| Фактор А                                         | 2  | 741,00   | 370,50  | 22,08    | 4,20 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                         | 2  | 228,00   | 114,00  | 6,79     | 4,20 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                         | 2  | 103,00   | 51,50   | 3,07     | 4,20 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                          | 2  | 139,00   | 69,50   | 4,14     | -    | -                 |
| Помилка всередині комірки                        | 9  | 151,00   | 16,78   | -        | -    | -                 |
| Загальна сума                                    | 17 | 1362,00  | -       | -        | -    | -                 |
| у <sub>10</sub> – стиранисть, %                  |    |          |         |          |      |                   |
| Фактор А                                         | 2  | 62,3732  | 31,1866 | 45638,95 | 4,20 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                         | 2  | 25,2016  | 12,6008 | 18440,20 | 4,20 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                         | 2  | 12,8306  | 6,4153  | 9388,27  | 4,20 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                          | 2  | 11,6232  | 5,8116  | 8504,80  | -    | -                 |
| Помилка всередині комірки                        | 9  | 0,0061   | 0,0007  | -        | -    | -                 |
| Загальна сума                                    | 17 | 112,0349 | -       | -        | -    | -                 |
| у <sub>11</sub> – розпадання, хв.                |    |          |         |          |      |                   |
| Фактор А                                         | 2  | 18,59    | 9,29    | 50,61    | 4,20 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                         | 2  | 1,78     | 0,89    | 4,86     | 4,20 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                         | 2  | 1,27     | 0,63    | 3,45     | 4,20 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                                          | 2  | 3,14     | 1,57    | 8,55     | -    | -                 |
| Помилка всередині комірки                        | 9  | 1,65     | 0,18    | -        | -    | -                 |
| Загальна сума                                    | 17 | 26,43    | -       | -        | -    | -                 |
| у <sub>12</sub> – прозорість розчину, бали       |    |          |         |          |      |                   |
| Фактор А                                         | 2  | 0,44     | 0,22    | 0,67     | 4,20 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                         | 2  | 0,44     | 0,22    | 0,67     | 4,20 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                         | 2  | 1,78     | 0,89    | 2,67     | 4,20 | $\gamma_k \neq 0$ |



|                               |    |      |      |      |      |                   |
|-------------------------------|----|------|------|------|------|-------------------|
| 1                             | 2  | 3    | 4    | 5    | 6    | 7                 |
| Залишок                       | 2  | 0,11 | 0,06 | 0,17 | -    | -                 |
| Помилка всередині комірки     | 9  | 3,00 | 0,33 | -    | -    | -                 |
| Загальна сума                 | 17 | 5,78 | -    | -    | -    | -                 |
| у <sub>13</sub> – запах, бали |    |      |      |      |      |                   |
| Фактор А                      | 2  | 0,44 | 0,22 | 1,33 | 4,20 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                      | 2  | 0,78 | 0,39 | 2,33 | 4,20 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                      | 2  | 1,44 | 0,72 | 4,33 | 4,20 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                       | 2  | 2,11 | 1,06 | 6,33 | -    | -                 |
| Помилка всередині комірки     | 9  | 1,50 | 0,17 | -    | -    | -                 |
| Загальна сума                 | 17 | 6,28 | -    | -    | -    | -                 |
| у <sub>14</sub> – смак, бали  |    |      |      |      |      |                   |
| Фактор А                      | 2  | 0,11 | 0,06 | 0,14 | 4,20 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                      | 2  | 5,78 | 2,89 | 7,43 | 4,20 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                      | 2  | 0,11 | 0,06 | 0,14 | 4,20 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Залишок                       | 2  | 0,11 | 0,06 | 0,14 | -    | -                 |
| Помилка всередині комірки     | 9  | 3,50 | 0,39 | -    | -    | -                 |
| Загальна сума                 | 17 | 9,61 | -    | -    | -    | -                 |

Графічні залежності оцінки показників  $\hat{y}_1 \dots \hat{y}_6$  таблетної маси як функції факторів **A** та **B** при оптимізації технології шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти

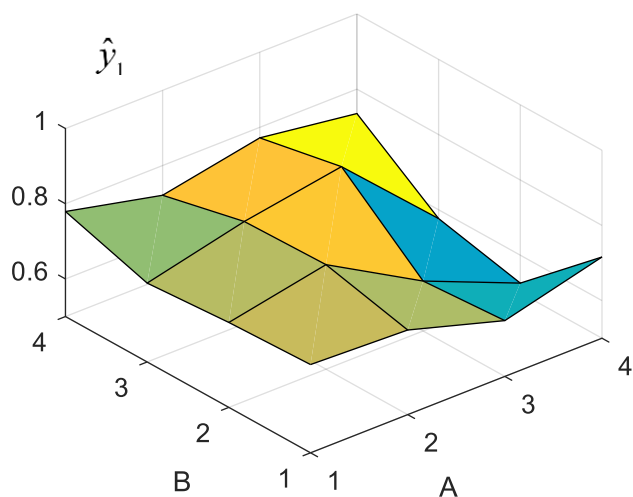


Рис. 1 Залежність  $\hat{y}_1 = f(\mathbf{A}, \mathbf{B})$

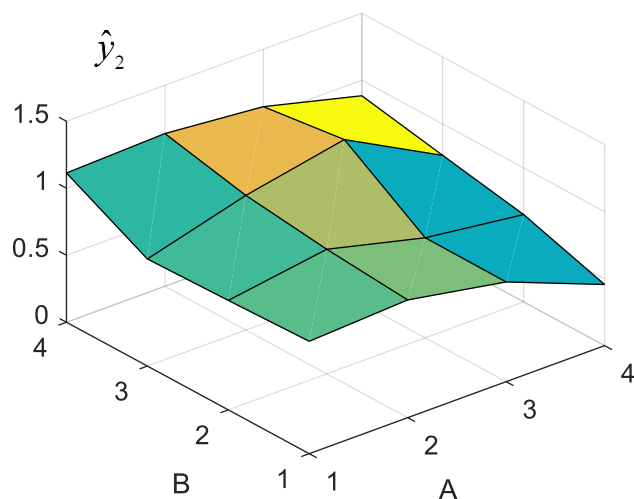


Рис. 2 Залежність  $\hat{y}_2 = f(\mathbf{A}, \mathbf{B})$

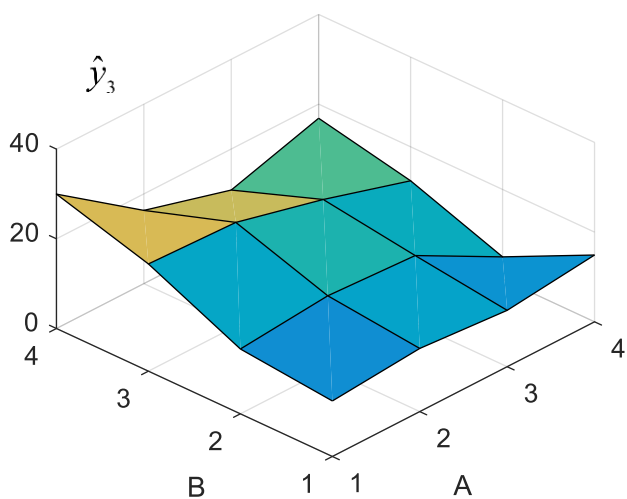


Рис. 3 Залежність  $\hat{y}_3 = f(\mathbf{A}, \mathbf{B})$

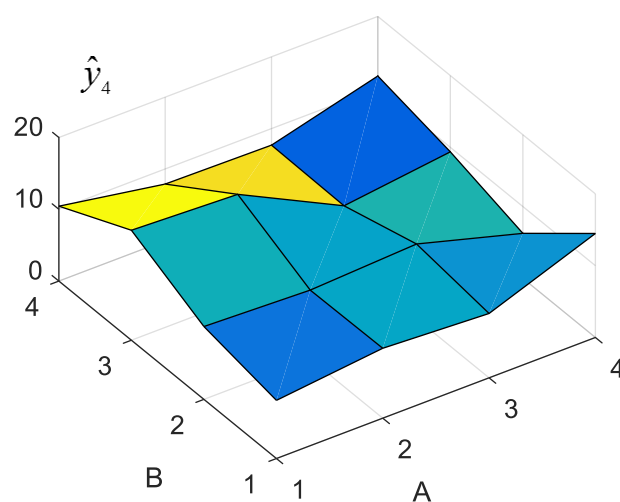


Рис. 4 Залежність  $\hat{y}_4 = f(\mathbf{A}, \mathbf{B})$

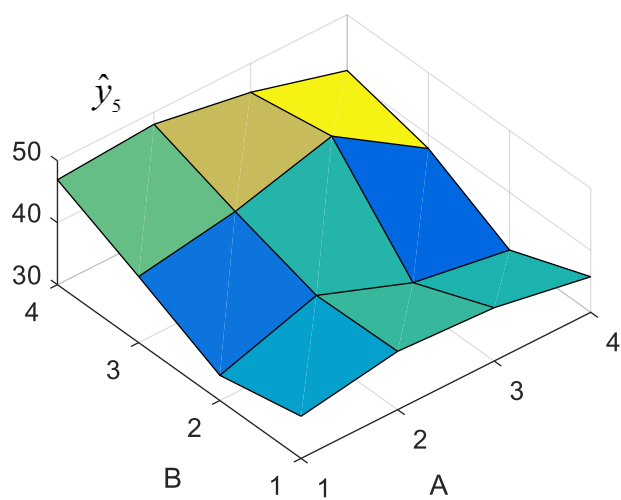


Рис. 5 Залежність  $\hat{y}_5 = f(A, B)$

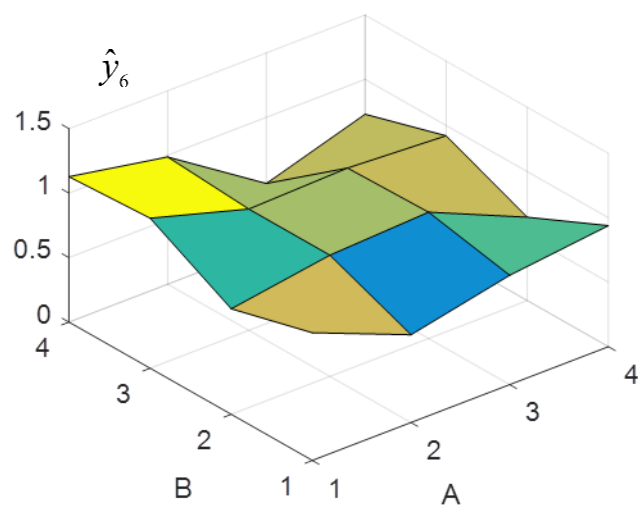
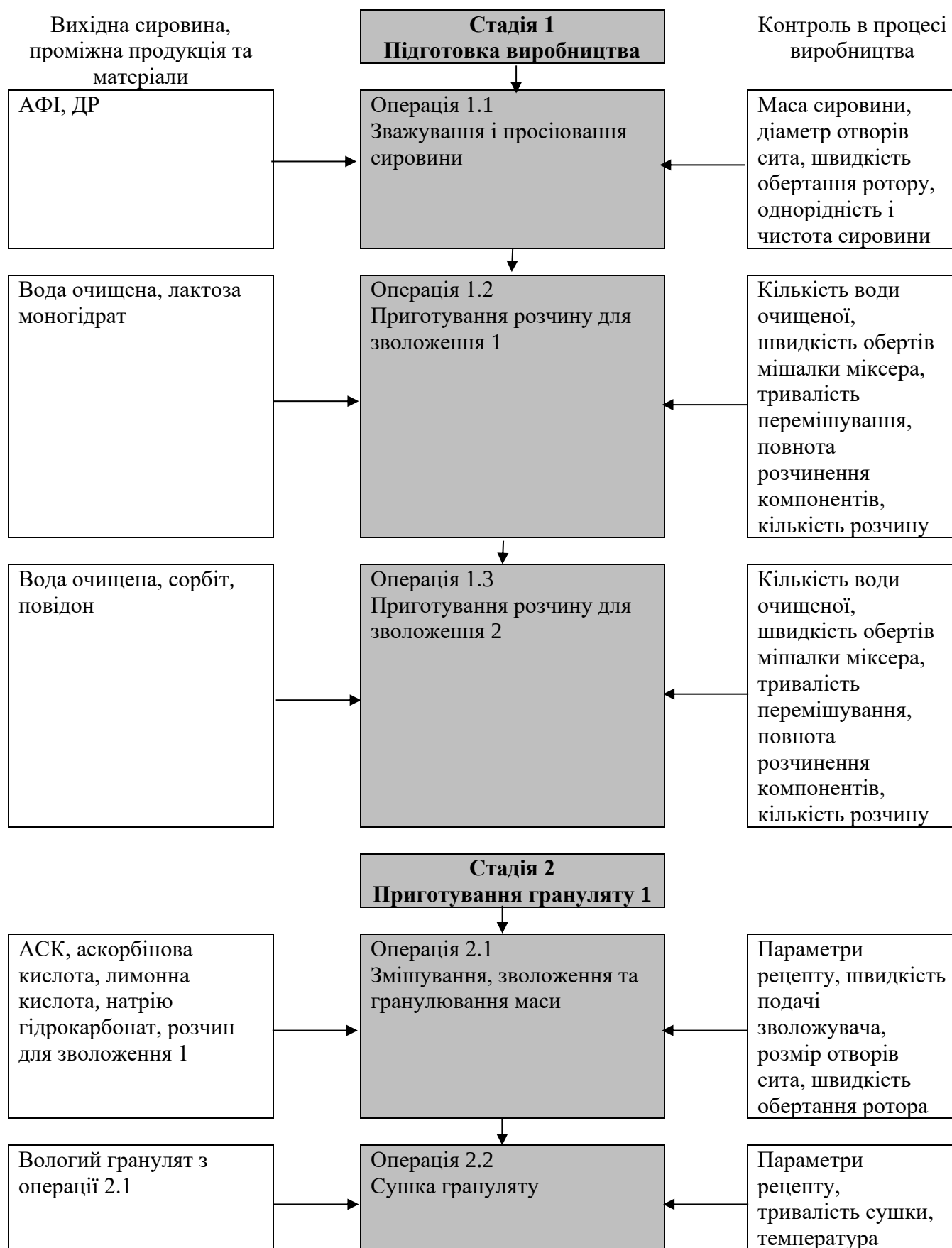
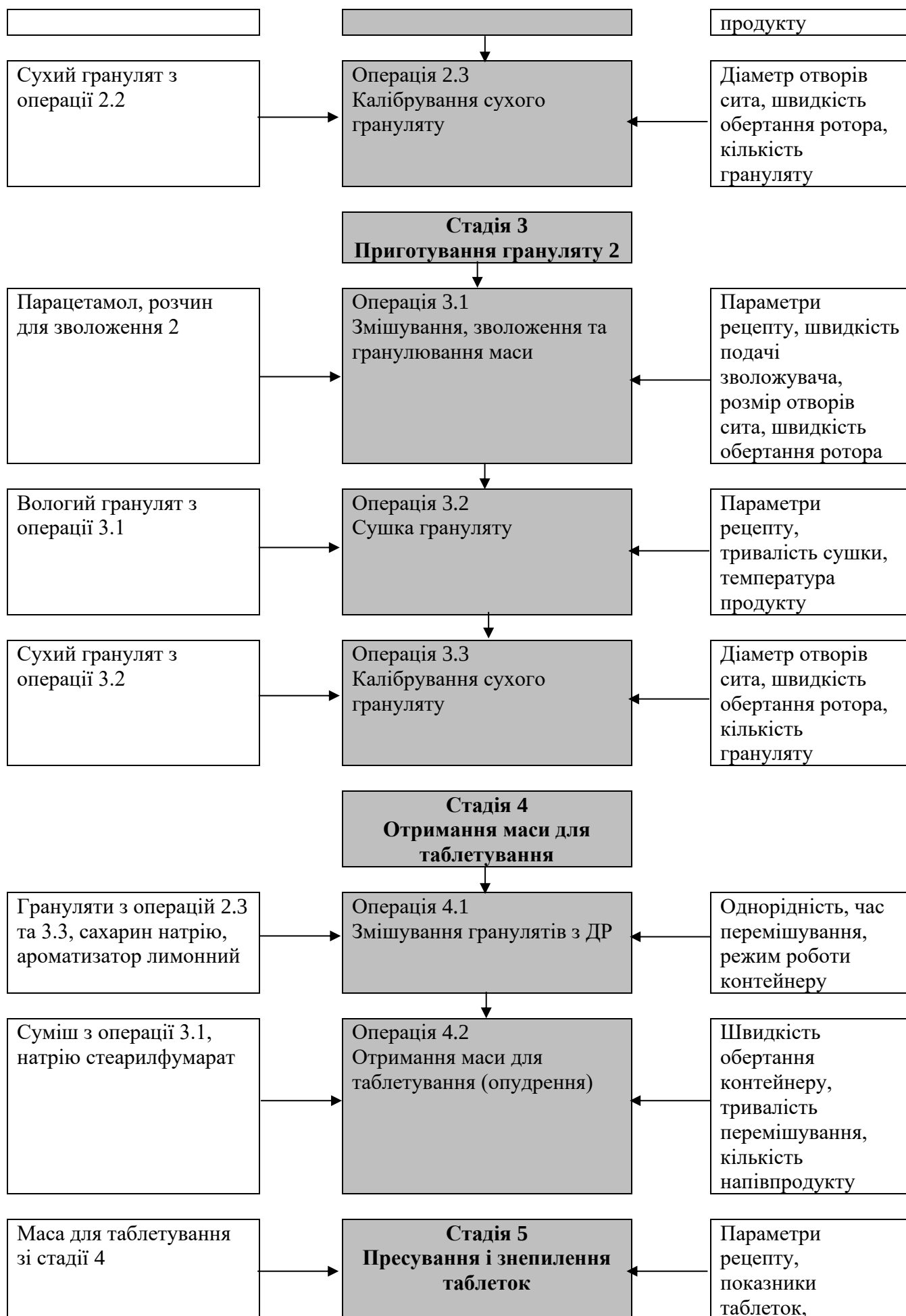
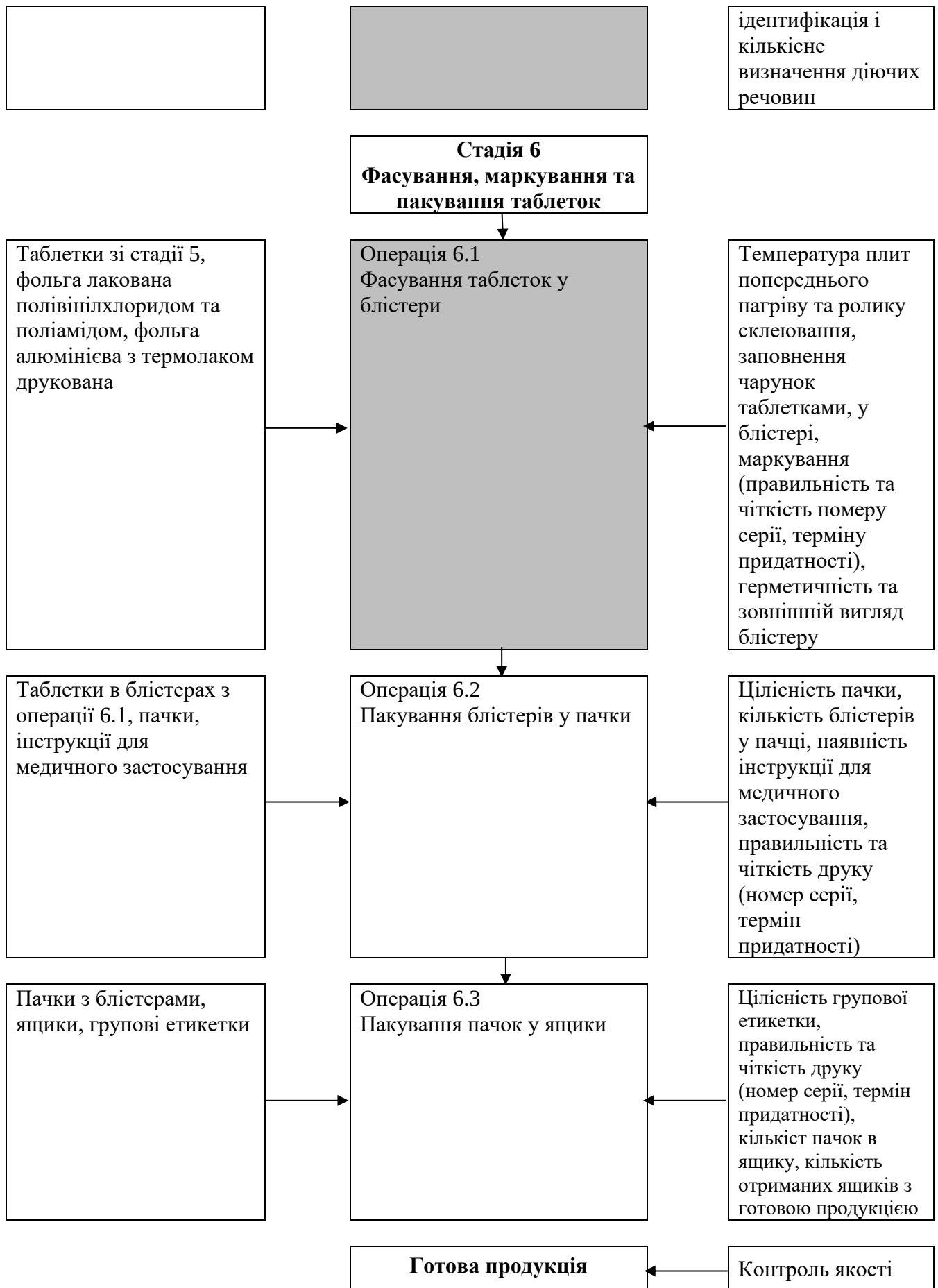


Рис. 6 Залежність  $\hat{y}_6 = f(A, B)$

**Технологічна схема виробництва таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової  
кислоти методом вологої грануляції**







Результати дисперсійного аналізу даних дослідження складу порошку для  
орального розчину «Цитрік»

| Джерело дисперсії                      | Число ступенів<br>свободи | Суми<br>квадратів | Середні<br>квадрати | $F_{\text{експ.}}$ | $F_{0,05}$ | Гіпотеза<br>$H_0$ |
|----------------------------------------|---------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|------------|-------------------|
| 1                                      | 2                         | 3                 | 4                   | 5                  | 6          | 7                 |
| $y_1$ – зовнішній вигляд порошку, бали |                           |                   |                     |                    |            |                   |
| Фактор А                               | 2                         | 2,11              | 1,06                | 18,65              | 3,362      | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                               | 2                         | 0,33              | 0,17                | 2,94               | 3,362      | $\beta_j = 0$     |
| Фактор С                               | 2                         | 5,78              | 2,89                | 51,04              | 3,362      | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                               | 8                         | 6,00              | 0,75                | 13,25              | 2,312      | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                               | 8                         | 9,67              | 1,21                | 21,35              | 2,312      | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                                | 27                        | 1,11              | 0,04                | 0,73               | -          | -                 |
| Помилка всередині<br>комірки           | 53                        | 3,00              | 0,06                | -                  | -          | -                 |
| Загальна сума                          | 105                       | 28,00             | -                   | -                  | -          | -                 |
| $y_2$ – насипна густина, г/мл          |                           |                   |                     |                    |            |                   |
| Фактор А                               | 2                         | 0,024             | 0,0118              | 4439,71            | 3,362      | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                               | 2                         | 0,002             | 0,0009              | 327,13             | 3,362      | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                               | 2                         | 0,006             | 0,0031              | 1167,52            | 3,362      | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                               | 8                         | 0,131             | 0,0163              | 6122,86            | 2,312      | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                               | 8                         | 0,680             | 0,0850              | 31875,09           | 2,312      | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                                | 27                        | 0,109             | 0,0040              | 1511,22            | -          | -                 |
| Помилка всередині<br>комірки           | 53                        | 0,0001            | 0,000003            | -                  | -          | -                 |
| Загальна сума                          | 105                       | 0,730             | -                   | -                  | -          | -                 |
| $y_3$ – густина після усадки, г/мл     |                           |                   |                     |                    |            |                   |
| Фактор А                               | 2                         | 0,021             | 0,0106              | 1726,49            | 3,362      | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                               | 2                         | 0,003             | 0,0016              | 260,26             | 3,362      | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                               | 2                         | 0,002             | 0,0009              | 146,10             | 3,362      | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                               | 8                         | 0,279             | 0,0349              | 5661,26            | 2,312      | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                               | 8                         | 0,788             | 0,0985              | 15967,12           | 2,312      | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                                | 27                        | 31,103            | 1,1520              | 186748,29          | -          | -                 |
| Помилка всередині<br>комірки           | 53                        | 0,0003            | 0,00001             | -                  | -          | -                 |
| Загальна сума                          | 105                       | 0,840             | -                   | -                  | -          | -                 |
| $y_4$ – індекс Карра, %                |                           |                   |                     |                    |            |                   |
| Фактор А                               | 2                         | 20,03             | 10,01               | 169,26             | 3,362      | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                               | 2                         | 3,81              | 1,90                | 32,19              | 3,362      | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                               | 2                         | 49,66             | 24,83               | 419,63             | 3,362      | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                               | 8                         | 1070,96           | 133,87              | 2262,57            | 2,312      | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                               | 8                         | 3200,90           | 400,11              | 6762,42            | 2,312      | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                                | 27                        | 14873,37          | 550,87              | 9310,35            | -          | -                 |
| Помилка всередині<br>комірки           | 53                        | 3,14              | 0,06                | -                  | -          | -                 |
| Загальна сума                          | 105                       | 3348,98           | -                   | -                  | -          | -                 |
| $y_5$ – текучість, с/100 г             |                           |                   |                     |                    |            |                   |
| Фактор А                               | 2                         | 2307,97           | 1153,99             | 113,79             | 3,362      | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                               | 2                         | 1776,68           | 888,34              | 101,46             | 3,362      | $\beta_j \neq 0$  |

| 1                                                 | 2   | 3        | 4       | 5        | 6     | 7                 |
|---------------------------------------------------|-----|----------|---------|----------|-------|-------------------|
| Фактор С                                          | 2   | 307,12   | 153,56  | 17,54    | 3,362 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                                          | 8   | 16520,96 | 2065,12 | 235,85   | 2,312 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор E                                          | 8   | 29477,52 | 3684,69 | 420,82   | 2,312 | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                                           | 27  | 8040,91  | 297,81  | 34,01    | -     | -                 |
| Помилка всередині комірки                         | 53  | 464,07   | 8,76    | -        | -     | -                 |
| Загальна сума                                     | 105 | 42813,41 | -       | -        | -     | -                 |
| у <sub>6</sub> – кут відкосу, °                   |     |          |         |          |       |                   |
| Фактор А                                          | 2   | 44,12    | 22,06   | 57,46    | 3,362 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                          | 2   | 11,81    | 5,90    | 15,37    | 3,362 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                          | 2   | 18,76    | 9,38    | 24,43    | 3,362 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                                          | 8   | 163,43   | 20,43   | 53,21    | 2,312 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор E                                          | 8   | 716,18   | 89,52   | 233,16   | 2,312 | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                                           | 27  | 85910,31 | 3181,86 | 8286,92  | -     | -                 |
| Помилка всередині комірки                         | 53  | 20,35    | 0,38    | -        | -     | -                 |
| Загальна сума                                     | 105 | 908,88   | -       | -        | -     | -                 |
| у <sub>7</sub> – втрата в масі при висушуванні, % |     |          |         |          |       |                   |
| Фактор А                                          | 2   | 0,086    | 0,043   | 15,63    | 3,362 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                          | 2   | 0,002    | 0,001   | 0,42     | 3,362 | $\beta_j = 0$     |
| Фактор С                                          | 2   | 0,011    | 0,005   | 1,94     | 3,362 | $\gamma_k = 0$    |
| Фактор D                                          | 8   | 52,484   | 6,561   | 2384,82  | 2,312 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор E                                          | 8   | 247,578  | 30,947  | 11249,69 | 2,312 | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                                           | 27  | 51,754   | 1,917   | 696,79   | -     | -                 |
| Помилка всередині комірки                         | 53  | 0,146    | 0,003   | -        | -     | -                 |
| Загальна сума                                     | 105 | 248,550  | -       | -        | -     | -                 |
| у <sub>8</sub> – зовнішній вигляд розчину, бали   |     |          |         |          |       |                   |
| Фактор А                                          | 2   | 10,11    | 5,06    | 59,54    | 3,362 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                          | 2   | 0,11     | 0,06    | 0,65     | 3,362 | $\beta_j = 0$     |
| Фактор С                                          | 2   | 33,44    | 16,72   | 196,95   | 3,362 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                                          | 8   | 8,67     | 1,08    | 12,76    | 2,312 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор E                                          | 8   | 8,67     | 0,07    | 12,76    | 2,312 | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                                           | 27  | 2,00     | 0,08    | 0,87     | -     | -                 |
| Помилка всередині комірки                         | 53  | 4,50     | -       | -        | -     | -                 |
| Загальна сума                                     | 105 | 67,50    | -       | -        | -     | -                 |
| у <sub>9</sub> – запах розчину, бали              |     |          |         |          |       |                   |
| Фактор А                                          | 2   | 1,04     | 0,52    | 3,44     | 3,362 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                          | 2   | 1,37     | 0,69    | 4,54     | 3,362 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                          | 2   | 1,37     | 0,69    | 4,54     | 3,362 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                                          | 8   | 12,56    | 1,53    | 10,15    | 2,312 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор E                                          | 8   | 4,26     | 0,53    | 3,53     | 2,312 | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                                           | 27  | 1,70     | 0,06    | 0,42     | -     | -                 |
| Помилка всередині комірки                         | 53  | 8,00     | 0,15    | -        | -     | -                 |
| Загальна сума                                     | 105 | 26,59    | -       | -        | -     | -                 |
| у <sub>10</sub> – смак розчину, бали              |     |          |         |          |       |                   |
| Фактор А                                          | 2   | 1,15     | 0,57    | 3,58     | 3,362 | $\alpha_i \neq 0$ |



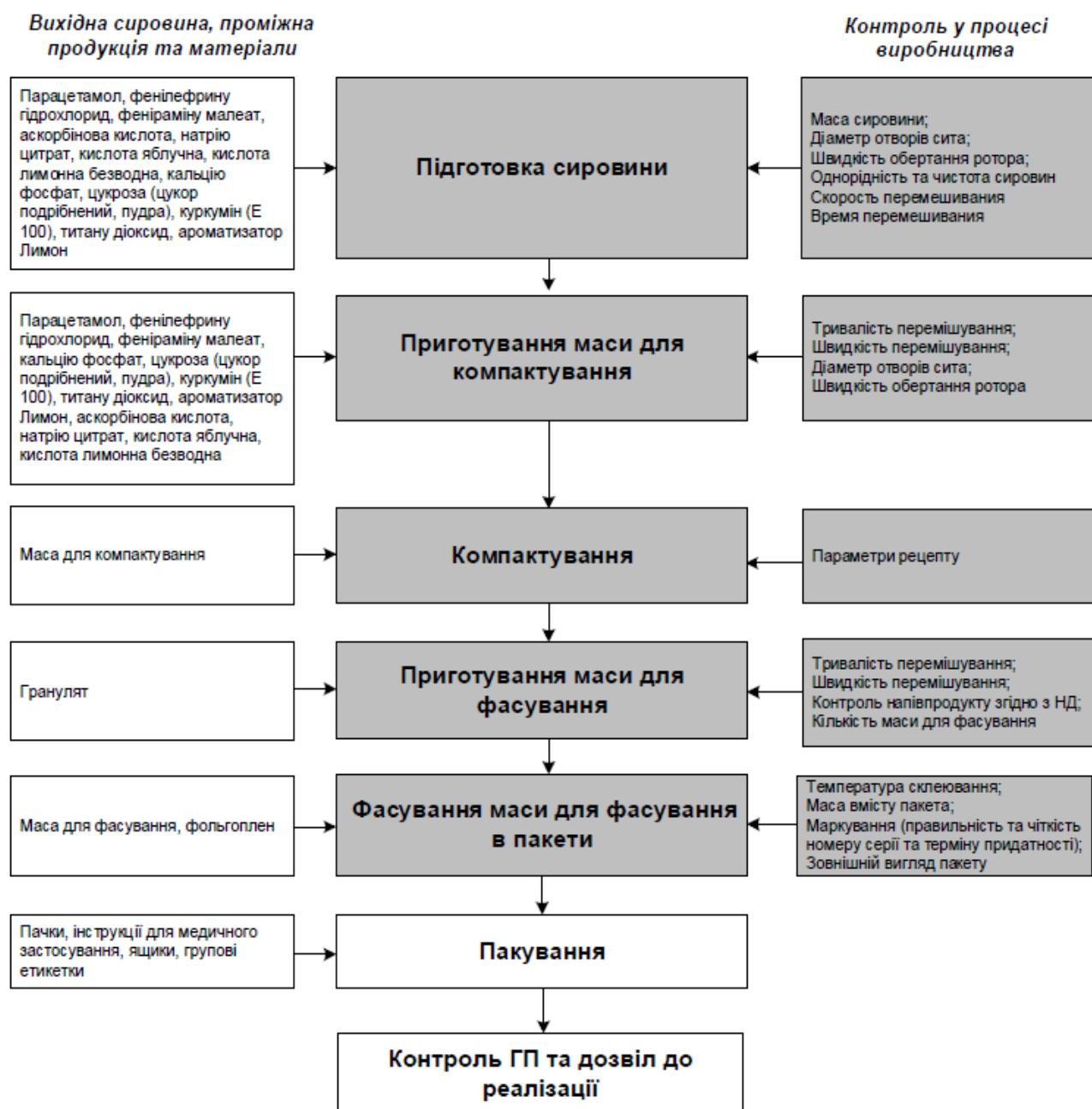
| 1                            | 2   | 3      | 4        | 5           | 6     | 7                 |
|------------------------------|-----|--------|----------|-------------|-------|-------------------|
| Фактор В                     | 2   | 1,37   | 0,69     | 4,27        | 3,362 | $\beta_i \neq 0$  |
| Фактор С                     | 2   | 2,48   | 1,24     | 7,74        | 3,362 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                     | 8   | 4,93   | 0,62     | 3,84        | 2,312 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                     | 8   | 5,59   | 0,70     | 4,36        | 2,312 | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                      | 27  | 0,59   | 0,02     | 0,14        | -     | -                 |
| Помилка всередині<br>комірки | 53  | 8,50   | 0,16     | -           | -     | -                 |
| Загальна сума                | 105 | 23,43  | -        | -           | -     | -                 |
| y <sub>11</sub> – рН розчину |     |        |          |             |       |                   |
| Фактор А                     | 2   | 19,609 | 9,8043   | 10392575,55 | 3,362 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                     | 2   | 17,375 | 8,6876   | 9208826,45  | 3,362 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                     | 2   | 0,076  | 0,0379   | 40191,67    | 3,362 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                     | 8   | 1,237  | 0,1546   | 163849,50   | 2,312 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                     | 8   | 1,560  | 0,1950   | 206673,50   | 2,312 | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                      | 27  | 0,176  | 0,0065   | 6900,91     | -     | -                 |
| Помилка всередині<br>комірки | 53  | 0,0001 | 0,000001 | -           | -     | -                 |
| Загальна сума                | 105 | 39,680 | -        | -           | -     | -                 |

Результати дисперсійного аналізу даних дослідження технології  
порошку для орального розчину «Цитрік»

| Джерело дисперсії                                   | Число ступенів свободи | Суми квадратів | Середні квадрати | $F_{\text{експ.}}$ | $F_{0,05}$ | Гіпотеза $H_0$ |
|-----------------------------------------------------|------------------------|----------------|------------------|--------------------|------------|----------------|
| 1                                                   | 2                      | 3              | 4                | 5                  | 6          | 7              |
| $y_1$ – насипна густина, г/мл                       |                        |                |                  |                    |            |                |
| Фактор А                                            | 2                      | 0,000003       | 0,000002         | 0,008              | 3,41       | $a_i = 0$      |
| Помилка всередині комірки                           | 24                     | 0,005          | 0,0002           | -                  | -          | -              |
| Загальна сума                                       | 17                     | 0,005          | -                | -                  | -          | -              |
| $y_2$ – густина після ущільнення, г/мл              |                        |                |                  |                    |            |                |
| Фактор А                                            | 2                      | 0,00001        | 0,000005         | 0,010              | 3,41       | $a_i = 0$      |
| Помилка всередині комірки                           | 24                     | 0,012          | 0,0005           | -                  | -          | -              |
| Загальна сума                                       | 17                     | 0,012          | -                | -                  | -          | -              |
| $y_3$ – індекс Карра, %                             |                        |                |                  |                    |            |                |
| Фактор А                                            | 2                      | 0,003          | 0,002            | 0,001              | 3,41       | $a_i = 0$      |
| Помилка всередині комірки                           | 24                     | 69,10          | 2,88             | -                  | -          | -              |
| Загальна сума                                       | 17                     | 69,11          | -                | -                  | -          | -              |
| $y_4$ – текучість, г/с                              |                        |                |                  |                    |            |                |
| Фактор А                                            | 2                      | 0,02           | 0,01             | 0,031              | 3,41       | $a_i = 0$      |
| Помилка всередині комірки                           | 24                     | 7,72           | 0,32             | -                  | -          | -              |
| Загальна сума                                       | 17                     | 7,74           | -                | -                  | -          | -              |
| $y_5$ – кут відкосу, °                              |                        |                |                  |                    |            |                |
| Фактор А                                            | 2                      | 0,03           | 0,01             | 0,018              | 3,41       | $a_i = 0$      |
| Помилка всередині комірки                           | 24                     | 18,12          | 0,75             | -                  | -          | -              |
| Загальна сума                                       | 17                     | 18,14          | -                | -                  | -          | -              |
| $y_6$ – кількість парацетамолу, %                   |                        |                |                  |                    |            |                |
| Фактор А                                            | 2                      | 37,56          | 18,78            | 3,47               | 3,41       | $a_i \neq 0$   |
| Помилка всередині комірки                           | 24                     | 129,69         | 5,40             | -                  | -          | -              |
| Загальна сума                                       | 17                     | 167,25         | -                | -                  | -          | -              |
| $y_7$ – однорідність вмісту парацетамолу, %         |                        |                |                  |                    |            |                |
| Фактор А                                            | 2                      | 5,95           | 2,98             | 0,08               | 3,41       | $a_i = 0$      |
| Помилка всередині комірки                           | 24                     | 921,91         | 38,41            | -                  | -          | -              |
| Загальна сума                                       | 17                     | 927,86         | -                | -                  | -          | -              |
| $y_8$ – кількість аскорбінової кислоти, %           |                        |                |                  |                    |            |                |
| Фактор А                                            | 2                      | 39,55          | 19,77            | 4,54               | 3,41       | $a_i \neq 0$   |
| Помилка всередині комірки                           | 24                     | 104,54         | 4,36             | -                  | -          | -              |
| Загальна сума                                       | 17                     | 144,09         | -                | -                  | -          | -              |
| $y_9$ – однорідність вмісту аскорбінової кислоти, % |                        |                |                  |                    |            |                |
| Фактор А                                            | 2                      | 3,20           | 1,60             | 4,06               | 3,41       | $a_i \neq 0$   |
| 1                                                   | 2                      | 3              | 4                | 5                  | 6          | 7              |

|                                                                   |    |         |        |      |      |        |
|-------------------------------------------------------------------|----|---------|--------|------|------|--------|
| Помилка всередині комірки                                         | 24 | 9,45    | 0,39   | -    | -    | -      |
| Загальна сума                                                     | 17 | 12,65   | -      | -    | -    | -      |
| у <sub>10</sub> – кількість фенілефрину гідрохлориду, %           |    |         |        |      |      |        |
| Фактор А                                                          | 2  | 313,08  | 156,54 | 3,43 | 3,41 | ai ≠ 0 |
| Помилка всередині комірки                                         | 24 | 1095,54 | 45,65  | -    | -    | -      |
| Загальна сума                                                     | 17 | 1408,63 | -      | -    | -    | -      |
| у <sub>11</sub> – однорідність вмісту фенілефрину гідрохлориду, % |    |         |        |      |      |        |
| Фактор А                                                          | 2  | 3,34    | 1,67   | 0,42 | 3,41 | ai = 0 |
| Помилка всередині комірки                                         | 24 | 94,83   | 3,95   | -    | -    | -      |
| Загальна сума                                                     | 17 | 98,17   | -      | -    | -    | -      |
| у <sub>12</sub> – кількість феніраміну малеату, %                 |    |         |        |      |      |        |
| Фактор А                                                          | 2  | 36,78   | 18,39  | 4,07 | 3,41 | ai ≠ 0 |
| Помилка всередині комірки                                         | 24 | 108,55  | 4,52   | -    | -    | -      |
| Загальна сума                                                     | 17 | 145,33  | -      | -    | -    | -      |
| у <sub>13</sub> – однорідність вмісту феніраміну малеату, %       |    |         |        |      |      |        |
| Фактор А                                                          | 2  | 10,11   | 5,06   | 0,23 | 3,41 | ai = 0 |
| Помилка всередині комірки                                         | 24 | 522,39  | 21,77  | -    | -    | -      |
| Загальна сума                                                     | 17 | 532,50  | -      | -    | -    | -      |

# Технологічна схема виробництва порошку для орального розчину «Цитрік» в пакетиках саше



### Методики дослідження порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині

#### Визначення макро- та мікроелементів

Вивчення макро- та мікроелементного складу порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині проводили методом атомно-абсорбційної спектроскопії, використовуючи атомно-абсорбційний спектрометр Analytik Jena Contr AA 300 (Німеччина). Зважують близько 10 г ( $\pm 0,0001$  г) порцій гомогенізованих продуктів і переносять на кварцові тиглі. Потім їх обпалювали в електропечі при 540 °С. Мінералізацію проводять з 1,5 мл HCl (Трасеріге 36 %) і 2-3 краплями HNO<sub>3</sub> (Трасеріге 63 %). Атомно-абсорбційна спектрометрія є широко використовуваною методикою для визначення великої кількості металів. У атомно-абсорбційній спектрометрії водний зразок, що містить досліджуваний аналізований метал, аспірується в повітряно-ацетиленове полум'я, що викликає випаровування розчинника, а також випаровування вільних атомів металу (розпилення). Для атомізації проб використовують полум'я.

#### Визначення амінокислот

Визначення якісного складу та кількісного вмісту амінокислот в порошках кріоліофілізованої ксенодерми свині проводили методом високоефективної рідинної хроматографії з передколонковою дериватизацією 9-флуоренілметоксикарбоніл хлоридом (FMOС) та о-фталевим альдегідом (ОРА), який реагує з первинними амінами у присутності тіольної сполуки (2-меркаптоетанолу чи N-ацетил-L-цистеїну) з утворенням флуоресцентного продукту. В даному методі дериватизацію краще проводити в автоматичному режимі з використанням автосамплера та змішувача і поєднувати з невідкладним хроматографуванням суміші на обернено-фазовій колонці в режимі градієнтного елюювання. Метод визначення амінокислот ґрунтується на екстракції вільних амінокислот та кислотному гідролізі препаратів з наступним аналізом отриманих гідролізатів. Зворотно-фазова ВЕРХ з предколонковою дериватизацією має переваги через короткий час, простоту обладнання і низьку вартість.

Хроматографічне розділення проводили на рідинному хроматографі Agilent 1200 (Agilent technologies, США). Довжина колонки Zorbax AAA – 150 бмм, внутрішній діаметр – 4,6 мм, діаметр зерна сорбента – 3 мкм. Мобільна фаза А – 40 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, рН 7,8; В – ACN : MeOH : water (45:45:10, v/v/v). Температура термостату колонки – 40 °С. Режим розділення градієнтний із постійною швидкістю потоку 1,5 мл/хв (схема додається).

Таблиця 1

| Час, хв | Рухома фаза А (% об/об) | Рухома фаза В (% об/об) |
|---------|-------------------------|-------------------------|
| 0-2     | 100                     | 0                       |
| 2-17    | 100 → 44                | 0 → 56                  |
| 17-20   | 44 → 0                  | 56 → 100                |
| 20-22   | 0                       | 100                     |

|       |         |         |
|-------|---------|---------|
| 22-24 | 0 → 100 | 100 → 0 |
| 24-26 | 100     | 0       |

В процесі хроматографування детектування здійснювали у наступному режимі:

Таблиця 2

| Час, хв | Довжина хвилі збудження, нм | Довжина хвилі випромінювання (емісії/детектування), нм |
|---------|-----------------------------|--------------------------------------------------------|
| 0 → 15  | 340                         | 450                                                    |
| 15 → 26 | 266                         | 305                                                    |

З метою екстракції вільних амінокислот до наважки препарату, поміщеного у віалу, додавали водний 0,1 моль/л розчин кислоти хлористоводневої та витримували на ультразвуковій бані при 50 °С впродовж 3 год.

Для екстракції суми вільних і зв'язаних амінокислот до наважки препарату, поміщеного у віалу, додавали водний 6 моль/л розчин кислоти хлористоводневої, поміщали в термостат при 110 °С та гідролізували впродовж 24 год. 0,5 мл відцентрифугованого екстракту/гідролізату упарювали на ротаторному випарювачі, тричі промиваючи водою очищеною для видалення кислоти хлористоводневої. Отриманий залишок ресуспендували в 0,5 мл води очищеної та фільтрували крізь мембранні фільтри із регенованої целюлози (розмір пор – 0,2 мкм). Перед введенням проби в хроматографічну колонку в автоматичному програмованому режимі одержували флуоресцентні похідні амінокислот, необхідні для дослідження.

Для ідентифікації амінокислот порівнювали часи утримування піків амінокислот на хроматограмах досліджуваних зразків ПСКШС різних шарів з часами утримування відповідних речовин-стандартів амінокислот на хроматограмі розчину порівняння.

Кількісний вміст амінокислот розраховували за значеннями висоти піків досліджуваних амінокислот на відповідних хроматограмах. Вміст зв'язаних амінокислот визначали шляхом віднімання вмісту вільних амінокислот від їх загального вмісту.

Розрахунок вмісту амінокислот (X, мкг/мг) проводили за формулою:

$$X = \frac{CV_{\text{розч}}}{m_{\text{преп}}}$$

де С – концентрація в мкг/мл, отримана із розрахунку за хроматограмами розчину порівняння і випробовуваного розчину;

$V_{\text{розч}}$  – об'єм розчинника для екстракції, мл;

$m_{\text{преп}}$  – наважка препарату, мг.

## Проект методів контролю якості на таблетки «Комбідерм»

## СПЕЦИФІКАЦІЯ

| Найменування показника                          | Допустимі норми                                                                                                                                                                                                                | Методи контролю                     |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Опис                                            | Таблетки, плоско циліндричної форми з рискою та фаскою, сірого кольору з коричневими краплями                                                                                                                                  | За п. 1, візуальний                 |
| Ідентифікація:<br><i>Амінокислоти</i>           | В електронному спектрі поглинання випробовуваного розчину, отриманому в умовах кількісного визначення, і записаного у діапазоні 300-700 нм повинно спостерігатись два максимуми поглинання при $400 \pm 2$ нм і $570 \pm 2$ нм | За п. 2, ДФУ, 2.2.25                |
| Середня маса                                    | В межах 0,665 до 0,735 г                                                                                                                                                                                                       | За п.3, ДФУ, 2.9.5                  |
| Однорідність маси                               | Не більше, ніж 2 з 20 визначених окремо, можуть відхилятися від середньої маси таблеток більше, ніж на $\pm 5$ %. При цьому жодна індивідуальна маса не має відхилятися від середньої маси більше, ніж на $\pm 15$ %           | За п. 4, ДФУ, 2.9.5                 |
| Стійкість до роздавлювання                      | Не менше 50 Н                                                                                                                                                                                                                  | За п. 5, ДФУ, 2.9.8                 |
| Стираність                                      | Не більше 1 %                                                                                                                                                                                                                  | За п. 6, ДФУ, 2.9.7                 |
| Розпадання                                      | Не більше 30 хв, використовуючи як рідке середовище воду Р.                                                                                                                                                                    | За п. 7, ДФУ, 2.9.1                 |
| Кількісне визначення<br><i>Сума амінокислот</i> | Від 16,609 мг до 18,358 мг                                                                                                                                                                                                     | За п. 8, ДФУ, 2.2.25                |
| Мікробіологічна чистота                         | Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) $10^3$ КУО/г; загальне число дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) $10^2$ КУО/г. Відсутність <i>Escherichia coli</i> 1г                                                          | За п. 9, ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4 |
| Упаковка                                        | Промарковані банки з поліпропілену з таблетками (100 шт.) та листки-вкладиші складають в пачки. Пачки поміщають у групову тару.                                                                                                |                                     |
| Маркування                                      | Згідно оригінал-макету упаковки                                                                                                                                                                                                |                                     |
| Зберігання                                      | В оригінальній упаковці при температурі (2-8) °С                                                                                                                                                                               |                                     |
| Термін придатності                              | 2 роки                                                                                                                                                                                                                         |                                     |

## Таблетки «Комбідерм», МКЯ

**1. Опис.** Таблетки, плоско циліндричної форми з рискою та фаскою, сіро-коричневого кольору.

**2. Ідентифікація.** *Амінокислоти.*

В електронному спектрі поглинання випробовуваного розчину, отриманому в умовах кількісного визначення, і записаного у діапазоні 300-700 нм повинно спостерігатись два максимуми поглинання при  $400 \pm 2$  нм і  $570 \pm 2$  нм.

**3. Середня маса.** Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.9.5.

**4. Однорідність маси.** Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.9.5.

**5. Стійкість до роздавлювання.** Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.9.8.

**6. Стираність.** Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.9.7.

**7. Розпадання.** Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.9.1.

**8. Кількісне визначення.** *Кількість амінокислот (в перерахунку на гліцин)*

**Гідролізат.** 0,7 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток поміщають в ампулу з термостійкого скла місткістю 20 мл, додають 7,5 мл *води очищеної Р* і 7,5 мл *кислоти хлористоводневої Р*. Ампулу з вмістом охолоджують і заморожують вміст за допомогою рідкого азоту, відкачують повітря та запаюють, після чого поміщають у термостат із постійною температурою  $105 \pm 5$  °С на 24 години. Після вказаного часу ампулу розкривають, попередньо охолодивши її до кімнатної температури. Гідролізат з осадом кількісно переносять за допомогою 10 мл *води очищеної Р* у центрифужну пробірку, центрифугують при 5000 об/хв протягом 10 хв. Надосадову рідину переносять у колбу місткістю 100 мл для відгону. До осаду у центрифужній пробірці додають 10 мл води, перемішуючи її з осадом та знову центрифугують за вказаних раніше умов. Надосадову рідину долучають до першої у колбу для відгону. Промивання осаду і центрифугування повторюють ще раз за тих самих умов. Колбу із прозорим гідролізатом випарюють на роторному випарювачі при температурі 50 °С досуха. Упарювання повторюють двічі, щоразу додаючи по 25 мл *води очищеної Р*. Отриманий сухий залишок розчиняють за допомогою 5 мл *води очищеної Р* і кількісно переносять у мірну колбу місткістю 10 мл.

**Випробовуваний розчин.**

До 2,5 мл гідролізату, поміщеного у пробірку, додають 1,0 мл 0,2 % розчину нінгідрину *Р* і нагрівають на киплячій водяній бані протягом 20 хв. Після повного охолодження розчин кількісно переносять у мірну колбу місткістю 20 мл і розбавляють *водою очищеною Р* до позначки, перемішують.

**Компенсаційний розчин до випробовуваного.** 2,5 мл *води очищеної Р* поміщають у пробірку, додають 1,0 мл 0,2 % розчину нінгідрину *Р* і нагрівають у киплячій водяній бані протягом 20 хв. Після повного охолодження розчин кількісно переносять у мірну колбу місткістю 20 мл і розбавляють *водою* до позначки, перемішують.

**Розчин порівняння.** 0,0350 г ФСЗ гліцину поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, додають 70 мл *води очищеної Р*, розчиняють протягом 5-10 хв, нагріваючи на водяній бані при температурі 50 °С. Охолоджують і доводять об'єм розчину *водою очищеною Р* до 100 мл і перемішують.

До 1,0 мл отриманого розчину додають 1,0 мл 0,2 % розчину нінгідрину *Р* і нагрівають на киплячій водяній бані протягом 20 хв. Після повного охолодження розчин кількісно переносять у мірну колбу місткістю 50 мл і розбавляють *водою очищеною Р* до позначки, перемішують.

**Компенсаційний розчин до розчину порівняння.** 1,0 мл *води очищеної Р* поміщають у пробірку, додають 1,0 мл 0,2 % розчину нінгідрину *Р* і нагрівають у киплячій водяній бані протягом 20 хв. Після повного охолодження розчин кількісно переносять у мірну колбу місткістю 50 мл і розбавляють *водою* до позначки, перемішують.

**0,2 % розчин нінгідрину Р** 0,1 г нінгідрину поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняють у 30 мл *води очищеної Р*, доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки і перемішують.

Через 1 год вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину і розчину порівняння для кожного відносно свого компенсаційного розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі  $400 \pm 2$  нм у кюветі з товщиною шару 10 мм.

Вміст суми амінокислот в таблетці, у міліграмах, знаходять за формулою:

$$X = \frac{m_0 \cdot A_x \cdot 2 \cdot b \cdot 1000 \cdot 8,106}{m_x \cdot A_0 \cdot 2,5 \cdot 50} = \frac{m_0 \cdot A_x \cdot 129,696 \cdot b}{m_x \cdot A_0}$$

де  $X$  – вміст суми амінокислот в таблетці, у міліграмах;

$m_0$  – маса наважки ФСЗ гліцину, у грамах;

$m_x$  – маса наважки порошку розтертих таблеток, у грамах;

$A_x$  – оптична густина випробовуваного розчину;

$A_0$  – оптична густина розчину порівняння;

$b$  – середня маса таблетки, у грамах.

**9. Мікробіологічна чистота.** Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.6.12, 2.6.13 Категорія 3 А, 5.1.4.



## Валідація аналітичних методик для таблеток «Комбідерм»

Валідація аналітичних методик була виконана відповідно до вимог настанов ICH Validation of Analytical Procedures Q2 (R1). Інформацію про виконані валідаційні роботи наведено нижче.

**Ідентифікація**

| Параметр валідації   | Критерій прийнятності                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Результати                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Специфічність</b> | <p><u>Ультрафіолетовий спектр поглинання</u><br/>Ультрафіолетовий спектр поглинання випробовуваного розчину в області від 300 нм до 700 нм повинен мати два максимуми поглинання при <math>400 \pm 2</math> нм і <math>570 \pm 2</math> нм.</p> <p><u>Вплив плацебо на результати аналізу</u><br/>На зразку плацебо повинні бути відсутніми максимуми поглинання характерні для спектра випробовуваного розчину</p> | <p>Ультрафіолетовий спектр поглинання випробовуваного розчину в області від 300 нм до 700 нм має два максимуми поглинання - 401 нм і 570 нм.</p> <p>На зразку плацебо відсутні максимуми поглинання характерні для спектра випробовуваного розчину</p> |
| <b>Висновок:</b>     | <b>Всі валідаційні критерії витримані</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                        |

**Кількісне визначення**

| Параметр валідації                                                | Критерій прийнятності                                                                                                                                                                                                        | Результати                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Специфічність</b>                                              | Значення оптичного поглинання для розчину з плацебо повинно бути статистично незначимими, тобто складати не більше 1,0 % відносно оптичного поглинання для розчину порівняння                                                | 0,04 %                                                                                                                           |
| <b>Діапазон застосування</b>                                      | 80 – 120 % від номінальної концентрації гліцину в розчині порівняння (0,014 мг/мл)                                                                                                                                           | Досліджено в межах: 80 – 120 % від номінальної концентрації гліцину в розчині порівняння на лінійність, точність та правильність |
| <b>Лінійність</b>                                                 | Коефіцієнт кореляції (R)<br>$R \geq 0,999$ ;<br>у-перетин, %<br>$ A  \leq 2,0$ %                                                                                                                                             | $R = 0,99975$ ;<br>$ A  = 1,3$ %                                                                                                 |
| <b>Точність</b>                                                   | Відносне стандартне відхилення результатів аналізу для зіставлення повинно бути не більше 1,4 %                                                                                                                              | 0,53 %                                                                                                                           |
| <b>Правильність</b>                                               | Ступінь подрібнення (Z), %<br>$97,0 \% \leq Z_{\text{ср}} \leq 103,0 \%$                                                                                                                                                     | $Z_{\text{ср}} = 98,73 \%$                                                                                                       |
| <b>Робасність</b>                                                 | Стабільність розчинів<br>$\Delta \leq 13,0$ I%                                                                                                                                                                               | для RS: $\Delta = -0,67$ %<br>для TS: $\Delta = -2,34$ %                                                                         |
| <b>Максимальна прогнозована невизначеність результату аналізу</b> | Максимальна прогнозована невизначеність результату аналізу не повинна перевищувати максимально допустиму відносну невизначеність, тобто повинно виконуватись співвідношення:<br>$\Delta_{As} \leq \max \Delta_{As} = 1,60$ % | Максимальна прогнозована невизначеність результату аналізу знаходиться в допустимих межах                                        |
| <b>Висновок:</b>                                                  | <b>Всі валідаційні критерії витримані</b>                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                  |

## Результати дослідження стабільності таблеток «Комбідерм»

| Випробування                           | Допустима норма                                                                                                                                                                                                                | Контрольна точка |             |             |             |             |             |             |             |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                        |                                                                                                                                                                                                                                | початкова        | 3 місяці    | 6 місяців   | 9 місяців   | 12 місяців  | 18 місяців  | 21 місяць   | 24 місяці   |
| Опис                                   | Таблетки з плоскою поверхнею з рискою і фаскою, сіро-коричневого кольору                                                                                                                                                       | Відпо-відає      | Відпо-відає | Відпо-відає | Відпо-відає | Відпо-відає | Відпо-відає | Відпо-відає | Відпо-відає |
| Ідентифікація: Амінокислоти            | В електронному спектрі поглинання випробовуваного розчину, отриманому в умовах кількісного визначення, і записаного у діапазоні 300-700 нм повинно спостерігатись два максимуми поглинання при $400 \pm 2$ нм і $570 \pm 2$ нм | Відпо-відає      | н/в         | н/в         | н/в         | н/в         | н/в         | н/в         | Відпо-відає |
| Середня маса                           | Від 0,6650 г до 0,7350 г                                                                                                                                                                                                       | 0,6952 г         | 0,7012 г    | 0,6935 г    | 0,6946 г    | 0,6839 г    | 0,6960 г    | 0,6918 г    | 0,6975 г    |
| Однорідність маси                      | Не більше 5 %                                                                                                                                                                                                                  | 1,45 %           | н/в         | н/в         | н/в         | н/в         | н/в         | н/в         | 2,31 %      |
| Стійкість до роздавлювання             | Не менше 50 Н                                                                                                                                                                                                                  | 92 Н             | н/в         | н/в         | н/в         | н/в         | н/в         | н/в         | 57 Н        |
| Стираність                             | Не більше 1 %                                                                                                                                                                                                                  | 0,53 %           | н/в         | н/в         | н/в         | н/в         | н/в         | н/в         | 0,90 %      |
| Розпадання                             | до 15 хв                                                                                                                                                                                                                       | 2 хв             | 2 хв        | 2 хв        | 2 хв        | 2 хв        | 2 хв        | 2 хв        | 2 хв        |
| Кількісне визначення: Сума амінокислот | Від 16,609 мг до 18,358 мг                                                                                                                                                                                                     | 17,143 мг        | 17,281 мг   | 17,167 мг   | 17,082 мг   | 16,875 мг   | 16,981 мг   | 16,963 мг   | 16,971 мг   |
| Мікробіологічна чистота                | Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) $10^3$ КУО/г; загальне число дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) $10^2$ КУО/г. Відсутність Escherichia coli 1г                                                                 | Відпо-відає      | н/в         | н/в         | н/в         | н/в         | н/в         | н/в         | Відпо-відає |

Положення ліній ( $0 < I_{hkl} < 999$ ) для зразка 1 аторвастатину кальцію на дифрактограмі

| 2 $\theta$ I(4-999) Dcalc H K L | 2 $\theta$ I(4-999) Dcalc H K L |
|---------------------------------|---------------------------------|
| 3.001 590 29.41685 0 0 1        | 30.285 18 2.94885 0 -3 2        |
| 6.005 182 14.70613 0 0 2        | 30.294 22 2.94799 1 3 2         |
| 9.012 726 9.80481 0 0 3         | 30.365 6 2.94126 0 0 10         |
| 9.296 263 9.50589 0 1 1         | 30.390 17 2.93890 1 2 8         |
| 9.403 194 9.39796 0 1 0         | 30.437 43 2.93447 1 3 1         |
| 10.124 477 8.73023 0 1 2        | 30.461 47 2.93221 1 3 3         |
| 10.418 326 8.48451 0 -1 1       | 30.642 8 2.91530 0 -1 9         |
| 11.693 444 7.56207 0 1 3        | 30.699 71 2.91002 0 3 6         |
| 12.026 376 7.35341 0 0 4        | 30.794 27 2.90126 -2 0 1        |
| 12.116 61 7.29899 0 -1 2        | 31.177 6 2.86648 0 -2 7         |
| 13.755 43 6.43273 0 1 4         | 31.330 7 2.85283 -2 0 2         |
| 14.260 5 6.20604 0 -1 3         | 31.682 29 2.82193 -1 0 9        |
| 15.048 193 5.88278 0 0 5        | 31.693 53 2.82098 2 0 3         |
| 15.518 5 5.70565 -1 0 1         | 31.702 97 2.82020 1 3 5         |
| 16.127 24 5.49153 0 1 5         | 31.883 7 2.80460 -1 -2 6        |
| 16.682 323 5.31006 0 -1 4       | 32.154 7 2.78158 -2 -1 2        |
| 16.843 999 5.25966 1 1 1        | 32.154 15 2.78158 -2 0 3        |
| 16.972 629 5.21997 1 1 0        | 32.386 15 2.76218 2 1 4         |
| 17.250 142 5.13647 1 1 2        | 32.651 10 2.74037 2 0 4         |
| 17.448 59 5.07863 1 0 3         | 32.656 9 2.73996 -1 -3 2        |
| 17.628 50 5.02717 -1 -1 1       | 32.745 35 2.73271 1 3 6         |
| 17.849 88 4.96542 -1 0 3        | 32.905 10 2.71979 1 1 10        |
| 18.081 52 4.90223 0 0 6         | 32.963 6 2.71514 0 1 11         |
| 18.160 268 4.88108 1 1 3        | 33.018 20 2.71074 -1 2 8        |
| 18.516 71 4.78803 0 2 1         | 33.024 21 2.71026 2 -1 0        |
| 18.653 66 4.75317 0 2 2         | 33.067 38 2.70683 -2 1 1        |
| 18.695 25 4.74259 0 1 6         | 33.136 47 2.70136 -2 -1 3       |
| 18.697 28 4.74208 1 -1 0        | 33.174 24 2.69835 0 -3 4        |
| 18.706 21 4.73982 -1 1 1        | 33.247 6 2.69259 -2 0 4         |
| 18.755 4 4.72755 -1 -1 2        | 33.746 4 2.65391 0 3 8          |
| 18.870 88 4.69900 0 2 0         | 33.797 64 2.65002 2 -1 2        |
| 19.199 10 4.61921 -1 1 2        | 33.848 42 2.64614 1 -3 0        |
| 19.272 456 4.60188 0 2 3        | 33.866 16 2.64478 2 0 5         |
| 19.285 577 4.59880 0 -1 5       | 34.201 5 2.61963 -1 -1 9        |
| 19.690 212 4.50512 0 -2 1       | 34.332 10 2.60994 2 2 0         |
| 20.100 16 4.41414 1 -1 2        | 34.465 5 2.60017 1 -3 1         |
| 20.329 69 4.36493 0 2 4         | 34.491 11 2.59827 1 -1 9        |
| 20.923 34 4.24233 0 -2 2        | 34.586 7 2.59135 -1 1 10        |
| 21.127 214 4.20182 0 0 7        | 34.587 7 2.59128 -2 0 5         |
| 21.133 190 4.20064 1 0 5        | 34.595 7 2.59070 2 -1 3         |
| 21.203 40 4.18693 1 1 5         | 34.735 5 2.58057 2 1 6          |
| 21.396 704 4.14960 0 1 7        | 34.852 6 2.57218 1 2 10         |
| 21.422 535 4.14462 1 -1 3       | 34.880 5 2.57018 -2 -2 1        |
| 21.476 644 4.13432 -1 1 4       | 34.879 6 2.57025 -2 1 4         |
| 21.688 192 4.09439 -1 0 5       | 34.908 6 2.56818 2 2 4          |
| 21.764 382 4.08026 0 2 5        | 34.952 18 2.56505 0 -3 5        |
| 22.009 8 4.03539 0 -1 6         | 34.956 19 2.56476 -1 3 5        |
| 22.123 189 4.01485 -1 -1 4      | 35.097 14 2.55478 -1 2 9        |

|        |     |         |         |        |     |         |          |
|--------|-----|---------|---------|--------|-----|---------|----------|
| 22.504 | 799 | 3.94773 | 0 -2 3  | 35.200 | 27  | 2.54754 | 0 2 11   |
| 23.075 | 172 | 3.85132 | 1 -1 4  | 35.318 | 20  | 2.53930 | 2 0 6    |
| 23.140 | 293 | 3.84065 | -1 1 5  | 35.589 | 6   | 2.52058 | 0 3 9    |
| 23.144 | 276 | 3.84000 | 1 2 3   | 35.984 | 6   | 2.49381 | -1 3 6   |
| 23.184 | 46  | 3.83346 | 1 1 6   | 35.987 | 25  | 2.49361 | 0 1 12   |
| 23.511 | 737 | 3.78088 | 0 2 6   | 36.003 | 36  | 2.49254 | -2 1 5   |
| 24.188 | 88  | 3.67657 | 0 0 8   | 36.151 | 48  | 2.48268 | -2 0 6   |
| 24.192 | 90  | 3.67597 | 0 1 8   | 36.633 | 4   | 2.45111 | 0 0 12   |
| 24.216 | 84  | 3.67238 | -1 -1 5 | 36.664 | 12  | 2.44911 | 0 -1 11  |
| 24.370 | 255 | 3.64952 | 0 -2 4  | 36.749 | 19  | 2.44364 | -2 -2 3  |
| 24.790 | 33  | 3.58863 | -1 -2 2 | 36.797 | 18  | 2.44056 | 2 2 6    |
| 24.998 | 80  | 3.55924 | 1 -1 5  | 36.968 | 7   | 2.42966 | -1 -1 10 |
| 25.072 | 38  | 3.54890 | -1 1 6  | 36.981 | 62  | 2.42884 | 2 0 7    |
| 25.320 | 5   | 3.51470 | -1 2 1  | 37.158 | 113 | 2.41767 | -1 -3 5  |
| 26.112 | 52  | 3.40987 | 1 -2 1  | 37.334 | 7   | 2.40668 | -1 2 10  |
| 26.197 | 169 | 3.39899 | -1 -2 3 | 37.357 | 29  | 2.40525 | -2 1 6   |
| 26.466 | 7   | 3.36505 | 0 -2 5  | 37.515 | 58  | 2.39548 | -2 -1 6  |
| 26.506 | 19  | 3.36007 | -1 -1 6 | 37.610 | 10  | 2.38965 | 0 3 10   |
| 26.671 | 27  | 3.33965 | 1 2 6   | 37.765 | 4   | 2.38020 | 1 -2 8   |
| 27.059 | 4   | 3.29264 | 0 1 9   | 37.935 | 5   | 2.36992 | -2 2 2   |
| 27.138 | 4   | 3.28323 | 1 -1 6  | 37.987 | 21  | 2.36680 | 2 1 8    |
| 27.266 | 192 | 3.26811 | 0 0 9   | 38.038 | 18  | 2.36374 | -2 -2 4  |
| 27.704 | 8   | 3.21743 | 0 -1 8  | 38.095 | 13  | 2.36034 | 2 2 7    |
| 27.714 | 14  | 3.21629 | 0 2 8   | 38.289 | 5   | 2.34882 | 2 -2 1   |
| 27.762 | 53  | 3.21084 | 1 1 8   | 38.326 | 17  | 2.34664 | -2 2 3   |
| 27.993 | 5   | 3.18487 | -1 2 5  | 38.349 | 60  | 2.34528 | 0 4 5    |
| 28.027 | 41  | 3.18108 | 0 3 1   | 38.439 | 13  | 2.34000 | 1 1 12   |
| 28.138 | 207 | 3.16878 | 0 3 3   | 38.441 | 14  | 2.33988 | 2 -1 6   |
| 28.469 | 34  | 3.13269 | 0 3 0   | 39.056 | 4   | 2.30444 | 0 1 13   |
| 28.689 | 244 | 3.10916 | 0 3 4   | 39.079 | 6   | 2.30314 | -1 -2 9  |
| 28.952 | 64  | 3.08151 | -1 -1 7 | 39.117 | 40  | 2.30099 | 0 4 6    |
| 28.996 | 211 | 3.07694 | -1 0 8  | 39.144 | 49  | 2.29946 | 0 -2 10  |
| 29.229 | 95  | 3.05294 | 0 -3 1  | 39.194 | 29  | 2.29665 | 1 4 4    |
| 29.435 | 10  | 3.03204 | -1 2 6  | 39.211 | 17  | 2.29569 | 1 3 10   |
| 29.453 | 10  | 3.03023 | 1 -1 7  | 39.248 | 11  | 2.29361 | 1 4 1    |
| 29.540 | 12  | 3.02150 | -1 1 8  | 39.604 | 17  | 2.27381 | 2 2 8    |
| 29.551 | 24  | 3.02040 | 0 3 5   | 39.671 | 6   | 2.27012 | 1 4 5    |
| 29.986 | 11  | 2.97757 | 0 1 10  | 39.853 | 7   | 2.26017 | 1 2 12   |
| 30.082 | 153 | 2.96828 | 0 2 9   | 39.895 | 25  | 2.25789 | 2 1 9    |
| 30.276 | 22  | 2.94970 | 1 1 9   | 39.941 | 10  | 2.25540 | 1 -1 11  |

таблеток АСК з аторвастатином

| Ацетилсаліцилова кислота |                |                    |                    |          |                              |                              |       |                    |                       |                       |                               |
|--------------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------|------------------------------|------------------------------|-------|--------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|
| Вимірювання              | S <sub>1</sub> | S <sub>0</sub> (1) | S <sub>0</sub> (2) | a,<br>мг | m <sub>0</sub><br>(1),<br>мг | m <sub>0</sub><br>(2),<br>мг | P, %  | W <sub>0</sub> , % | X <sub>1</sub> ,<br>% | X <sub>2</sub> ,<br>% | X <sub>1</sub><br>(сеп),<br>% |
| 1                        | 3165,143       | 3085,506           | 3219,681           | 75       | 74,8                         | 78,2                         | 100,0 | 0                  | 102,3                 | 102,5                 | 102,4                         |
| 2                        | 3168,071       | 3085,506           | 3219,681           | 75       | 74,8                         | 78,2                         | 100,0 | 0                  | 102,4                 | 102,6                 | 102,5                         |
| 3                        | 3141,326       | 3085,506           | 3219,681           | 75       | 74,8                         | 78,2                         | 100,0 | 0                  | 101,5                 | 101,7                 | 101,6                         |
| 4                        | 2896,713       | 3085,506           | 3219,681           | 75       | 74,8                         | 78,2                         | 100,0 | 0                  | 93,6                  | 93,8                  | 93,7                          |
| 5                        | 2904,336       | 3085,506           | 3219,681           | 75       | 74,8                         | 78,2                         | 100,0 | 0                  | 93,9                  | 94,1                  | 94,0                          |
| 6                        | 3266,911       | 3085,506           | 3219,681           | 75       | 74,8                         | 78,2                         | 100,0 | 0                  | 105,6                 | 105,8                 | 105,7                         |
| 7                        | 3474,434       | 3085,506           | 3219,681           | 75       | 74,8                         | 78,2                         | 100,0 | 0                  | 112,3                 | 112,5                 | 112,4                         |
| 8                        | 3139,979       | 3085,506           | 3219,681           | 75       | 74,8                         | 78,2                         | 100,0 | 0                  | 101,5                 | 101,7                 | 101,6                         |
| 9                        | 2859,786       | 3085,506           | 3219,681           | 75       | 74,8                         | 78,2                         | 100,0 | 0                  | 92,4                  | 92,6                  | 92,5                          |
| 10                       | 3155,117       | 3085,506           | 3219,681           | 75       | 74,8                         | 78,2                         | 100,0 | 0                  | 102,0                 | 102,2                 | 102,1                         |
| Xсеп=                    | 100,9          |                    |                    |          |                              |                              |       |                    |                       |                       |                               |
| S=                       | 6,08           |                    |                    |          |                              |                              |       |                    |                       |                       |                               |
| RSD=                     | 6,03           |                    |                    |          |                              |                              |       |                    |                       |                       |                               |
| AV=                      | 14,6           |                    |                    |          |                              |                              |       |                    |                       |                       |                               |
| Аторвастатин             |                |                    |                    |          |                              |                              |       |                    |                       |                       |                               |
| Вимірювання              | S <sub>1</sub> | S <sub>0</sub> (1) | S <sub>0</sub> (2) | a,<br>мг | m <sub>0</sub><br>(1),<br>мг | m <sub>0</sub><br>(2),<br>мг | P, %  | W <sub>0</sub> , % | X <sub>1</sub> ,<br>% | X <sub>2</sub> ,<br>% | X <sub>1</sub><br>(сеп),<br>% |
| 1                        | 2314,794       | 2241,088           | 2291,778           | 10       | 10,1                         | 10,4                         | 100,0 | 0                  | 100,9                 | 101,6                 | 101,2                         |
| 2                        | 2319,637       | 2241,088           | 2291,778           | 10       | 10,1                         | 10,4                         | 100,0 | 0                  | 101,1                 | 101,8                 | 101,4                         |
| 3                        | 2372,702       | 2241,088           | 2291,778           | 10       | 10,1                         | 10,4                         | 100,0 | 0                  | 103,4                 | 104,1                 | 103,8                         |
| 4                        | 2539,707       | 2241,088           | 2291,778           | 10       | 10,1                         | 10,4                         | 100,0 | 0                  | 110,7                 | 111,4                 | 111,1                         |
| 5                        | 2458,071       | 2241,088           | 2291,778           | 10       | 10,1                         | 10,4                         | 100,0 | 0                  | 107,1                 | 107,9                 | 107,5                         |
| 6                        | 2224,322       | 2241,088           | 2291,778           | 10       | 10,1                         | 10,4                         | 100,0 | 0                  | 96,9                  | 97,6                  | 97,3                          |
| 7                        | 2196,083       | 2241,088           | 2291,778           | 10       | 10,1                         | 10,4                         | 100,0 | 0                  | 95,7                  | 96,4                  | 96,0                          |
| 8                        | 2399,43        | 2241,088           | 2291,778           | 10       | 10,1                         | 10,4                         | 100,0 | 0                  | 104,6                 | 105,3                 | 104,9                         |
| 9                        | 2454,206       | 2241,088           | 2291,778           | 10       | 10,1                         | 10,4                         | 100,0 | 0                  | 107,0                 | 107,7                 | 107,3                         |
| 10                       | 2261,952       | 2241,088           | 2291,778           | 10       | 10,1                         | 10,4                         | 100,0 | 0                  | 98,6                  | 99,3                  | 98,9                          |
| Xсеп=                    | 102,9          |                    |                    |          |                              |                              |       |                    |                       |                       |                               |
| S=                       | 4,85           |                    |                    |          |                              |                              |       |                    |                       |                       |                               |
| RSD=                     | 4,71           |                    |                    |          |                              |                              |       |                    |                       |                       |                               |
| AV=                      | 13             |                    |                    |          |                              |                              |       |                    |                       |                       |                               |

| <b>Ацетилсаліцилова кислота</b> |                |                |       |                     |      |                    |           |
|---------------------------------|----------------|----------------|-------|---------------------|------|--------------------|-----------|
| Вимірювання                     | S <sub>1</sub> | S <sub>0</sub> | a, мг | m <sub>0</sub> , мг | P, % | W <sub>0</sub> , % | X, %      |
| 1                               | 651,511        | 577,847        | 75,0  | 74,8                | 100  | 0                  | 101       |
| 2                               | 557,481        | 577,847        | 75,0  | 74,8                | 100  | 0                  | 87        |
| 3                               | 561,849        | 577,847        | 75,0  | 74,8                | 100  | 0                  | 87        |
| 4                               | 546,885        | 577,847        | 75,0  | 74,8                | 100  | 0                  | 85        |
| 5                               | 616,896        | 577,847        | 75,0  | 74,8                | 100  | 0                  | 96        |
| 6                               | 645,245        | 577,847        | 75,0  | 74,8                | 100  | 0                  | 100       |
| <b>X сеп =</b>                  |                |                |       |                     |      |                    | <b>93</b> |
| <b>Аторвастатин</b>             |                |                |       |                     |      |                    |           |
| Вимірювання                     | S <sub>1</sub> | S <sub>0</sub> | a, мг | m <sub>0</sub> , мг | P, % | W <sub>0</sub> , % | X, %      |
| 1                               | 461,052        | 479,064        | 10,0  | 10,1                | 95,1 | 0                  | 80        |
| 2                               | 449,801        | 479,064        | 10,0  | 10,1                | 95,1 | 0                  | 78        |
| 3                               | 468,806        | 479,064        | 10,0  | 10,1                | 95,1 | 0                  | 82        |
| 4                               | 486,166        | 479,064        | 10,0  | 10,1                | 95,1 | 0                  | 85        |
| 5                               | 492,243        | 479,064        | 10,0  | 10,1                | 95,1 | 0                  | 86        |
| 6                               | 474,033        | 479,064        | 10,0  | 10,1                | 95,1 | 0                  | 83        |
| <b>X сеп =</b>                  |                |                |       |                     |      |                    | <b>82</b> |

| <b>Ацетилсаліцилова кислота</b> |                |                    |                    |   |                              |                              |        |                    |                       |                       |                               |
|---------------------------------|----------------|--------------------|--------------------|---|------------------------------|------------------------------|--------|--------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|
| Вимірювання                     | S <sub>1</sub> | S <sub>0</sub> (1) | S <sub>0</sub> (2) | n | m <sub>0</sub><br>(1),<br>мг | m <sub>0</sub><br>(2),<br>мг | P, %   | W <sub>0</sub> , % | X <sub>1</sub> ,<br>% | X <sub>2</sub> ,<br>% | X <sub>1</sub><br>(сер),<br>% |
| 1                               | 7361,320       | 7238,966           | 7533,188           | 5 | 74,8                         | 78,2                         | 100,00 | 0                  | 76,1                  | 76,4                  | 76,2                          |
| 2                               | 7198,260       | 7238,966           | 7533,188           | 5 | 74,8                         | 78,2                         | 100,00 | 0                  | 74,4                  | 74,7                  | 74,6                          |
| <b>Xсер =</b>                   |                |                    |                    |   |                              |                              |        |                    |                       |                       | <b>75,4</b>                   |
| <b>Аторвастатин</b>             |                |                    |                    |   |                              |                              |        |                    |                       |                       |                               |
| Вимірювання                     | S <sub>1</sub> | S <sub>0</sub> (1) | S <sub>0</sub> (2) | n | m <sub>0</sub><br>(1),<br>мг | m <sub>0</sub><br>(2),<br>мг | P, %   | W <sub>0</sub> , % | X <sub>1</sub> ,<br>% | X <sub>2</sub> ,<br>% | X <sub>1</sub><br>(сер),<br>% |
| 1                               | 5818,862       | 5724,019           | 5798,955           | 5 | 10,1                         | 10,4                         | 95,1   | 0                  | 9,4                   | 9,6                   | 9,5                           |
| 2                               | 6014,214       | 5724,019           | 5798,955           | 5 | 10,1                         | 10,4                         | 95,1   | 0                  | 9,8                   | 9,9                   | 9,8                           |
| <b>Xсер =</b>                   |                |                    |                    |   |                              |                              |        |                    |                       |                       | <b>9,7</b>                    |

## Проект методів контролю якості на таблетки АСК з аторвастатином

## СПЕЦИФІКАЦІЯ

| Найменування показника                                                                                                                                                                                                   | Допустимі норми                                                                                                                                                                                                                          | Методи контролю                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Опис                                                                                                                                                                                                                     | Таблетки круглої форми, двоопуклі, білого або майже білого кольору. На поверхні таблеток допускається мармуровість                                                                                                                       | За п.1, візуальний                     |
| Ідентифікація:<br><i>АСК</i><br><i>Аторвастатин</i>                                                                                                                                                                      | На хроматографі випробуваного розчину, отриманого в умовах кількісного визначення, час утримання піків АСК і аторвастатину повинно співпадати з часом утримання відповідних піків АСК і аторвастатину на хроматографі розчину порівняння | п. 2,<br>ДФУ, 2.2.29                   |
| Середня маса                                                                                                                                                                                                             | Від 0,190 г до 0,210 г                                                                                                                                                                                                                   | п. 3,<br>ДФУ, 2.9.5                    |
| Однорідність дозованих одиниць                                                                                                                                                                                           | Має відповідати вимогам                                                                                                                                                                                                                  | п. 4,<br>ДФУ, 2.9.40,<br>2.2.29        |
| Розчинення                                                                                                                                                                                                               | Не менше 75 % (Q) через 30 хв                                                                                                                                                                                                            | п. 5,<br>ДФУ, 2.9.3,<br>2.2.29         |
| Супровідні домішки<br><i>Кислота саліцилова</i><br><i>Кислота ацетилсаліцилсаліцилова</i><br><i>Аторвастатину лактон</i><br><i>Будь-яка невідома домішка</i><br><i>Сума домішок (за виключенням кислоти саліцилової)</i> | Не більше 3 %<br>Не більше 0,2 %<br><br>Не більше 0,5 %<br>Не більше 0,2 %<br>Не більше 1 %                                                                                                                                              | п. 6,<br>ДФУ, 2.2.29                   |
| Кількісне визначення<br><i>АСК</i><br><i>Аторвастатин</i>                                                                                                                                                                | Від 71,25 мг до 78,75 мг в перерахунку на середню масу однієї таблетки.<br>Від 9,5 мг до 10,5 мг в перерахунку на середню масу однієї таблетки                                                                                           | п. 7,<br>ДФУ, 2.2.29                   |
| Мікробіологічна чистота                                                                                                                                                                                                  | Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) $10^3$ КУО/г; загальне число дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) $10^2$ КУО/г. Відсутність <i>Escherichia coli</i> 1г                                                                    | п. 8,<br>ДФУ, 2.6.12,<br>2.6.13, 5.1.4 |
| Упаковка                                                                                                                                                                                                                 | По 10 таблеток в блістері з ПВХ з паліамідом та фольги лакової друкованої. В картонні коробки з листками-вкладишами вкладають по 3 блістери. Пачки поміщають у групову тару                                                              |                                        |
| Маркування                                                                                                                                                                                                               | Згідно оригінал-макету упаковки                                                                                                                                                                                                          |                                        |
| Зберігання                                                                                                                                                                                                               | В оригінальній упаковці при температурі 25 °С                                                                                                                                                                                            |                                        |
| Термін придатності                                                                                                                                                                                                       | 2 роки                                                                                                                                                                                                                                   |                                        |



### Таблетки АСК з аторвастатином, 75 мг/10 мг, МКЯ

**1. Опис.** Таблетки круглої форми, двоопуклі, білого або майже білого кольору. На поверхні таблеток допускається мармуровість.

**2. Ідентифікація.** На хроматографі випробовуваного розчину, отриманого в умовах кількісного визначення, час утримання піків АСК і аторвастатину повинно співпадати з часом утримання відповідних піків АСК і аторвастатину на хроматографі розчину порівняння (ДФУ\*, 2.2.29).

**3. Середня маса.** Від 0,190 г до 0,210 г (ДФУ\*, 2.9.5).

**4. Однорідність дозованих одиниць.** Визначення проводять у відповідності з вимогами ДФУ\*, ЄФ\*, 2.9.40, методом рідинної хроматографії (ДФУ\*, ЄФ\*, 2.2.29, 2.2.46) методом прямого визначення.

Випробовуваний розчин. 1 таблетку поміщають у мірну колбу об'ємом 50 мл, додають 35 мл розчинника, струшують або витримують на ультразвуковій бані до розпадання таблетки, потім витримують на ультразвуковій бані протягом 15 хв, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки і перемішують. Фільтрують крізь фільтр типу NY з діаметром пор не більше 0,45 мм, відкидаючи перші 1-2 мл фільтрату.

Розчин порівняння. 4,0 мл розчину порівняння, приготованого в розділі «Кількісне визначення», доводять розчинником до об'єму 10,0 мл і перемішують.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором за умов, описаних у розділі «Кількісне визначення».

Хроматографують 5 мкл розчину порівняння.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються наступні умови для розчину порівняння:

- відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піків АСК або аторвастатину, має бути не більше 1 %;

- коефіцієнт симетрії піку, розрахований для піка АСК або аторвастатину, має бути не більше 1,5.

Хроматографують 5 мкл випробовуваного розчину.

Кількість АСК ( $X_1$ ) в одній таблетці, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X_1 = \frac{S_i \cdot m_{0i} \cdot 4 \cdot 50 \cdot P_0 \cdot (100 - W_0) \cdot 100}{S_0 \cdot 20 \cdot 10 \cdot a \cdot 100 \cdot 100},$$

де:  $S_i$  – середнє значення площ піка АСК, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

$S_{0i}$  – середнє значення площ піків АСК, обчислене з хроматограм розчину порівняння;

$m_0$  – маса наважки СЗ АСК, взята для приготування розчину порівняння, у міліграмах;

$P_0$  – вміст основної речовини в СЗ АСК, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

$W_0$  – вміст води в СЗ АСК, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

$a$  – номінальний вміст АСК в одній таблетці, в міліграмах.

Кількість аторвастатину ( $X_2$ ) в одній таблетці, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X_2 = \frac{S_i \cdot m_{0i} \cdot 4 \cdot 50 \cdot P_0 \cdot (100 - W_0) \cdot 100}{S_0 \cdot 20 \cdot 10 \cdot a \cdot 100 \cdot 100},$$

де:  $S_i$  – середнє значення площ піка аторвастатину, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

$S_{0i}$  – середнє значення площ піків аторвастатину, обчислене з хроматограм розчину порівняння;

$m_0$  – маса наважки СЗ аторвастатину, взята для приготування розчину порівняння, у міліграмах;

$P_0$  – вміст основної речовини в СЗ аторвастатину, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

$W_0$  – вміст води в СЗ аторвастатину, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

0,967 – коефіцієнт перерахунку аторвастатину кальцію на аторвастатин;

$a$  – номінальний вміст аторвастатину в одній таблетці, в міліграмах.

Розраховують приймальне число для аторвастатину. Вимоги тесту вважаються виконаними, якщо приймальне число менше або дорівнює 15. Якщо приймальне число більше 15 виконують випробування зазначені в ДФУ\*, ЄФ\*, 2.9.40.

**5. Розчинення.** Випробування проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ\*, 2.2.29) у відповідності з вимогами ДФУ\*, 2.9.3, використовуючи прилад із лопаттю.

Середовище розчинення – фосфатний буферний розчин рН 6,8, об'єм середовища розчинення – 900 мл, температура середовища розчинення –  $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ , швидкість обертання лопаті – 75 об/хв, час розчинення – 30 хв.

Випробовуваний розчин. В посудину приладу для розчинення поміщають 1 таблетку. Через 30 хв відбирають 10 мл розчину із центру посудини для розчинення і фільтрують крізь мембранний фільтр типу NY з діаметром пор 0,45 мкм, відкидаючи перші 1-2 мл фільтрату.

Розчин порівняння. 1,0 мл розчину порівняння, описаного у розділі «Кількісне визначення», поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, доводять фосфатним буферним розчином рН 6,8 до об'єму 50,0 мл і перемішують.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором за умов, описаних у розділі «Кількісне визначення».

Хроматографують 5 мкл розчину порівняння.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються наступні умови для розчину порівняння:

- відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піків АСК або аторвастатину, має бути не більше 1 %;

- коефіцієнт симетрії піку, розрахований для піків АСК або аторвастатину, має бути не більше 1,5.

Хроматографують 5 мкл випробовуваного розчину.

Кількість АСК ( $X_3$ ), що перейшла в розчин, у відсотках, розраховують за формулою:

$$X_3 = \frac{S_i \cdot m_{0i} \cdot 1 \cdot 900 \cdot P_0 \cdot (100 - W_0) \cdot 100}{S_{0i} \cdot 20 \cdot 50 \cdot a \cdot 100 \cdot 100},$$

де:  $S_i$  – середнє значення площ піка АСК, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

$S_{0i}$  – середнє значення площ піків АСК, обчислене з хроматограм розчину порівняння;

$m_0$  – маса наважки СЗ АСК, взята для приготування розчину порівняння, у міліграмах;

$P_0$  – вміст основної речовини в СЗ АСК, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

$W_0$  – вміст води в СЗ АСК, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

$a$  – номінальний вміст кислоти ацетилсаліцилової в одній таблетці, в міліграмах.

Кількість аторвастатину ( $X_4$ ), що перейшла в розчин, у відсотках, розраховують за формулою:

$$X_4 = \frac{S_i \cdot m_{0i} \cdot 1 \cdot 900 \cdot 0,967 \cdot P_0 \cdot (100 - W_0) \cdot 100}{S_{0i} \cdot 20 \cdot 50 \cdot a \cdot 100 \cdot 100},$$

де:  $S_i$  – середнє значення площ піка аторвастатину, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

$S_{0i}$  – середнє значення площ піків аторвастатину, обчислене з хроматограм розчину порівняння;

$m_0$  – маса наважки СЗ аторвастатину, взята для приготування розчину порівняння, у міліграмах;

$P_0$  – вміст основної речовини в СЗ аторвастатину, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

$W_0$  – вміст води в СЗ аторвастатину, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

0,967 – коефіцієнт перерахунку аторвастатину кальцію на аторвастатин;

$a$  – номінальний вміст аторвастатину в одній таблетці, в міліграмах.

Кількість АСК що перейшла у розчин за 30 хв, має бути не менше 75 % (Q) від вмісту АСК в одній таблетці (75 мг).

Кількість аторвастатину що перейшла у розчин за 30 хв, має бути не менше 75 % (Q) від вмісту аторвастатину в одній таблетці (10 мг).

**6. Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ\*, 2.2.29).

Розчинник. Описаний у розділі «Кількісне визначення».

Випробовуваний розчин. Випробовуваний розчин, приготований в розділі «Кількісне визначення».

Розчин порівняння (а). 1,0 мл випробовуваного розчину доводять розчинником до об'єму 100,0 мл і перемішують.

Розчин порівняння (б). 2,5 мг стандартного зразка аторвастатину лактону і 18,8 мг саліцилової кислоти поміщають у мірну колбу об'ємом 100 мл, додають 70 мл розчинника, витримують на ультразвуковій бані до розчинення, доводять тим самим розчинником до позначки і перемішують.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором за умов, описаних у розділі «Кількісне визначення».

Хроматографують розчинник, розчин порівняння (а), розчин порівняння (б), випробовуваний розчин. Час хроматографування 40 хв.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються наступні умови:

- відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піків ацетилсаліцилсаліцилової кислоти або саліцилової кислоти на хроматограмі розчину порівняння (а), має бути не більше 1 %;

- коефіцієнт симетрії піку, розрахований для піків ацетилсаліцилової кислоти або саліцилової кислоти на хроматограмі розчину порівняння (а), має бути не більше 1,5.

Відносний час утримування до піку ацетилсаліцилсаліцилової кислоти для піку ацетилсаліцилсаліцилової кислоти становить 1,9, для піку саліцилової кислоти становить 1,15.

Відносний час утримування до піку аторвастатину для аторвастатину лактону становить 1,7.

Вміст саліцилової кислоти в препараті ( $X_5$ ), в препараті, у відсотках, розраховують за формулою:

$$X_5 = \frac{S_i}{S_{0i}},$$

$S_i$  - середнє значення площ піків саліцилової кислоти, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

$S_{0i}$  – середнє значення площ піків саліцилової кислоти, обчислене з хроматограм розчину порівняння (б).

Вміст аторвастатину лактону в препараті ( $X_6$ ), в препараті, у відсотках, розраховують за формулою:

$$X_6 = \frac{S_i}{S_{0i}},$$

$S_i$  - середнє значення площ піків аторвастатину лактону, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

$S_{0i}$  – середнє значення площ піків аторвастатину, обчислене з хроматограм розчину порівняння (а).

Вміст ацетилсаліцилсаліцилової кислоти або будь-якої неспецифікованої домішки ( $X_7$ ) в препараті, у відсотках, розраховують за формулою:

$$X_7 = \frac{S_i}{S_{0i}},$$

$S_i$  - середнє значення площ піків ацетилсаліцилсаліцилової кислоти або будь-якої неспецифікованої домішки, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

$S_{0i}$  - середнє значення площ піків ацетилсаліцилової кислоти, обчислене з хроматограм розчину порівняння (а).

Суму домішок рахують як суму всіх домішок (за виключенням саліцилової кислоти).

Не враховують піки розчинника та піки менше 0,10 %.

Вміст домішок в препараті має бути:

- саліцилової кислоти – не більше 3 %;
- ацетилсаліцилсаліцилової кислоти – не більше 0,2 %;
- аторвастатину лактону – не більше не більше 0,5 %;
- будь-якої неспецифікованої домішки - не більше 0,2 %;
- суми домішок (за виключенням саліцилової кислоти) – не більше 1 %.

**7. Кількісне визначення.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ\*, 2.2.29).

Розчинник. Вода Р – ацетонітрил Р (40:60).

Випробовуваний розчин. 5 таблеток поміщають у мірну колбу об'ємом 100 мл, додають 70 мл розчинника, струшують або витримують на ультразвуковій бані до розпадання таблеток, потім витримують на ультразвуковій бані протягом 15 хв, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки і перемішують. Фільтрують крізь мембранний фільтр типу NY з діаметром пор не більше 0,45 мм, відкидаючи перші 1-2 мл фільтрату.

Розчин порівняння. 75,0 мг стандартного зразка АСК і 10,0 мг СЗ аторвастатину кальцію поміщають у мірну колбу об'ємом 20 мл, додають 10 мл розчинника, витримують на ультразвуковій бані до розчинення, доводять тим самим розчинником до позначки і перемішують.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором за таких умов:

- колонка Luna C18 розміром 4,6 x 150 мм, з розміром часток 5 мкм або аналогічна, для якої виконуються умови придатності хроматографічної системи;

- рухома фаза: 0,1 % розчин оцтової кислоти - ацетонітрил Р (50:50);

- швидкість рухомої фази: 1,0 мл/хв;

- температура колонки: 30 °С;

- температура автосамплера: 20 °С;

- детектування за довжини хвилі: 246 нм.

Хроматографують 5 мкл розчину порівняння.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються наступні умови для розчину порівняння:

- відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піків АСК або аторвастатину, має бути не більше 1 %;

- коефіцієнт симетрії піку, розрахований для піків АСК або аторвастатину, має бути не більше 1,5.

Хроматографують 5 мкл випробовуваного розчину.

Вміст АСК ( $X_8$ ) в одній таблетці, в міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X_8 = \frac{S_i \cdot m_{0i} \cdot 100 \cdot P_0 \cdot (100 - W_0)}{S_{0i} \cdot 20 \cdot n \cdot 100 \cdot 100},$$

де:  $S_i$  - середнє значення площ піків АСК, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

$S_{0i}$  - середнє значення площ піків АСК, обчислене з хроматограм розчину порівняння;

$m_{0i}$  - маса наважки СЗ АСК, взята для приготування розчину порівняння, в міліграмах;

$P_0$  – вміст основної речовини у СЗ АСК, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

$W_0$  – вміст води в СЗ АСК, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

$n$  – кількість таблеток, взятих для приготування випробовуваного розчину.

Вміст аторвастатину ( $X_9$ ) в одній таблетці, в міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X_9 = \frac{S_i \cdot m_{0i} \cdot 100 \cdot P_0 \cdot (100 - W_0)}{S_{0i} \cdot 20 \cdot n \cdot 100 \cdot 100},$$

де:  $S_i$  – середнє значення площ піків аторвастатину, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

$S_{0i}$  – середнє значення площ піків аторвастатину, обчислене з хроматограм розчину порівняння;

$m_{0i}$  – маса наважки СЗ аторвастатину, взята для приготування розчину порівняння, в міліграмах;

$P_0$  – вміст основної речовини у СЗ аторвастатину, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

$W_0$  – вміст води в СЗ аторвастатину, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

$n$  – кількість таблеток, взятих для приготування випробовуваного розчину.

Вміст АСК має бути від 71,25 мг до 78,75 мг в одній таблетці.

Вміст аторвастатину має бути від 9,5 мг до 10,5 мг в одній таблетці.

**8. Мікробіологічна чистота.** Випробування проводять згідно вимог ДФУ, видання 2 (1), п. 2.6.12, С. 251-258, п. 2.6.13, С. 258-269, п. 5.1.4, С. 775 – 776. Критерій прийнятності: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС)  $10^3$  КУО/г; загальне число дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС)  $10^2$  КУО/г. Відсутність *Escherichia coli* 1 г.

## Валідація аналітичних методик для АСК з аторвастатином, таблетки 75 мг/10 мг

## Кількісне визначення та Однорідність дозованих одиниць

| Параметр валідації           | Критерій прийнятності                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Результати                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Специфічність</b>         | Відсутність статистично значущої інтерференції реєструємих піків АСК та аторвастатину, із піками компонентів плацебо ГЛЗ, розчинника та рухомої фази.                                                                                                                                                                       | Показана відсутність статистично значущої інтерференції піків АСК та аторвастатину, із піками компонентів плацебо ГЛЗ, розчинника та рухомої фази.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Діапазон застосування</b> | 80 – 120 % від номінальної концентрації АСК у розчині порівняння (3,75 мг/мл).<br>80 – 120 % від номінальної концентрації аторвастатину у розчині порівняння (0,5 мг/мл).                                                                                                                                                   | Досліджено в межах: 80–120 % від номінальної концентрації АСК та аторвастатину у розчині порівняння на лінійність, точність та правильність                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Лінійність</b>            | Має бути підтверджена статистично методом найменших квадратів в діапазоні застосування по АФІ:<br>1) Кількісне визначення (9 точок):<br>$R \geq 0,99810$ ;<br>$ A  \leq 2,6 \%$ ;<br>$SR/B \leq 0,84 \%$ ;<br><br>2) Однорідність дозування (11 точок):<br>$R \geq 0,99593$ ;<br>$ A  \leq 3,1 \%$ ;<br>$SR/B \leq 1,64 \%$ | Підтверджена статистично в діапазоні застосування:<br><br>1) Кількісне визначення (9 точок):<br>1.1) АСК:<br>$R = 0,99915$ ;<br>$ A  = 0,3 \%$ ;<br>$SR/B = 0,37 \%$ ;<br>1.2) Аторвастатин:<br>$R = 0,99923$ ;<br>$ A  = 0,4 \%$ ;<br>$SR/B = 0,55 \%$ ;<br><br>2) Однорідність дозування (11 точок):<br>2.1) АСК:<br>$R = 0,99825$ ;<br>$ A  = 0,9 \%$ ;<br>$SR/B = 0,38 \%$ ;<br>2.2) Аторвастатин:<br>$R = 0,99918$ ;<br>$ A  = 0,5 \%$ ;<br>$SR/B = 0,26 \%$ ; |
| <b>Збіжність</b>             | Значення відносного довірчого інтервалу для збіжності результатів по АСК та аторвастатину:<br>1) Кількісне визначення:<br>$\Delta As \% \leq \Delta_{\text{крит}} = 1,60 \%$ ;<br><br>2) Однорідність дозування:<br>$\Delta As \% \leq \Delta_{\text{крит}} = 3,00 \%$                                                      | Знайдене значення відносного довірчого інтервалу для збіжності результатів:<br>1) Кількісне визначення:<br>1.1) АСК: $\Delta As = 0,56 \%$ ;<br>1.2) Аторвастатин: $\Delta As = 0,98 \%$ ;<br><br>2) Однорідність дозування:<br>2.1) АСК: $\Delta As = 0,63 \%$ ;<br>2.2) Аторвастатин: $\Delta As = 1,98 \%$                                                                                                                                                       |

|                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Правильність</b>                                               | <p>Повинен виконуватись критерій незначущості систематичної похибки:</p> <p>1) Кількісне визначення:<br/> <math>\delta \leq \max \delta = 0,51 \%</math>;</p> <p>2) Однорідність дозування:<br/> <math>\delta \leq \max \delta = 0,96 \%</math></p>                                                                                                                                      | <p>Виконується критерій незначущості систематичної похибки:</p> <p>1) Кількісне визначення:<br/> 1.1) АСК: <math>\delta AS = 0,45</math>;<br/> 1.2) Аторвастатин: <math>\delta AS = 0,39</math>;</p> <p>2) Однорідність дозування:<br/> 2.1) АСК: <math>\delta AS = 0,64</math>;<br/> 2.2) Аторвастатин: <math>\delta AS = 0,66</math>;</p>                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Максимальна прогнозована невизначеність результату аналізу</b> | <p>Максимальна прогнозована невизначеність результату аналізу не повинна перевищувати максимально допустиму відносну невизначеність, тобто повинно виконуватись співвідношення:</p> <p>1) Кількісне визначення:<br/> <math>\Delta As = 1,60 \%</math> для допусків<br/> <math>V_{методика} = \pm 5\%</math>;</p> <p>2) Однорідність дозування:<br/> <math>\Delta As = 3,00 \%</math></p> | <p>Виконується співвідношення по АСК, аторвастатину:</p> <p>1) Кількісне визначення (n=5):<br/> 1.1) АСК: <math>\Delta As = 1,31 \%</math>;<br/> 1.2) Аторвастатин: <math>\Delta As = 1,49 \%</math>;</p> <p>2) Однорідність дозування (n=3):<br/> 2.1) АСК: <math>\Delta As = 2,59 \%</math>;<br/> 2.2) Аторвастатин: <math>\Delta As = 2,85 \%</math>;</p> <p>Максимальна прогнозована невизначеність результату аналізу знаходиться в допустимих межах і можна очікувати, що в інших лабораторіях дана методика буде відтворюватися з необхідною точністю</p> |
| <b>Висновок:</b>                                                  | <b>Всі валідаційні критерії витримані</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Результати дослідження стабільності АСК з аторвастатином, таблетки 75 мг/10 мг  
Довгострокові (25 °C ± 2 °C / 60 % ± 5 % RH)

| Випробування                                             | Допустима норма                                                                                                    | Контрольна точка |            |            |            |            |            |            |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                                                          |                                                                                                                    | початкова        | 3 місяці   | 6 місяців  | 9 місяців  | 12 місяців | 18 місяців | 24 місяці  |
| Опис                                                     | Таблетки круглої форми, двоопуклі, білого або майже білого кольору. На поверхні таблеток допускається мармуровість | Відповідає       | Відповідає | Відповідає | Відповідає | Відповідає | Відповідає | Відповідає |
| Середня маса                                             | Від 0,190 г до 0,210 г                                                                                             | 0,202            | 0,199      | 0,199      | 0,200      | 0,197      | 0,199      | 0,198      |
| Кількісне визначення:<br><i>АСК</i>                      | Від 71,25 мг до 78,75 мг                                                                                           | 75,4             | 76,2       | 75,1       | 74,8       | 74,5       | 74,2       | 73,1       |
| <i>Аторвастатин</i>                                      | Від 9,5 мг до 10,5 мг                                                                                              | 9,7              | 9,7        | 9,8        | 9,7        | 9,7        | 9,8        | 9,6        |
| Розчинення<br><i>АСК</i>                                 | Не менше 75%                                                                                                       | 93 %             | 92 %       | 92 %       | 93 %       | 91 %       | 90 %       | 90 %       |
| <i>Аторвастатин</i>                                      | Не менше 75%                                                                                                       | 82 %             | 84 %       | 85 %       | 83 %       | 82 %       | 85 %       | 82 %       |
| Супровідні домішки<br><i>Саліцилова кислота</i>          | Не більше 3 %                                                                                                      | 0,3 %            | 0,5 %      | 0,8 %      | 1,2 %      | 1,3 %      | 1,8 %      | 2,2 %      |
| <i>Ацетилсаліцилсаліцилова кислота</i>                   | Не більше 0,2 %                                                                                                    | 0,1%             | 0,1%       | 0,12%      | 0,13%      | 0,15%      | 0,18%      | 0,2 %      |
| <i>Аторвастатину лактон</i>                              | Не більше 0,5 %                                                                                                    | 0,1%             | 0,1%       | 0,12%      | 0,15%      | 0,21%      | 0,25%      | 0,32 %     |
| <i>Будь-яка неспецифікована домішка</i>                  | Не більше 0,2 %                                                                                                    | 0,05 %           | 0,08 %     | 0,08 %     | 0,09 %     | 0,11 %     | 0,15 %     | 0,2 %      |
| <i>Сума домішок (за виключенням саліцилової кислоти)</i> | Не більше 1 %                                                                                                      | 0,25 %           | 0,28 %     | 0,39 %     | 0,42 %     | 0,53 %     | 0,67 %     | 0,8 %      |



## Проміжні (30 °C ± 2 °C / 65 % ± 5 % RH)

| Випробування                                                                                                                                                                                 | Допустима норма                                                                                                    | Контрольна точка                                    |                                                       |                                                       |                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                    | початкова                                           | 6 місяців                                             | 9 місяців                                             | 12 місяців                                        |
| Опис                                                                                                                                                                                         | Таблетки круглої форми, двоопуклі, білого або майже білого кольору. На поверхні таблеток допускається мармуровість | Відповідає                                          | Відповідає                                            | Відповідає                                            | Відповідає                                        |
| Середня маса                                                                                                                                                                                 | Від 0,190 г до 0,210 г                                                                                             | 0,202 г                                             | 0,200 г                                               | 0,198 г                                               | 0,195 г                                           |
| Кількісне визначення: АСК<br>Аторвастатин                                                                                                                                                    | Від 71,25 мг до 78,75 мг<br>Від 9,5 мг до 10,5 мг                                                                  | 75,4<br>9,7                                         | 74,5<br>9,7                                           | 74,0<br>9,6                                           | 72,3<br>9,6                                       |
| Розчинення<br>АСК<br>Аторвастатин                                                                                                                                                            | Не менше 75%<br>Не менше 75%                                                                                       | 93 %<br>82 %                                        | 92 %<br>81 %                                          | 90 %<br>83 %                                          | 87 %<br>80 %                                      |
| Супровідні домішки<br>Саліцилова кислота<br>Ацетилсаліцилсаліцилова кислота<br>Аторвастатину лактон<br>Будь-яка неспецифікована домішка<br>Сума домішок (за виключенням саліцилової кислоти) | Не більше 3 %<br><br>Не більше 0,2 %<br>Не більше 0,5 %<br><br>Не більше 0,2 %<br>Не більше 1 %                    | 0,3 %<br><br>0,1 %<br>0,1 %<br><br>0,05 %<br>0,25 % | 0,3 %<br><br>0,12 %<br>0,18 %<br><br>0,10 %<br>0,45 % | 0,3 %<br><br>0,15 %<br>0,22 %<br><br>0,12 %<br>0,55 % | 3 %<br><br>0,2 %<br>0,35 %<br><br>0,2 %<br>0,83 % |

## Прискорені (40 °C ± 2 °C / 75 % ± 5 % RH)

| Випробування                                                                                                                                                                                 | Допустима норма                                                                                                    | Контрольна точка                            |                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                    | початкова                                   | 3 місяці                              |
| Опис                                                                                                                                                                                         | Таблетки круглої форми, двоопуклі, білого або майже білого кольору. На поверхні таблеток допускається мармуровість | Відповідає                                  | Відповідає                            |
| Середня маса                                                                                                                                                                                 | Від 0,190 г до 0,210 г                                                                                             | 0,202 г                                     | 0,169                                 |
| Кількісне визначення:<br>АСК<br>Аторвастатин                                                                                                                                                 | Від 71,25 мг до 78,75 мг<br>Від 9,5 мг до 10,5 мг                                                                  | 75,4<br>9,7                                 | 69,2<br>9,5                           |
| Розчинення<br>АСК<br>Аторвастатин                                                                                                                                                            | Не менше 75%<br>Не менше 75%                                                                                       | 93 %<br>82 %                                | 79 %<br>75 %                          |
| Супровідні домішки<br>Саліцилова кислота<br>Ацетилсаліцилсаліцилова кислота<br>Аторвастатину лактон<br>Будь-яка неспецифікована домішка<br>Сума домішок (за виключенням саліцилової кислоти) | Не більше 3 %<br>Не більше 0,2 %<br>Не більше 0,5 %<br>Не більше 0,2 %<br>Не більше 1 %                            | 0,3 %<br>0,1 %<br>0,1 %<br>0,05 %<br>0,25 % | 5 %<br>0,2 %<br>2 %<br>0,5 %<br>2,7 % |

Проект методів контролю якості шипучих таблеток АСК, парацетамолу і  
аскорбінової кислоти

**СПЕЦИФІКАЦІЯ**

Нормативна документація

\*ДФУ (Державна Фармакопея України),

\*ЄФ (Європейська Фармакопея)

| Назва показника                                                                                                 | Допустимі межі                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                             | Методи контролю                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                                                                                 | На момент випуску                                                                                                                                                                                                                                                | Протягом терміну придатності                                                |                                              |
| <b><u>Опис</u></b>                                                                                              | Таблетки з плоскою поверхнею з рискою і фаскою, білого або майже білого кольору з слабким лимонним запахом                                                                                                                                                       |                                                                             | За п. 1, візуально                           |
| <b><u>Ідентифікація</u></b><br>Аскорбінова кислота                                                              | На хроматограмі випробовуваного розчину, отриманій в розділі «Кількісне визначення», час утримування піка аскорбінової кислоти має співпадати з часами утримування піка аскорбінової кислоти на хроматограмі розчину порівняння з точністю $\pm 2\%$ .           |                                                                             | За п. 2.1,<br>ДФУ*, ЄФ*, 2.2.29              |
| АСК                                                                                                             | На хроматограмі випробовуваного розчину, отриманій в розділі «Кількісне визначення», час утримування піка ацетилсаліцилової кислоти має співпадати з часами утримування піка ацетилсаліцилової кислоти на хроматограмі розчину порівняння з точністю $\pm 2\%$ . |                                                                             | За п. 2.2,<br>ДФУ*, ЄФ*, 2.2.29              |
| Парацетамол                                                                                                     | На хроматограмі випробовуваного розчину, отриманій в розділі «Кількісне визначення», час утримування піка парацетамолу має співпадати з часами утримування піка парацетамолу на хроматограмі розчину порівняння з точністю $\pm 2\%$ .                           |                                                                             | За п. 2.3,<br>ДФУ*, ЄФ*, 2.2.29              |
| <b><u>Середня маса</u></b>                                                                                      | Від 1,425 г до 1,575 г ( $1,500 \text{ г} \pm 5\%$ )                                                                                                                                                                                                             |                                                                             | За п. 3, ДФУ*, ЄФ*, 2.9.5                    |
| <b><u>Супровідні домішки</u></b><br>Саліцилова кислота<br>4-амінофенол<br>будь-яка інша домішка<br>сума домішок | Не більше 0,5 %,<br>Не більше 0,1 %,<br>Не більше 0,2 %,<br>Не більше 1,5 %                                                                                                                                                                                      | Не більше 1,0 %,<br>Не більше 0,1 %,<br>Не більше 0,2 %,<br>Не більше 2,0 % | За п. 4,<br>ДФУ*, ЄФ*, 2.2.29                |
| <b><u>Розпадання</u></b>                                                                                        | Має витримувати вимоги                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                             | За п. 5, ДФУ*, ЄФ*, розділ «Таблетки шипучі» |
| <b><u>Однорідність дозованих одиниць</u></b>                                                                    | Має витримувати вимоги                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                             | За п. 6, ДФУ*, ЄФ*, 2.9.40                   |

|                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                  |                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b><u>Кількісне визначення</u></b><br>Аскорбінова кислота<br><br>АСК<br><br>Парацетамол | Від 285,0 мг до 315,0 мг в перерахуванні на середню масу однієї таблетки<br>Від 285,0 мг до 315,0 мг в перерахуванні на середню масу однієї таблетки<br>Від 190,0 мг до 210,0 мг в перерахуванні на середню масу однієї таблетки | За п. 7, ДФУ*, ЄФ*,<br>2.2.29, 2.2.46        |
| <b><u>Мікробіологічна чистота</u></b>                                                   | Критерій прийнятності:<br>- загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) 103 КУО/г;<br>- загальне число дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) 102 КУО/г.<br>Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 1 г                          | За п. 8, ДФУ*, ЄФ*,<br>2.6.12, 2.6.13, 5.1.4 |

\* - діюче видання

## МЕТОДИ КОНТРОЛЮ

**1. Опис.** Таблетки з плоскою поверхнею з рискою і фаскою, білого або майже білого кольору з слабким лимонним запахом.

**2. Ідентифікація. 2.1.** На хроматограмі випробовуваного розчину, отриманій в розділі «Кількісне визначення. Аскорбінова кислота.», час утримування піка аскорбінової кислоти має співпадати з часами утримування піка аскорбінової кислоти на хроматограмі розчину порівняння з точністю  $\pm 2\%$ .

**2.2.** На хроматограмі випробовуваного розчину, отриманій в розділі «Кількісне визначення. Ацетилсаліцилова кислота, парацетамол», час утримування піка ацетилсаліцилової кислоти має співпадати з часами утримування піка ацетилсаліцилової кислоти на хроматограмі розчину порівняння з точністю  $\pm 2\%$ .

**2.3.** На хроматограмі випробовуваного розчину, отриманій в розділі «Кількісне визначення. Ацетилсаліцилова кислота, парацетамол», час утримування піка парацетамолу має співпадати з часами утримування піка парацетамолу на хроматограмі розчину порівняння з точністю  $\pm 2\%$ .

**3. Середня маса (ДФУ\*, ЄФ\*, 2.9.5).** Від 1,425 г до 1,575 г ( $1,500 \text{ г} \pm 5\%$ ).

**4. Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ\*, ЄФ\*, 2.2.29, 2.2.46). Розчини готують безпосередньо перед використанням.

**Розчинник.** Суміш води Р та ацетонітрилу Р (80:20 об/об).

**Буферний розчин рН 3,0.** 1,0 г калію дигідрофосфату Р та 1,0 г натрію октансульфонату моногідрату Р розчиняють в 900 мл води Р та доводять рН розчину до 3,0 за допомогою фосфорної кислоти Р та доводять об'єм розчину водою Р до 1000,0 мл.

**Випробовуваний розчин.** До 1500,0 мг порошку 20 розтертих таблеток додають 10 мл ацетонітрилу Р, перемішують протягом 5-10 хв, додають 10 мл води Р, перемішують 5-10 хв, піддають зразок ультразвуковій бані 5-10 хв, доводять об'єм розчину водою Р до 50,0 мл, перемішують та фільтрують крізь PTFE фільтр з розміром пор 0,45 мкм, відкидаючи перші 2 мл фільтрату.

**Розчин порівняння.** 30,0 мг СЗ ацетилсаліцилової кислоти, 30,0 мг СЗ саліцилової кислоти, 10,0 мг 4-амінофенолу поміщають в мірну колбу на 50 мл, додають 10 мл ацетонітрилу Р, перемішують 5-10 хв, додають 30 мл води Р, перемішують до повного розчинення СЗ (близько 5-10 хв) та доводять водою Р до 50,0 мл. 2,0 мл одержаного розчину доводять розчинником до 100,0 мл.

Розчин порівняння та випробовуваний розчин хроматографують негайно після приготування.

**Колонка:**

- Mediterranea SEA18 розміром 4,6 x 250 мм, з розміром часток 5 мкм або аналогічна, для якої виконуються вимоги тесту придатності хроматографічної системи;

- температура термостату колонки: 35 °С;

**Рухома фаза:**

- Буферний розчин рН 3,0 – ацетонітрил Р (80:20 об/об) (термін придатності – 1 місяць);
- швидкість рухомої фази: 1,0 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 225 нм;
- об'єм інжекції: 10 мкл;
- час хроматографування: 20 хв.

Хроматографують розчинник, розчини порівняння і випробовуваний розчин.

Приблизні часи утримування піків: 4-амінофенолу – 7 хв, саліцилової кислоти – 15 хв, ацетилсаліцилової кислоти – 17 хв.

*Придатність хроматографічної системи:*

- Коефіцієнт розділення: не менше 2,0 для піків саліцилової кислоти та ацетилсаліцилової кислоти, отриманих на хроматограмі розчину порівняння.
- Число теоретичних тарілок, розраховане за піком 4-амінофенолу на хроматограмі розчину порівняння становить не менше 2500.

*Нормування на момент випуску:*

*Саліцилова кислота:* на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка саліцилової кислоти не має перевищувати 2,5 площ піка саліцилової кислоти на хроматограмі розчину порівняння (не більше 0,5 %);

*4-амінофенол:* на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка 4-амінофенолу не має перевищувати площу піка 4-амінофенолу на хроматограмі розчину порівняння (не більше 0,1 %);

*Нормування на кінець терміну придатності:*

*Саліцилова кислота:* на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка саліцилової кислоти не має перевищувати 5 площ піка саліцилової кислоти на хроматограмі розчину порівняння (не більше 1,0 %);

*4-амінофенол:* на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка 4-амінофенолу не має перевищувати площу піка 4-амінофенолу на хроматограмі розчину порівняння (не більше 0,1 %);

**5. Розпадання.** Визначення проводять відповідно до вимог ДФУ\*, ЄФ\*, розділ «Таблетки шипучі».

Одну таблетку поміщають у склянку, яка містить 200 мл води Р при температурі від 15 °С до 25 °С; виділяються численні бульбашки газу. Таблетка вважається такою, що розпалася, якщо після припинення виділення газу навколо таблетки або її фрагментів або розчинилася, або диспергувалася у воді без агломератів часток. Повторюють процедуру на п'яти інших таблетках.

Випробування вважають витриманим, якщо кожна з шести таблеток розпалася вищезазначеним способом протягом 5 хв.

**6. Однорідність дозованих одиниць.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ\*, ЄФ\* 2.2.29, 2.2.46) відповідно до вимог ДФУ\*, ЄФ\* 2.9.40 методом прямого визначення.

Випробовуваний розчин. 1 таблетку поміщають у мірну колбу місткістю 100,0 мл, додають 20 мл ацетонітрилу Р, перемішують 5-10 хв, додають 20 мл води Р, перемішують 5-10 хв та доводять об'єм колби водою Р до 100,0 мл (допускається наявність бульбашок над позначкою мірної колби). Розчин фільтрують крізь РТФЕ мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм. 2,0 мл одержаного розчину доводять розчинником до об'єму 20,0 мл.

Хроматографують розчини порівняння, приготовані в розділах «Кількісне визначення. Ацетилсаліцилова кислота, парацетамол» та «Кількісне визначення. Аскорбінова кислота» і випробовуваний розчин в умовах, описаних в розділах «Кількісне визначення. Ацетилсаліцилова кислота, парацетамол» та «Кількісне визначення. Аскорбінова кислота». Вміст ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу, та аскорбінової кислоти ( $X_1$ ) в одній таблетці, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X_1 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 20 \cdot P \cdot (100 - W_0) \cdot 100}{S_0 \cdot 100 \cdot a \cdot 2 \cdot 100 \cdot 100}$$

де:  $S_1$  – середнє значення площ піків ацетилсаліцилової кислоти, або парацетамолу, або аскорбінової кислоти розраховане із хроматограм випробовуваного розчину;

$S_0$  – середнє значення площ піків ацетилсаліцилової кислоти, або парацетамолу, або аскорбінової кислоти розраховане із хроматограм розчину порівняння;

$m_0$  – маса наважки СЗ ацетилсаліцилової кислоти, або СЗ парацетамолу, або СЗ аскорбінової кислоти, взятого для приготування розчину порівняння, у міліграмах;

$a$  – номінальний вміст аскорбінової кислоти (300 мг) або саліцилової кислоти (300 мг) або парацетамолу (200 мг) у таблетці, в міліграмах;

$W$  – втрата в масі при висушуванні або вміст води у відповідному СЗ, взятого для приготування розчину порівняння, у відсотках;

$P$  – вміст основної речовини у відповідному СЗ, взятого для приготування розчину порівняння, у відсотках;

Вимоги тесту вважаються виконаними, якщо приймальне число менше або дорівнює 15. Якщо приймальне число більше 15, виконують випробовування, зазначені в ДФУ\*, ЄФ\*, 2.9.40.

**7.1. Кількісне визначення. Ацетилсаліцилова кислота, парацетамол.** Визначення проводять методом високоефективної рідинної хроматографії (ЄФ\*, ДФУ\*, 2.2.29, 2.2.46).

Розчинник. Суміш води Р та ацетонітрилу Р (80:20 об/об).

Випробовуваний розчин. 1500,0 мг порошку 20 розтертих таблеток поміщають у колбу місткістю 100,0 мл, додають 20 мл ацетонітрилу Р, перемішують 5-10 хв, додають 20 мл води Р, перемішують 5-10 хв та доводять об'єм колби водою Р до 100,0 мл (допускається наявність бульбашок над позначкою мірної колби). Розчин фільтрують крізь РТФЕ мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм. 2,0 мл одержаного розчину доводять розчинником до об'єму 20,0 мл.

Розчин порівняння. 30,0 мг СЗ ацетилсаліцилової кислоти, та 20,0 мг СЗ парацетамолу поміщають в мірну колбу на 100 мл, додають 20 мл ацетонітрилу Р, перемішують 5-10 хв, додають 20 мл води Р, перемішують 5-10 хв та доводять об'єм колби водою Р до 100,0 мл.

Приготовані розчини придатні до використання протягом 2 годин.

Хроматографування проводять в умовах «Супровідні домішки».

Хроматографують розчини порівняння і випробовуваний розчин.

*Приблизні часи утримування піків:* ацетилсаліцилової кислоти – 5 хв, парацетамолу – 15 хв.

*Придатність хроматографічної системи:*

- Число теоретичних тарілок, розраховане за піками парацетамолу та ацетилсаліцилової кислоти на хроматограмі розчину порівняння становить не менше 2500;

- Фактор симетрії, розрахований для піків парацетамолу та ацетилсаліцилової кислоти на хроматограмі розчину порівняння становить від 0,8 до 1,8;

- Відносне стандартне відхилення, розраховане для піків парацетамолу та ацетилсаліцилової кислоти на хроматограмі розчину порівняння становить не більше 1,0 % (для трьох паралельних хроматограм).

Вміст ацетилсаліцилової кислоти або парацетамолу ( $X_2$ ) в одній таблетці, в міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X_2 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 20 \cdot P \cdot (100 - W_0) \cdot b}{S_0 \cdot 100 \cdot m_1 \cdot 2 \cdot 100 \cdot 100}$$

де:  $S_1$  – середнє значення площ піків парацетамолу або ацетилсаліцилової кислоти розраховане із хроматограм випробовуваного розчину;

$S_0$  – середнє значення площ піків парацетамолу або ацетилсаліцилової кислоти розраховане із хроматограм розчину порівняння;

$m_0$  – маса наважки СЗ парацетамолу або ацетилсаліцилової кислоти, взятого для приготування розчину порівняння, у міліграмах;

$m_1$  – маса наважки порошку 20 розтертих таблеток, взятого для приготування випробовуваного розчину, у міліграмах;

$P$  – вміст основної речовини у відповідному СЗ, взятого для приготування розчину порівняння, у відсотках;

$W_0$  – втрата в масі при висушуванні або вміст води у відповідному СЗ, взятого для приготування розчину порівняння, у відсотках;

$b$  – середня маса таблетки, у міліграмах.

Вміст ацетилсаліцилової кислоти має бути від 285,0 мг до 315,0 мг в перерахунку на середню масу таблетки (від 95 % до 105 %).

Вміст парацетамолу має бути від 190,0 мг до 210,0 мг в перерахунку на середню масу таблетки (від 95 % до 105 %).

**7.2 Кількісне визначення. Аскорбінова кислота.** Визначення проводять методом високоефективної рідинної хроматографії (ЄФ\*, ДФУ\*, 2.2.29, 2.2.46).

Розчинник. Суміш води Р та ацетонітрилу Р (80:20 об/об).

Випробовуваний розчин. 1500,0 мг порошку 20 розтертих таблеток поміщають у колбу місткістю 100,0 мл, додають 20 мл ацетонітрилу Р, перемішують 5-10 хв, додають 20 мл води Р, перемішують 5-10 хв та доводять об'єм колби водою Р до 100,0 мл (допускається наявність бульбашок над позначкою мірної колби). Розчин фільтрують крізь РТФЕ мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм. 2,0 мл одержаного розчину доводять розчинником до об'єму 20,0 мл.

Розчин порівняння. 30,0 мг СЗ аскорбінової кислоти, поміщають в мірну колбу на 100 мл, додають 80 мл розчинника, перемішують до повного розчинення та доводять об'єм колби розчинником до 100,0 мл.

Фосфатний буферний розчин. 6,8 г калію дигідрофосфату Р розчиняють в 175 мл, фільтрують крізь нейлоновий мембранний фільтр з розміром пор не більше 0,45 мкм, доводять об'єм водою Р до 1000 мл.

*Колонка:*

- Sphere Clone NH2 розміром 4,6 x 250 мм, з розміром часток 5 мкм або аналогічна, для якої виконуються вимоги тесту придатності хроматографічної системи;
- температура термостату колонки: 45 °С;

*Рухома фаза:*

Фосфатний буферний розчин – ацетонітрил Р (35:65 об/об) (термін придатності – 1 місяць);

- швидкість рухомої фази: 1,0 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 210 нм;
- об'єм інжекції: 10 мкл.

Хроматографують розчини порівняння і випробовуваний розчин.

*Приблизний час утримування піка:* аскорбінової кислоти – 7 хв.

*Придатність хроматографічної системи:*

- Число теоретичних тарілок, розраховане за піком аскорбінової кислоти на хроматограмі розчину порівняння становить не менше 2500;
- Фактор симетрії, розрахований для піка аскорбінової кислоти на хроматограмі розчину порівняння становить від 0,8 до 1,9;
- Відносне стандартне відхилення, розраховане для піків аскорбінової кислоти на хроматограмі розчину порівняння становить не більше 1,0 % (для трьох паралельних хроматограм).

Вміст аскорбінової кислоти ( $X_3$ ) в одній таблетці, в міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X_3 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 20 \cdot P \cdot (100 - W_0) \cdot b}{S_0 \cdot 100 \cdot m_i \cdot 2 \cdot 100 \cdot 100}$$

де:  $S_1$  – середнє значення площ піків аскорбінової кислоти розраховане із хроматограм випробовуваного розчину;

$S_0$  – середнє значення площ піків аскорбінової кислоти розраховане із хроматограм розчину порівняння;

$m_0$  – маса наважки СЗ аскорбінової кислоти, взятого для приготування розчину порівняння, у міліграмах;

$m_i$  – маса наважки порошку 20 розтертих таблеток, взятого для приготування випробовуваного розчину, у міліграмах;

$P$  – вміст основної речовини у СЗ аскорбінової кислоти, взятого для приготування розчину порівняння, у відсотках;

$W_0$  – втрата в масі при висушуванні СЗ, взятого для приготування розчину порівняння, у відсотках;

b – середня маса таблетки, у міліграмах.

Вміст аскорбінової кислоти має бути від 285,0 мг до 315,0 мг в перерахунку на середню масу таблетки (від 95 % до 105 %).

**8. Мікробіологічна чистота.** Випробування проводять згідно вимог ДФУ\*, ЕР\*, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4.

10 г порошку розтертих таблеток поміщають у флакон, доводять об'єм до 100 мл буферним розчином із натрію хлоридом і пептоном рН 7,0, та струшують до утворення однорідної суспензії, розведення 1:10 (зразок № 1).

Для визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС) по 1 мл випробовуваного зразка № 1 з розведення 1:10 вносять в дві чашки Петрі, додають по 30 мл розплавленого і охолодженого до температури 45 °С соєво-казеїнового агару.

Для визначення загального числа дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) по 1 мл випробовуваного зразка № 1 з розведення 1:10 вносять в дві чашки Петрі, додають по 30 мл розплавленого і охолодженого до температури 45 °С сабуро-декстрозного агару.

Посіви на соєво-казеїновому агарі інкубують протягом (3-5) діб при температурі (30-35) °С, сабуро-декстрозному агарі протягом (5-7) діб при температурі (20-25) °С.

Для виявлення *Escherichia coli* 10 мл випробовуваного зразка № 1 поміщають в 100 мл соєво-казеїнового бульйону, інкубують протягом (18-24) год при температурі (30-35) °С. Після закінчення інкубації струшують флакон і 1 мл його вмісту вносять в 100 мл бульйону Мак-Конки. Інкубують протягом (24-48) год при температурі (42-44) °С. Після закінчення інкубації пересівають на чашку з агаром Мак-Конки. Посіви інкубують протягом (18-72) год при температурі (30-35) °С.

Критерій прийнятності:

- загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС)  $10^3$  КУО/г;
- загальне число дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС)  $10^2$  КУО/г;
- відсутність *Escherichia coli* в 1 г.

**Примітка.** Реактиви, приведені в цій СП, описані у відповідних розділах ДФУ\*, ЄФ\*.

## Валідація аналітичних методик для шипучих таблеток АСК, парацетамолу та аскорбінової кислоти

Валідація аналітичних методик була виконана відповідно до вимог настанов ICH Validation of Analytical Procedures Q2 (R1). Інформацію про виконані валідаційні роботи наведено нижче.

### Кількісне визначення, однорідність дозованих одиниць парацетамолу, АСК, аскорбінової кислоти

| Параметр валідації           | Критерій прийнятності                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Результати                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Специфічність</b>         | Відсутність статистично значущої інтерференції піків аналітів АСК, парацетамолу, аскорбінової кислоти один з іншим, а також із піками компонентів плацебо ГЛЗ, розчинника та рухомої фази                                                                                                                                                                                                                                                            | Показана відсутність статистично значущої інтерференції піків АСК, парацетамолу, аскорбінової кислоти один з іншим, а також із піками компонентів плацебо ГЛЗ, розчинника та рухомої фази                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Діапазон застосування</b> | 70 – 130 % від номінальних концентрацій АСК, парацетамолу, аскорбінової кислоти в досліджуваному розчині та в розчині порівняння                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Досліджено на лінійність, точність та правильність у вказаних концентраційних межах                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Лінійність</b>            | <p>Має бути підтверджена статистично методом найменших квадратів в діапазоні застосування по АСК, парацетамолу, аскорбінової кислоти:</p> <p>1) Кількісне визначення (9 точок):<br/> <math>R \geq 0,99810</math>;<br/> <math> A  \leq 2,6 \%</math>;<br/> <math>S_R/B \leq 0,84 \%</math></p> <p>2) Однорідність дозування (11 точок):<br/> <math>R \geq 0,99593</math>;<br/> <math> A  \leq 3,1 \%</math>;<br/> <math>S_R/B \leq 1,64 \%</math></p> | <p>Підтверджена статистично в діапазоні застосування по АСК, парацетамолу, аскорбінової кислоти:</p> <p>1) Кількісне визначення (9 точок):</p> <p>1.1) Парацетамол:<br/> <math>R = 0,99902</math>;<br/> <math> A  = 0,1 \%</math>;<br/> <math>S_R/B = 0,44 \%</math>;</p> <p>1.2) АСК:<br/> <math>R = 0,99898</math>;<br/> <math> A  = 1,3 \%</math>;<br/> <math>S_R/B = 0,61 \%</math>;</p> <p>1.3) Аскорбінова кислота:<br/> <math>R = 0,99918</math>;<br/> <math> A  = 1,2 \%</math>;<br/> <math>S_R/B = 0,52 \%</math>;</p> <p>2) Однорідність дозування (11 точок):</p> <p>2.1) Парацетамол:<br/> <math>R = 0,99852</math>;<br/> <math> A  = 1,8 \%</math>;<br/> <math>S_R/B = 0,39 \%</math>;</p> <p>2.2) АСК:<br/> <math>R = 0,99881</math>;<br/> <math> A  = 2,5 \%</math>;<br/> <math>S_R/B = 0,98 \%</math>;</p> <p>2.3) Аскорбінова кислота:<br/> <math>R = 0,99782</math>;<br/> <math> A  = 1,9 \%</math>;<br/> <math>S_R/B = 1,02 \%</math></p> |



|                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Точність</b>                                                   | <p>Значення відносного довірчого інтервалу для збіжності результатів по АСК, парацетамолу, аскорбіновій кислоті:</p> <p>1) Кількісне визначення:<br/> <math>\Delta_{As} \% \leq \Delta_{\text{крит}} = 1,60 \%</math></p> <p>2) Однорідність дозування:<br/> <math>\Delta_{As} \% \leq \Delta_{\text{крит}} = 3,00 \%</math></p>                                                                                                                  | <p>Знайдене значення відносного довірчого інтервалу для збіжності результатів по АСК, парацетамолу, аскорбіновій кислоті:</p> <p>1) Кількісне визначення:<br/>           1.1) Парацетамол: <math>\Delta_{As} = 0,34 \%</math>;<br/>           1.2) АСК: <math>\Delta_{As} = 0,92 \%</math>;<br/>           1.3) Аскорбінова кислота: <math>\Delta_{As} = 0,44 \%</math>;<br/>           2) Однорідність дозування:<br/>           2.1) Парацетамол: <math>\Delta_{As} = 1,65 \%</math>;<br/>           2.2) АСК: <math>\Delta_{As} = 2,52 \%</math>;<br/>           2.3) Аскорбінова кислота: <math>\Delta_{As} = 1,23 \%</math></p>                                                                                                                                                                            |
| <b>Правильність</b>                                               | <p>Повинен виконуватись критерій незначущості систематичної похибки по АСК, парацетамолу, аскорбіновій кислоті:</p> <p>1) Кількісне визначення:<br/> <math>\delta \leq \max \delta = 0,51 \%</math></p> <p>2) Однорідність дозування:<br/> <math>\delta \leq \max \delta = 0,96 \%</math></p>                                                                                                                                                     | <p>Виконується критерій незначущості систематичної похибки:</p> <p>1) Кількісне визначення:<br/>           1.1) Парацетамол: <math>\delta_{AS} = 0,38</math>;<br/>           1.2) АСК: <math>\delta_{AS} = 0,24</math>;<br/>           1.3) Аскорбінова кислота: <math>\delta_{AS} = 0,48</math>;<br/>           2) Однорідність дозування:<br/>           2.1) Парацетамол: <math>\delta_{AS} = 56</math>;<br/>           2.2) АСК: <math>\delta_{AS} = 0,69</math>;<br/>           2.3) Аскорбінова кислота: <math>\delta_{AS} = 0,47</math></p>                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Максимальна прогнозована невизначеність результату аналізу</b> | <p>Максимальна прогнозована невизначеність результату аналізу по АСК, парацетамолу, аскорбіновій кислоті не повинна перевищувати максимально допустиму відносну невизначеність, тобто повинно виконуватись співвідношення:</p> <p>1) Кількісне визначення:<br/> <math>\Delta_{As} = 1,60 \%</math> для допусків <math>V_{\text{методика}} = \pm 5\%</math>;<br/>           2) Однорідність дозування:<br/> <math>\Delta_{As} = 3,00 \%</math></p> | <p>Виконується співвідношення по АСК, парацетамолу, аскорбіновій кислоті:</p> <p>1) Кількісне визначення (n=5):<br/>           1.1) Парацетамол: <math>\Delta_{As} = 1,02 \%</math>;<br/>           1.2) АСК: <math>\Delta_{As} = 0,89 \%</math>;<br/>           1.3) Аскорбінова кислота:<br/> <math>\Delta_{As} = 1,34 \%</math>;<br/>           2) Однорідність дозування (n=3):<br/>           2.1) Парацетамол: <math>\Delta_{As} = 2,32 \%</math>;<br/>           2.2) АСК: <math>\Delta_{As} = 2,69 \%</math>;<br/>           2.3) Аскорбінова кислота:<br/> <math>\Delta_{As} = 2,78 \%</math>.</p> <p>Максимальна прогнозована невизначеність результату аналізу знаходиться в допустимих межах і можна очікувати, що в інших лабораторіях дана методика буде відтворюватися з необхідною точністю</p> |
| <b>Висновок:</b>                                                  | <b>Дані аналітичні методи придатні для вирішення поставлених завдань</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

**Примітка.** Отримані результати по валідації аналітичних методик «Кількісне визначення: парацетамолу, фенілефрину гідрохлориду, феніраміну малеату» розповсюджується також на розділ «Ідентифікація» - в частині валідації специфічності визначення парацетамолу, фенілефрину гідрохлориду, феніраміну малеату по часу утримання піків парацетамолу, фенілефрину гідрохлориду, феніраміну малеату.

**Супровідні домішки шипучі таблетки АСК+парацетамол+аскорбінова кислота**

| <b>Параметр валідації</b>    | <b>Критерій прийнятності</b>                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Результати</b>                                                                                                                                                              |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Специфічність</b>         | Повинна бути відсутня інтерференція піку досліджуваних домішок саліцилової кислоти, 4-амінофенолу з піками АФІ і піками із компонентів плацебо ГЛЗ, розчинника і рухомої фази                                                                                                                  | Показана відсутність інтерференції піків досліджуваних домішок саліцилової кислоти, 4-амінофенолу з піками АФІ і з піками з компонентів плацебо ГЛЗ, розчинника і рухомої фази |
| <b>Діапазон застосування</b> | Концентрація домішки 4-амінофенолу в межах 0,05 % - 0,12 % від номінальної (0,004 мг/мл) концентрації 4-амінофенолу у розчині порівняння<br>Концентрація домішки саліцилової кислоти в межах 0,1 % - 1,2 % від номінальної (0,012 мг/мл) концентрації саліцилової кислоти у розчині порівняння | Досліджено у вказаних концентраційних межах на лінійність, межу виявлення і межу кількісного визначення                                                                        |
| <b>Лінійність</b>            | Має бути підтверджена статистично методом найменших квадратів в діапазоні застосування по домішкам:<br>4-амінофенолу:<br>$R \geq 0,99500$<br>саліцилової кислоти:<br>$R \geq 0,99500$                                                                                                          | Підтверджена статистично в діапазоні застосування<br><br>по домішці 4-амінофенолу:<br>$R = 0,99817$<br>по саліциловій кислоті:<br>$R = 0,99753$                                |
| <b>Межа виявлення</b>        | По домішці 4-амінофенолу:<br>не більше 0,01 %<br>По домішці саліцилової кислоти:<br>не більше 0,05 %                                                                                                                                                                                           | Знайдено 0,005 % по домішці 4-амінофенолу<br>0,009 % по домішці саліцилової кислоти                                                                                            |
| <b>Висновок:</b>             | <b>Дана аналітична методика придатна для вирішення поставленого завдання</b>                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                |

**Результати дослідження стабільності шипучих таблеток АСК, парацетамолу та аскорбінової кислоти при 25°C/65 %**

| Випробування                                                                                                                   | Допустима норма                                                                                                                                                                | Результат аналізу |            |            |            |            |            |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                | початкова         | 3 місяці   | 6 місяців  | 9 місяців  | 12 місяців | 18 місяців | 24 місяці  |
| Опис                                                                                                                           | Таблетки з плоскою поверхнею з рискою і фаскою, білого або майже білого кольору з слабким лимонним запахом                                                                     | Відповідає        | Відповідає | Відповідає | Відповідає | Відповідає | Відповідає | Відповідає |
| Ідентифікація:<br><i>Аскорбінова кислота</i><br><i>АСК</i><br><i>Парацетамол</i>                                               | Позитивна<br><br>Позитивна<br>Позитивна                                                                                                                                        | Відповідає        | н/в        | н/в        | н/в        | н/в        | н/в        | Відповідає |
| Середня маса                                                                                                                   | Від 1,425 г до 1,575 г<br>(1,500 г $\pm$ 5 %)                                                                                                                                  | 1,501             | н/в        | н/в        | н/в        | н/в        | н/в        | 1,509      |
| Супровідні домішки:<br><i>Салицилова кислота</i><br><i>4-амінофенол</i><br><i>будь-яка інша домішка</i><br><i>сума домішок</i> | 1,0 %                                                                                                                                                                          | 0,10              | 0,12       | 0,15       | 0,17       | 0,20       | 0,26       | 0,39       |
|                                                                                                                                | 0,1 %                                                                                                                                                                          | Н.м.в             | Н.м.в      | Н.м.в      | 0,01       | 0,01       | 0,01       | 0,02       |
|                                                                                                                                | 0,2 %                                                                                                                                                                          | 0,01              | 0,02       | 0,02       | 0,03       | 0,03       | 0,04       | 0,04       |
|                                                                                                                                | 2,0 %                                                                                                                                                                          | 0,11              | 0,15       | 0,19       | 0,21       | 0,25       | 0,32       | 0,47       |
| Розпадання                                                                                                                     | До 15 хв                                                                                                                                                                       | 1 хв 12 с         | н/в        | н/в        | н/в        | н/в        | н/в        | 1 хв 07 с  |
| Однорідність дозованих одиниць                                                                                                 | AV не більше 15                                                                                                                                                                | 2,5               | н/в        | н/в        | н/в        | н/в        | н/в        | 3,2        |
| Кількісне визначення:<br><i>АСК</i><br><i>Парацетамол</i><br><i>Аскорбінова кислота</i>                                        | Від 0,285 г до 0,315 г                                                                                                                                                         | 0,299             | 0,298      | 0,300      | 0,297      | 0,295      | 0,294      | 0,289      |
|                                                                                                                                | Від 0,190 г до 0,210 г                                                                                                                                                         | 0,201             | 0,205      | 0,204      | 0,202      | 0,202      | 0,198      | 0,196      |
|                                                                                                                                | Від 0,285 г до 0,315 г                                                                                                                                                         | 0,304             | 0,301      | 0,300      | 0,302      | 0,306      | 0,302      | 0,299      |
| Мікробіологічна чистота                                                                                                        | Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) $10^3$ КУО/г;<br>загальне число дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) $10^2$ КУО/г.<br>Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 1 г | Відповідає        | н/в        | н/в        | н/в        | н/в        | н/в        | Відповідає |

Проект методів контролю якості порошку для орального розчину «Цитрік» в  
пакетиках саше

**СПЕЦИФІКАЦІЯ**

Нормативна документація

\*ДФУ (Державна Фармакопея України),

\*ЄФ (Європейська Фармакопея)

| Назва показника                 | Вимоги нормативної документації                                                                                                                                                                                                                                   | Методи контролю                             |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Опис</b>                     | Сипучий гранульований порошок з білими та жовтуватими гранулами, в якому можлива наявність м'яких грудочок, із запахом лимону                                                                                                                                     | За п. 1, візуально                          |
| <b>Ідентифікація</b>            |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                             |
| Аскорбінова кислота             | На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися пляма на рівні плями на хроматографі розчину порівняння (аскорбінова кислота) відповідна їй за розміром та забарвленням.                                                                                   | За п. 2.<br>За п. 2.1,<br>ДФУ*, ЄФ*, 2.2.27 |
| Парацетамол                     | На хроматограмі випробовуваного розчину, отриманій в розділі «Кількісне визначення», час утримування піку парацетамолу має співпадати з часом утримування піку парацетамолу на хроматограмі розчину порівняння (с) з точністю $\pm 2\%$ .                         | За п. 2.2,<br>ДФУ*, ЄФ*, 2.2.29             |
| Фенілефрину гідрохлорид         | На хроматограмі випробовуваного розчину, отриманій в розділі «Кількісне визначення», час утримування піку фенілефрину гідрохлориду має співпадати з часом утримування піку фенілефрину гідрохлориду на хроматограмі розчину порівняння (с) з точністю $\pm 2\%$ . | За п. 2.3,<br>ДФУ*, ЄФ*, 2.2.29             |
| Феніраміну малеат               | На хроматограмі випробовуваного розчину, отриманій в розділі «Кількісне визначення», час утримування піку феніраміну малеату має співпадати з часом утримування піку феніраміну малеату на хроматограмі розчину порівняння (с) з точністю $\pm 2\%$ .             | За п. 2.4,<br>ДФУ*, ЄФ*, 2.2.29             |
| Куркумін                        | Спектр випробовуваного розчину в області від 400 нм до 455 нм повинен мати максимум                                                                                                                                                                               | За п. 2.5,<br>ДФУ*, ЄФ*, 2.2.25             |
| Титану діоксид                  | Якісна реакція                                                                                                                                                                                                                                                    | За п. 2.6                                   |
| <b>pH</b>                       | Від 2,0 до 4,0                                                                                                                                                                                                                                                    | За п. 3,<br>ДФУ*, ЄФ*, 2.2.3                |
| <b>Супровідні домішки</b>       |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                             |
| 4-амінофенол                    | Не більше 0,1 %                                                                                                                                                                                                                                                   | За п. 4,<br>ДФУ*, ЄФ*, 2.2.29,<br>2.2.46    |
| <b>Середня маса вмісту саше</b> | Від 20,47 г до 23,79 г                                                                                                                                                                                                                                            | За п. 5,<br>ДФУ*, ЄФ*, 2.9.5                |

|                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>Однорідність дозованих одиниць</u></b><br>Парацетамол,<br>фенілефрину<br>гідрохлорид,<br>феніраміну малеат<br>Аскорбінова кислота | Має витримувати вимоги<br><br>Має витримувати вимоги                                                                                                                                                          | За п. 6.1,<br>ДФУ*, ЄФ*, 2.9.40,<br>2.2.29<br><br>За п. 6.2,<br>ДФУ*, ЄФ*, 2.9.40 |
| <b><u>Мікробіологічна чистота</u></b>                                                                                                   | Критерій прийнятності:<br>- загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) $10^3$ КУО/г;<br>- загальне число дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) $10^2$ КУО/г.<br>Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 1 г | За п. 7, ДФУ*, ЄФ*,<br>2.6.12, 2.6.13, 5.1.4                                      |
| <b><u>Кількісне визначення</u></b><br>Аскорбінова кислота<br>Парацетамол<br>Фенілефрину<br>гідрохлорид<br>Феніраміну малеат             | Від 45,0 мг до 55,0 мг<br>Від 308,8 мг до 341,3 мг<br>Від 9,5 мг до 10,5 мг<br><br>Від 19,0 мг до 21,0 мг                                                                                                     | За п. 8.1<br><br>За п. 8.2,<br>ДФУ*, ЄФ*, 2.2.29,<br>2.2.46                       |
| <b><u>Упаковка</u></b>                                                                                                                  | По 22,13 г порошку для орального розчину в пакетики розміром 68x120 мм з фольгоплену (фольги алюмінієвої ламінованої папером та поліетиленом)                                                                 |                                                                                   |
| <b><u>Умови зберігання</u></b>                                                                                                          | В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С                                                                                                                                                         |                                                                                   |

\* - діюче видання

### **Цитрік, порошок для орального розчину, МКЯ**

**1. Опис.** Сипучий гранульований порошок з білими та жовтуватими гранулами, в якому можлива наявність м'яких грудочок, із запахом лимону.

#### **2. Ідентифікація.**

**2.1. Аскорбінова кислота.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (ДФУ, ЄФ 2.2.27), використовуючи хроматографічні пластинки Silicagel 60 фірми «Merk», Німеччина. Суміш розчинників: ацетонітрил Р – ацетон Р – вода Р – мурашина кислота Р (80:5:15:2). Проявником є йод.

На хроматограмі випробуваного розчину має виявлятися пляма на рівні плями на хроматографі розчину порівняння (аскорбінова кислота) відповідна їй за розміром та забарвленням.

**2.2. Парацетамол.** На хроматограмі випробуваного розчину, отриманій у розділі «Кількісне визначення», час утримування піку парацетамолу має співпадати за часом утримування піку парацетамолу на хроматограмі розчину порівняння з точністю  $\pm 2\%$ .

**2.3. Фенілефрину гідрохлорид.** На хроматограмі випробуваного розчину, отриманій у розділі «Кількісне визначення», час утримування піку фенілефрину гідрохлориду має співпадати за часом утримування піку фенілефрину гідрохлориду на хроматограмі розчину порівняння з точністю  $\pm 2\%$ .

**2.4. Феніраміну малеат.** На хроматограмі випробуваного розчину, отриманій у розділі «Кількісне визначення», час утримування піку феніраміну малеату має співпадати за часом утримування піку феніраміну малеату на хроматограмі розчину порівняння з точністю  $\pm 2\%$ .

#### **3. рН (ДФУ, ЄФ 2.2.3). Від 2,0 до 4,0.**

Вміст одного саше розчиняють в 200 мл води Р. Визначають рН отриманого розчину потенціометрично.

**4. Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ, ЄФ 2.2.29).

Вміст 4-амінофенолу має бути не більше 0,1 %.

**5. Середня маса вмісту саше** (ДФУ, ЄФ 2.9.5). Від 20,47 г до 23,79 г.

**6. Однорідність дозованих одиниць.**

6.1. *Парацетамол, фенілефрину гідро хлорид, феніраміну малеат.* Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ, ЄФ 2.2.29), згідно вимог ДФУ, ЄФ 2.9.40 методом прямого визначення.

Вимоги тесту вважаються виконаними, якщо прийнятне число менше або дорівнює 15,0. Якщо прийнятне число більше 15,0, виконують випробування, зазначені у вимог ДФУ, ЄФ 2.9.40.

6.2. *Аскорбінова кислота.* Визначення проводять методом титрування, згідно вимог вимог ДФУ, ЄФ 2.9.40 методом прямого визначення.

Вимоги тесту вважаються виконаними, якщо прийнятне число менше або дорівнює 15,0. Якщо прийнятне число більше 15,0, виконують випробування, зазначені у вимог ДФУ, ЄФ 2.9.40.

**7. Мікробіологічна чистота.** Випробування проводять згідно вимог ДФУ, ЄФ 2.6.12, 2.6.13, 5.14.

Критерій прийнятності:

- загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС)  $10^3$  КУО/г;
- загальне число дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС)  $10^2$  КУО/г;

**8. Кількісне визначення.**

8.1. *Аскорбінова кислота.* Розчини придатні протягом 4 годин.

Випробовуваний розчин. Вміст 5 саше (110,50 г маси) поміщають в мірну колбу місткістю 1000,0 мл, додають 700 мл води Р, перемішують на магнітній мішалці або шейк ері протягом 15 хв та доводять водою Р до мітки.

50,0 мл одержаного розчину поміщають в конічну колбу місткістю 250 мл, додають 100 мл води Р.

Контрольний розчин. 20,0 мг СЗ феніраміну малеату (USP RS або ФСЗ ДФУ, або аналогічної якості) та 50,0 мг яблучної кислоти (Sigma-Aldrich або аналогічної якості) поміщають в мірну колбу місткістю 200,0 мл, розчиняють в 150 мл води Р та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки.

50,0 мл одержаного розчину поміщають в конічну колбу місткістю 250 мл, додають 100 мл води Р.

Контрольний розчин, розчин порівняння та випробуваний розчин титрують 0,01 М розчином йоду, використовуючи як індикатор 1 мл розчину крохмалю Р. Проводять по 3 паралельних випробування для кожного розчину і в розрахунок беруть середнє значення.

Середнє стандартне відхилення для розчину порівняння між отриманими результатами не має перевищувати 2,0 %.

Вміст аскорбінової кислоти ( $X_{1i}$ ) в масі для саше, в перерахунку на номінальну масу вмісту в одному саше, у міліграмах, розраховують за формулою:

$$X_{1i} = \frac{(V - V_k) \cdot m_0 \cdot 1000 \cdot 50 \cdot P_0 \cdot b}{V_0 \cdot 50 \cdot 200 \cdot m_i \cdot 100} = \frac{(V - V_k) \cdot m_0 \cdot P_0 \cdot b}{V_0 \cdot 20 \cdot m_i}$$

де  $m_0$  – маса наважки СЗ Аскорбінової кислоти, взятої для приготування розчину порівняння, в міліграмах;

$m_i$  – маса наважки вмісту саше, взятої для приготування випробовуваного розчину, в грамах;

$V_0$  – об'єм титранту, витраченого на титрування розчину порівняння, в міліграмах;

$V_k$  – об'єм титранту, витраченого на титрування контрольного розчину, в міліграмах;

$V$  – об'єм титранту, витраченого на титрування випробовуваного розчину, в міліграмах;

$b$  – номінальна маса вмісту саше, в грамах (22,13 г);

$P_0$  – вміст основної речовини в СЗ аскорбінової кислоти, у відсотках.

Вміст аскорбінової кислоти ( $C_6H_8O_6$ ) в препараті, в перерахунку на номінальну масу має бути від 45,0 мг до 55,0 мг або від 90,0 % до 110,0 %.

8.2. *Парацетамол, Фенілефрину гідрохлорид, Феніраміну малеат.* Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ, ЄФ 2.2.29).

**Розчинник.** Суміш метанолу Р і води Р (1:1), рН якої доведено до 3,5 кислотою фосфорною Р.

**Випробуваний розчин.** Вміст 5 саше (110,50 г маси) поміщають в мірну місткістю 500 мл, додають 350 мл розчинника, перемішують до розчинення препарату і обробляють ультразвуком протягом 10 хв. Об'єм розчину доводять розчинником до 500,0 мл, перемішують і фільтрують через нейлоновий мембранний фільтр із розміром пор 0,22 мкм. 2,0 мл одержаного розчину доводять розчинником до об'єму 25,0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 20,0 мг СЗ фенілефрину гідрохлориду (USP RS або Sigma-Aldrich, або ФСЗ ДФУ, або аналогічної якості) поміщають в мірну колбу місткістю 50 мл, додають 30 мл розчинника, обробляють на ультразвуковій бані протягом 5 хв, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки і перемішують.

**Розчин порівняння (б).** 20,0 мг СЗ феніраміну малеату (USP RS або ФСЗ ДФУ, або аналогічної якості) поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 15 мл розчинника, обробляють на ультразвуковій бані протягом 5 хв, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки і перемішують.

**Розчин порівняння (с).** 26,0 мг СЗ парацетамолу (USP RS або Fluka, або ФСЗ ДФУ, або аналогічної якості) поміщають в мірну колбу місткістю 100 мл, додають 2,0 мл розчину порівняння (а), 2,0 мл розчину порівняння (б) і 5 мл метанолу Р, перемішують до повного розчинення, доводять об'єм розчину розчинником до мітки і перемішують.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з спектрофотометричним детектором за таких умов:

- колонка Mediterranea SEA18 розміром 4,6 x 250 мм заповнена сорбентом з розміром часток 5 мкм або аналогічна, для якої виконується умови придатності хроматографічної системи;
- рухома фаза А: 1,1 г натрію октансульфонату Р (1,19 г натрію октансульфонату моногідрату) розчиняють в 900 мл води Р, доводять рН фосфорною кислотою Р до  $(3,2 \pm 0,05)$ , доводять об'єм розчину водою Р до 1000,0 мл і перемішують;
- рухома фаза В: метанол Р;
- швидкість рухомої фази 1,0 мл/хв;
- використовують програму градієнта, наведену в табл.;

Таблиця

| Програма градієнту |                           |                           |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|
| Час, хв            | Рухома фаза А, %<br>об/об | Рухома фаза В, %<br>об/об |
| 0                  | 60                        | 40                        |
| 9                  | 60                        | 40                        |
| 12                 | 35                        | 65                        |
| 18                 | 35                        | 65                        |
| 19                 | 60                        | 40                        |
| 22                 | 60                        | 40                        |

- температура колонки  $(40 \pm 0,1)$  °С;
- детектування за довжини хвилі 273 нм;
- об'єм інжекції 10 мкл.

При необхідності можливе варіювання параметрів хроматографічної системи (ДФУ, ЄФ 2.2.46) за умови виконання критеріїв придатності системи.

Хроматографують розчин порівняння (с) і випробуваний розчин.

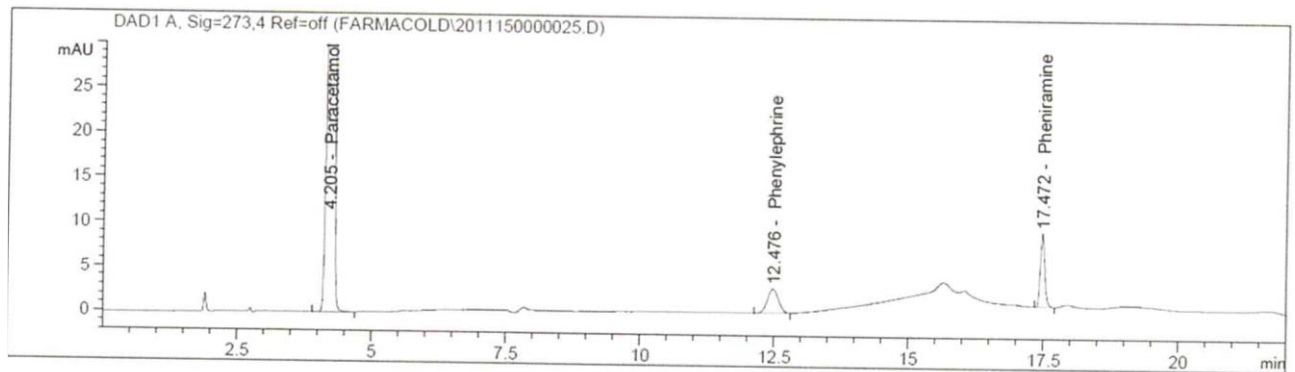


Рис. Хроматограма розчину порівняння (с)

Хроматографічна система вважається придатною, якщо:

- коефіцієнт симетрії піку парацетамолу, фенілефрину, феніраміну, розрахований з хроматограф розчину порівняння (с), має бути не більше 1,5;
- відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піку парацетамолу, фенілефрину, феніраміну з хроматограф розчину порівняння (с), має бути не більше 1,0 %.

Вміст парацетамолу ( $X_{7i}$ ) в одному саше, в перерахуванні на середню масу саше, у міліграмах, розраховують за формулою:

$$X_{7i} = \frac{S_i \cdot m_0 \cdot 500 \cdot 25 \cdot P_0 \cdot (100 - W_0) \cdot b}{S_0 \cdot 100 \cdot m_i \cdot 2 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_i \cdot m_0 \cdot P_0 \cdot (100 - W_0) \cdot b}{S_0 \cdot m_i \cdot 160}$$

де  $S_i$  – середнє значення площ піків парацетамолу, обчислене із хроматограм випробовуваного розчину;

$S_0$  – середнє значення площ піків парацетамолу, обчислене із хроматограм розчину порівняння (с);

$m_0$  – маса наважки СЗ парацетамолу, взятого для приготування розчину порівняння (с), в міліграмах;

$m_i$  – маса наважки вмісту саше, взятої для приготування випробовуваного розчину, в грамах;

$W_0$  – втрата в масі при висушуванні СЗ парацетамолу, у відсотках. Для СЗ, у яких не визначено  $W_0$ , використовувати в формулі для розрахунків значення «0»;

$b$  – номінальна маса вмісту саше, в грамах (22,13 г);

$P_0$  – вміст основної речовини в СЗ парацетамолу, у відсотках.

Вміст парацетамолу ( $C_8H_9NO_2$ ) в одному саше, в перерахунку на середню масу має бути від 308,8 мг до 341,3 мг або від 95,0 % до 105,0 %.

Вміст фенілефрину гідрохлориду ( $X_{8i}$ ) в одному саше, в перерахуванні на середню масу саше, у міліграмах, розраховують за формулою:

$$X_{8i} = \frac{S_i \cdot m_0 \cdot 500 \cdot 25 \cdot P_0 \cdot (100 - W_0) \cdot b}{S_0 \cdot 50 \cdot m_i \cdot 2 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_i \cdot m_0 \cdot P_0 \cdot (100 - W_0) \cdot b}{S_0 \cdot m_i \cdot 4000}$$

де  $S_i$  – середнє значення площ піків фенілефрину гідрохлориду, обчислене із хроматограм випробовуваного розчину;

$S_0$  – середнє значення площ піків фенілефрину гідрохлориду, обчислене із хроматограм розчину порівняння (с);

$m_0$  – маса наважки СЗ фенілефрину гідрохлориду, взятого для приготування розчину порівняння (с), в міліграмах;

$m_i$  – маса наважки вмісту саше, взятої для приготування випробовуваного розчину, в грамах;

$W_0$  – втрата в масі при висушуванні СЗ фенілефрину гідрохлориду, у відсотках. Для СЗ, у яких не визначено  $W_0$ , використовувати в формулі для розрахунків значення «0»;

$b$  – номінальна маса вмісту саше, в грамах (22,13 г);

$P_0$  – вміст основної речовини в СЗ фенілефрину гідрохлориду, у відсотках.



Вміст фенілефрину гідрохлориду ( $C_9H_{14}ClNO_2$ ) в одному саше, в перерахунку на середню масу має бути від 9,5 мг до 10,5 мг або від 95,0 % до 105,0 %.

Вміст феніраміну малеату ( $X_{9i}$ ) в одному саше, в перерахуванні на середню масу саше, у міліграмах, розраховують за формулою:

$$X_{7i} = \frac{S_i \cdot m_0 \cdot 2 \cdot 500 \cdot 25 \cdot P_0 \cdot (100 - W_0) \cdot b}{S_0 \cdot 25 \cdot 100 \cdot m_i \cdot 2 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_i \cdot m_0 \cdot P_0 \cdot (100 - W_0) \cdot b}{S_0 \cdot m_i \cdot 2000}$$

де  $S_i$  – середнє значення площ піків феніраміну малеату, обчислене із хроматограм випробовуваного розчину;

$S_0$  – середнє значення площ піків феніраміну малеату, обчислене із хроматограм розчину порівняння (с);

$m_0$  – маса наважки СЗ феніраміну малеату, взятого для приготування розчину порівняння (с), в міліграмах;

$m_i$  – маса наважки вмісту саше, взятої для приготування випробовуваного розчину, в грамах;

$W_0$  – втрата в масі при висушуванні СЗ феніраміну малеату, у відсотках. Для СЗ, у яких не визначено  $W_0$ , використовувати в формулі для розрахунків значення «0»;

$b$  – номінальна маса вмісту саше, в грамах (22,13 г);

$P_0$  – вміст основної речовини в СЗ феніраміну малеату, у відсотках.

Вміст феніраміну малеату ( $C_{20}H_{24}N_2O_4$ ) в одному саше, в перерахунку на середню масу має бути від 19,0 мг до 21,0 мг або від 95,0 % до 105,0 %.

## Валідація аналітичних методик для Цитрік, порошок для орального розчину

Валідація аналітичних методик була виконана відповідно до вимог настанов ICH Validation of Analytical Procedures Q2 (R1). Інформацію про виконані валідаційні роботи наведено нижче.

**Кількісне визначення, однорідність дозованих одиниць  
парацетамолу, фенілефрину гідрохлориду, феніраміну малеату**

| Параметр валідації           | Критерій прийнятності                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Результати                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Специфічність</b>         | Відсутність статистично значущої інтерференції піків аналітів парацетамолу, фенілефрину гідрохлориду, феніраміну малеату один з іншим, а також із піками компонентів плацебо ГЛЗ, розчинника та рухомої фази                                                                                                                                                                         | Показана відсутність статистично значущої інтерференції піків парацетамолу, фенілефрину гідрохлориду, феніраміну малеату один з іншим, а також із піками компонентів плацебо ГЛЗ, розчинника та рухомої фази                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Діапазон застосування</b> | 70 – 130 % від номінальних концентрацій парацетамолу, фенілефрину гідрохлориду, феніраміну малеату в досліджуваному розчині та в розчині порівняння (с)                                                                                                                                                                                                                              | Досліджено на лінійність, точність та правильність у вказаних концентраційних межах                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Лінійність</b>            | Має бути підтверджена статистично методом найменших квадратів в діапазоні застосування по парацетамолу, фенілефрину гідрохлориду, феніраміну малеату:<br>1) Кількісне визначення (9 точок):<br>$R \geq 0,99810$ ;<br>$ A  \leq 2,6 \%$ ;<br>$S_R/B \leq 0,84 \%$ ;<br><br>2) Однорідність дозування (11 точок):<br>$R \geq 0,99593$ ;<br>$ A  \leq 3,1 \%$ ;<br>$S_R/B \leq 1,64 \%$ | Підтверджена статистично в діапазоні застосування по парацетамолу, фенілефрину гідрохлориду, феніраміну малеату:<br><br>1) Кількісне визначення (9 точок):<br>1.1) Парацетамол:<br>$R = 0,99986$ ;<br>$ A  = 0,2 \%$ ;<br>$S_R/B = 0,25 \%$ ;<br>1.2) Фенілефрину гідрохлорид:<br>$R = 0,99917$ ;<br>$S_R/B = 0,60 \%$ ;<br>1.3) Феніраміну малеат:<br>$R = 0,99994$ ;<br>$ A  = 2,0 \%$ ;<br>$S_R/B = 0,16 \%$ ;<br>2) Однорідність дозування (11 точок):<br>2.1) Парацетамол:<br>$R = 0,99981$ ;<br>$ A  = 0,5 \%$ ;<br>$S_R/B = 0,37 \%$ ;<br>2.2) Фенілефрину гідрохлорид:<br>$R = 0,99940$ ;<br>$S_R/B = 0,66 \%$ ;<br>2.3) Феніраміну малеат:<br>$R = 0,99982$ ;<br>$ A  = 1,5 \%$ ;<br>$S_R/B = 0,36 \%$ |

|                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Точність</b>                                                   | <p>Значення відносного довірчого інтервалу для збіжності результатів по парацетамолу, фенілефрину гідрохлориду, феніраміну малеату:</p> <p>1) Кількісне визначення:<br/> <math>\Delta_{As} \% \leq \Delta_{\text{крит}} = 1,60 \%</math></p> <p>2) Однорідність дозування:<br/> <math>\Delta_{As} \% \leq \Delta_{\text{крит}} = 3,00 \%</math></p>                                                                                                                | <p>Знайдене значення відносного довірчого інтервалу для збіжності результатів по парацетамолу, фенілефрину гідрохлориду, феніраміну малеату:</p> <p>1) Кількісне визначення:<br/>         1.1) Парацетамол: <math>\Delta_{As} = 0,44 \%</math>;<br/>         1.2) Фенілефрину гідрохлорид: <math>\Delta_{As} = 1,59 \%</math>;<br/>         1.3) Феніраміну малеат: <math>\Delta_{As} = 0,58 \%</math>;<br/>         2) Однорідність дозування:<br/>         2.1) Парацетамол: <math>\Delta_{As} = 0,77 \%</math>;<br/>         2.2) Фенілефрину гідрохлорид: <math>\Delta_{As} = 2,86 \%</math>;<br/>         2.3) Феніраміну малеат: <math>\Delta_{As} = 0,77 \%</math></p>                                                                                                                                                                        |
| <b>Правильність</b>                                               | <p>Повинен виконуватись критерій незначущості систематичної похибки по парацетамолу, фенілефрину гідрохлориду, феніраміну малеату:</p> <p>1) Кількісне визначення:<br/> <math>\delta \leq \max \delta = 0,51 \%</math>;<br/>         2) Однорідність дозування:<br/> <math>\delta \leq \max \delta = 0,96 \%</math></p>                                                                                                                                            | <p>Виконується критерій незначущості систематичної похибки:</p> <p>1) Кількісне визначення:<br/>         1.1) Парацетамол: <math>\delta_{As} = 0,49</math>;<br/>         1.2) Фенілефрину гідрохлорид: <math>\delta_{As} = 0,44</math>;<br/>         1.3) Феніраміну малеат: <math>\delta_{As} = 0,46</math>;<br/>         2) Однорідність дозування:<br/>         2.1) Парацетамол: <math>\delta_{As} = 0,34</math>;<br/>         2.2) Фенілефрину гідрохлорид: <math>\delta_{As} = 0,46</math>;<br/>         2.3) Феніраміну малеат: <math>\delta_{As} = 0,42</math></p>                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Максимальна прогнозована невизначеність результату аналізу</b> | <p>Максимальна прогнозована невизначеність результату аналізу по парацетамолу, фенілефрину гідрохлориду, феніраміну малеату не повинна перевищувати максимально допустиму відносну невизначеність, тобто повинно виконуватись співвідношення:</p> <p>1) Кількісне визначення:<br/> <math>\Delta_{As} = 1,60 \%</math> для допусків <math>V_{\text{методика}} = \pm 5\%</math>;<br/>         2) Однорідність дозування:<br/> <math>\Delta_{As} = 3,00 \%</math></p> | <p>Виконується співвідношення по парацетамолу, фенілефрину гідрохлориду, феніраміну малеату:</p> <p>1) Кількісне визначення (n=5):<br/>         1.1) Парацетамол: <math>\Delta_{As} = 1,47 \%</math>;<br/>         1.2) Фенілефрину гідрохлорид: <math>\Delta_{As} = 1,56 \%</math>;<br/>         1.3) Феніраміну малеат: <math>\Delta_{As} = 1,56 \%</math>;<br/>         2) Однорідність дозування (n=3):<br/>         2.1) Парацетамол: <math>\Delta_{As} = 2,51 \%</math>;<br/>         2.2) Фенілефрину гідрохлорид: <math>\Delta_{As} = 2,57 \%</math>;<br/>         2.3) Феніраміну малеат: <math>\Delta_{As} = 2,57 \%</math>.<br/>         Максимальна прогнозована невизначеність результату аналізу знаходиться в допустимих межах і можна очікувати, що в інших лабораторіях дана методика буде відтворюватися з необхідною точністю</p> |
| <b>Висновок:</b>                                                  | <b>Дані аналітичні методи придатні для вирішення поставлених завдань</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

**Примітка.** Отримані результати по валідації аналітичних методик «Кількісне визначення: парацетамолу, фенілефрину гідрохлориду, феніраміну малеату» розповсюджується також на розділ «Ідентифікація» - в частині валідації специфічності визначення парацетамолу, фенілефрину гідрохлориду, феніраміну малеату по часу утримання піків парацетамолу, фенілефрину гідрохлориду, феніраміну малеату.

**Кількісне визначення, однорідність дозованих одиниць аскорбінової кислоти**

| Параметр валідації                                                | Критерій прийнятності                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Результати                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Специфічність</b>                                              | Недостатня специфічність методики компенсується введенням в розрахункову формулу поправку ( $V_k$ ) по результатах титрування контрольного розчину                                                                                                                                                                                             | Недостатня специфічність методики компенсується введенням в розрахункову формулу поправку ( $V_k$ ) по результатах титрування контрольного розчину                                                                                                                        |
| <b>Діапазон застосування</b>                                      | 80 – 120 % для методики кількісного визначення,<br>70 – 130 % для однорідності дозування від номінальної наважки аскорбінової кислоти в досліджуваному розчині                                                                                                                                                                                 | Досліджено в межах 77,98 – 117,25 % для кількісного визначення і 67,73 – 125,35 % для однорідності дозування на лінійність, правильність і точність                                                                                                                       |
| <b>Лінійність</b>                                                 | Має бути підтверджена статистично методом найменших квадратів в діапазоні застосування:<br>1) Кількісне визначення:<br>$R \geq 0,99571$ ;<br>$ A  \leq 1,27 \%$ ;<br>$S_R/B \leq 3,8 \%$<br>2) Однорідність дозування:<br>$R \geq 0,99592$ ;<br>$ A  \leq 1,64 \%$ ;<br>$S_R/B \leq 2,97 \%$                                                   | Підтверджена статистично в діапазоні застосування:<br><br>1) Кількісне визначення:<br>$R = 0,99713$ ;<br>$ A  = 1,09 \%$ ;<br>$S_R/B = 0,31 \%$ ;<br>2) Однорідність дозування:<br>$R = 0,99824$ ;<br>$ A  = 1,10 \%$ ;<br>$S_R/B = 0,03 \%$                              |
| <b>Точність</b>                                                   | Критичне значення відносного довірчого інтервалу для збіжності результатів:<br>1) Кількісне визначення:<br>$\Delta_{As} \leq \max \Delta_{As} = 2,4 \%$ ;<br>2) Однорідність дозування:<br>$\Delta_{As} \leq \max \Delta_{As} = 3,0 \%$                                                                                                        | Знайдене значення відносного довірчого інтервалу для збіжності результатів:<br>1) Кількісне визначення:<br>$\Delta_{As} = 2,0 \% < \max \Delta_{As} = 2,4 \%$ ;<br>2) Однорідність дозування:<br>$\Delta_{As} = 2,0 \% < \max \Delta_{As} = 3,0 \%$                       |
| <b>Правильність</b>                                               | Повинен виконуватись критерій незначущості систематичної похибки:<br>1) Кількісне визначення:<br>$\delta \leq \max \delta = 0,77 \%$ ;<br>2) Однорідність дозування:<br>$\delta \leq \max \delta = 0,96 \%$                                                                                                                                    | Виконується критерій незначущості систематичної похибки:<br><br>1) Кількісне визначення:<br>$\delta_{As} = 0,80 \% < \max \delta = 0,77 \%$ ;<br>2) Однорідність дозування:<br>$\delta_{As} = 0,57 \% < \max \delta = 0,96 \%$                                            |
| <b>Максимальна прогнозована невизначеність результату аналізу</b> | Максимальна прогнозована невизначеність результату аналізу не повинна перевищувати максимально допустиму відносну невизначеність 1,0 %, тобто повинно виконуватись співвідношення:<br>1) Кількісне визначення:<br>$\Delta_{As} \leq \max \Delta_{As} = 2,4 \%$ ;<br>2) Однорідність дозування:<br>$\Delta_{As} \leq \max \Delta_{As} = 3,0 \%$ | Виконується співвідношення:<br>$\Delta_{As} = 0,5 \% < 2,4 \% < 3,0 \%$ .<br>Максимальна прогнозована невизначеність результату аналізу знаходиться в допустимих межах і можна очікувати, що в інших лабораторіях дана методика буде відтворюватися з необхідною точністю |
| <b>Висновок:</b>                                                  | <b>Методика придатна для вирішення поставленого завдання</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                           |

**Супровідні домішки парацетамолу**

| <b>Параметр<br/>валідації</b>      | <b>Критерій прийнятності</b>                                                                                                                                     | <b>Результати</b>                                                                                                                            |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Специфічність</b>               | Повинна бути відсутня інтерференція піку досліджуваної домішки 4-амінофенолу з піком парацетамолу і піками із компонентів плацебо ГЛЗ, розчинника і рухомої фази | Показана відсутність інтерференції піків досліджуваної домішки 4-амінофенолу і з піками з компонентів плацебо ГЛЗ, розчинника і рухомої фази |
| <b>Діапазон застосування</b>       | Концентрація домішки 4-амінофенолу в межах 0,02 % - 0,12 % від номінальної (812,5 мкг/мл) концентрації парацетамолу у випробовуваному розчині з ГЛЗ              | Досліджено у вказаних концентраційних межах на лінійність, межу виявлення і межу кількісного визначення                                      |
| <b>Лінійність</b>                  | Має бути підтверджена статистично методом найменших квадратів в діапазоні застосування по домішці 4-амінофенолу:<br>$R \geq 0,99500$                             | Підтверджена статистично в діапазоні застосування по домішці 4-амінофенолу:<br>$R = 0,99892$                                                 |
| <b>Межа виявлення</b>              | По домішці 4-амінофенолу: не більше $0,10 \cdot 0,1\% = 0,01\%$ відносно парацетамолу                                                                            | Знайдено 0,006 % по домішці 4-амінофенолу відносно парацетамолу                                                                              |
| <b>Межа кількісного визначення</b> | Не більше 32 % від межі 0,5 %                                                                                                                                    | Знайдено 0,018 % по домішці 4-амінофенолу відносно парацетамолу                                                                              |
| <b>Висновок:</b>                   | Дана аналітична методика придатна для вирішення поставленого завдання                                                                                            |                                                                                                                                              |

**Результати дослідження стабільності Цитрік, порошок для орального розчину  
при 40 °C ± 2 °C / 75 % ± 5 % RH**

| Випробування                              | Допустима норма                                                                                                               | Контрольна точка |             |             |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------|-------------|
|                                           |                                                                                                                               | початкова        | 3 місяці    | 6 місяців   |
| Опис                                      | Сипучий гранульований порошок з білими та жовтуватими гранулами, в якому можлива наявність м'яких грудочок, із запахом лимону | Відпо-відає      | Відпо-відає | Відпо-відає |
| pH                                        | Від 2,0 до 4,0                                                                                                                | 2,8              | 2,8         | 2,8         |
| Супровідні домішки<br><i>4-амінофенол</i> | Не більше 0,1 %                                                                                                               | н.м.в.           | н.м.в.      | н.м.в.      |
| Середня маса вмісту саше                  | Від 20,47 г до 23,79 г                                                                                                        | 22,45            | 22,45       | 22,20       |
| Мікробіологічна чистота                   | Має відповідати вимогам                                                                                                       | Відпо-відає      | н/в         | Відпо-відає |
| Кількісне визначення                      |                                                                                                                               |                  |             |             |
| <i>Аскорбінова кислота</i>                | Від 45,0 до 55,0 мг                                                                                                           | 52,6             | 54,6        | 52,59       |
| <i>Парацетамол</i>                        | Від 292,5 мг до 357,5 мг                                                                                                      | 331,7            | 329,4       | 316,9       |
| <i>Фенілефрину гідрохлорид</i>            | Від 9,0 мг до 11,0 мг                                                                                                         | 9,7              | 9,2         | 9,0         |
| <i>Феніраміну maleat</i>                  | Від 18,0 до 22,0 мг                                                                                                           | 20,1             | 20,4        | 19,1        |

**Результати дослідження стабільності Цитрік, порошок для орального розчину  
при 30 °C ± 2 °C / 65 % ± 5 % RH**

| Випробування                              | Допустима норма                                                                                                               | Контрольна точка |             |             |             |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------|-------------|-------------|
|                                           |                                                                                                                               | початкова        | 6 місяців   | 9 місяців   | 12 місяців  |
| Опис                                      | Сипучий гранульований порошок з білими та жовтуватими гранулами, в якому можлива наявність м'яких грудочок, із запахом лимону | Відпо-відає      | Відпо-відає | Відпо-відає | Відпо-відає |
| pH                                        | Від 2,0 до 4,0                                                                                                                | 2,8              | 2,8         | 2,7         | 2,7         |
| Супровідні домішки<br><i>4-амінофенол</i> | Не більше 0,1 %                                                                                                               | н.м.в.           | 0,01        | н.м.в.      | н.м.в.      |
| Середня маса вмісту саше                  | Від 20,47 г до 23,79 г                                                                                                        | 22,45            | 22,43       | 22,70       | 22,59       |
| Мікробіологічна чистота                   | Має відповідати вимогам                                                                                                       | Відпо-відає      | н/в         | н/в         | н/в         |
| Кількісне визначення                      |                                                                                                                               |                  |             |             |             |
| <i>Аскорбінова кислота</i>                | Від 45,0 до 55,0 мг                                                                                                           | 52,6             | 53,22       | 52,11       | 50,5        |
| <i>Парацетамол</i>                        | Від 292,5 мг до 357,5 мг                                                                                                      | 331,7            | 318,7       | 317,1       | 313,3       |
| <i>Фенілефрину гідрохлорид</i>            | Від 9,0 мг до 11,0 мг                                                                                                         | 9,7              | 9,0         | 9,6         | 9,3         |
| <i>Феніраміну maleat</i>                  | Від 18,0 до 22,0 мг                                                                                                           | 20,1             | 20,1        | 21,3        | 19,3        |

Результати дослідження стабільності Цитрік, порошок для орального розчину  
при  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ RH}$

| Випробування                              | Допустима норма                                                                                                               | Контрольна точка |             |             |             |             |             |             |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                           |                                                                                                                               | початкова        | 3 місяці    | 6 місяців   | 9 місяців   | 12 місяців  | 18 місяців  | 24 місяці   |
| Опис                                      | Сипучий гранульований порошок з білими та жовтуватими гранулами, в якому можлива наявність м'яких грудочок, із запахом лимону | Відпо-відає      | Відпо-відає | Відпо-відає | Відпо-відає | Відпо-відає | Відпо-відає | Відпо-відає |
| pH                                        | Від 2,0 до 4,0                                                                                                                | 2,8              | 2,8         | 2,8         | 2,7         | 2,7         | 2,7         | 2,6         |
| Супровідні домішки<br><i>4-амінофенол</i> | Не більше 0,1 %                                                                                                               | н.м.в.           | н.м.в.      | н.м.в.      | н.м.в.      | н.м.в.      | н.м.в.      | н.м.в.      |
| Середня маса вмісту саше                  | Від 20,47 г до 23,79 г                                                                                                        | 22,45            | 22,45       | 22,47       | 22,40       | 22,46       | 22,50       | 22,51       |
| Мікробіологічна чистота                   | Має відповідати вимогам                                                                                                       | Відпо-відає      | н/в         | н/в         | н/в         | н/в         | н/в         | Відпо-відає |
| Кількісне визначення                      |                                                                                                                               |                  |             |             |             |             |             |             |
| <i>Аскорбінова кислота</i>                | Від 45,0 до 55,0 мг                                                                                                           | 52,6             | 54,2        | 52,7        | 50,8        | 52,7        | 52,0        | 51,6        |
| <i>Парацетамол</i>                        | Від 292,5 мг до 357,5 мг                                                                                                      | 331,7            | 324,4       | 325,6       | 311,9       | 309,1       | 326,0       | 319,5       |
| <i>Фенілефрину гідрохлорид</i>            | Від 9,0 мг до 11,0 мг                                                                                                         | 9,7              | 9,7         | 9,4         | 9,8         | 9,1         | 9,5         | 9,4         |
| <i>Феніраміну maleat</i>                  | Від 18,0 до 22,0 мг                                                                                                           | 20,1             | 20,4        | 20,4        | 20,9        | 19,2        | 20,2        | 20,0        |











МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
м. Київ

**РЕЄСТРАЦІЙНЕ ПОСВІДЧЕННЯ  
НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ**

**№UA/15885/01/01**

Рішення про державну *реєстрацію* лікарського засобу затверджене  
наказом МОЗ України від 29.03.2017 № 341.

Згідно зі статтею 9 Закону України "Про лікарські засоби" та постановою  
Кабінету Міністрів України від 26 травня 2005 року № 376 "Про  
затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських  
засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)"

лікарський засіб

**ЦИТРИК®,**  
**порошок для орального розчину**  
**zareestrovaniy в Україні терміном на 5 років.**

Термін дії реєстраційного посвідчення на території України до 29 березня  
2022 року.

*Зобов'язання при видачі реєстраційного посвідчення існують – надання детального опису системи  
управління ризиками у вигляді плану управління ризиками до 30.10.2017 відповідно до підпункту 1.8.2  
пункту 1.8 додатку 5 Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби,  
що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про  
внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого  
наказом МОЗ від 26.08.2005 № 426 (у редакції наказу МОЗ від 23.07.2015 № 460).  
Періодичність подання регулярно оновлюваного звіту з безпеки відповідно до Порядку здійснення  
нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування,  
затвердженого наказом МОЗ від 27 грудня 2006 року №898, зареєстрованого в Міністерстві юстиції  
України 29 січня 2007 року за №73/13340, становить: відповідно до періодичності як для лікарського  
засобу після державної реєстрації в Україні, як у першій країні світу.*

Заявник та його місцезнаходження  
**ПАТ "Фармак"**  
**Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63**  
Реєстраційне посвідчення оформлено 30.03.2017.

РП 021157



## ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

Назва лікарського засобу: **ЦИТРИК®**

Лікарська форма, дозування:  
порошок для орального розчину

Шлях введення: *пероральний*

Код АТХ: *N02B E51*

Показання:

*лікування симптомів грипу та застуди, включаючи гарячку та озноб, головний біль, нежить, закладеність носа та придаткових пазух, чхання та біль у тілі*

Вид, розмір та комплектність упаковки:

*по 22,13 г в саше; по 10 саше в пачці з картону з маркуванням українською та російською мовами*

Термін придатності: *2 роки*

Виробник(и) лікарського засобу:

*ПАТ "Фармак"  
Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74*



**ВИСНОВКИ  
ПРО ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД  
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

1. Назва лікарського засобу, лікарська форма, дозування:

*ЦИТРИК®,  
порошок для орального розчину*

2. Якісний та кількісний склад лікарського засобу:

Діючі речовини:

*1 саше містить: парацетамолу 325 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг,  
феніраміну малеату 20 мг, кислоти аскорбінової 50 мг*

Допоміжні речовини:

*натрію цитрат, кислота яблучна, кислота лимонна безводна, кальцію  
фосфат, цукроза, куркумін (E 100), титану діоксид (E171),  
ароматизатор «Лимон-Лайм»*

Начальник Управління  
фармацевтичної діяльності та  
якості фармацевтичної продукції



Т.М. Лясковський



## Акти впровадження

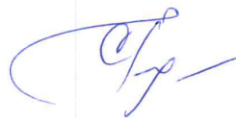
«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Технічний директор  
ПАТ «Фармак»  
А.М. Гой  
«27» \_\_\_\_\_ 2018 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень у виробництво

1. **Назва пропозиції для впровадження:** фармацевтична розробка складу і технології комбінованої твердої лікарської форми – порошку для орального розчину «Цитрік» по 22,13 г в саше № 10 (10x1) в пачці.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** ПАТ «Фармак», вул. Кирилівська, 74, м. Київ, Україна, старший інженер технологічної лабораторії центральної лабораторії фармацевтичної розробки, канд. фарм. наук Тригубчак О.В.
3. **Інформація про об'єкт впровадження:** в центральній лабораторії фармацевтичної розробки канд. фарм. наук Тригубчак О.В. були виконані дослідження з розробки складу і технології препарату «Цитрік», порошок для орального розчину, 22,13 г в саше № 10 (10x1) в пачці, до складу якого входить 0,325 г парацетамолу, 0,05 г аскорбінової кислоти, 0,01 г фенілефрину гідрохлорид та 0,02 г феніраміну maleat. Результати досліджень відображені в фармацевтичній розробці, вкладені в основу протоколу виготовлення серій та технологічного регламенту даного препарату, використовуються в технологічному процесі під час промислового випуску препарату «Цитрік», порошок для орального розчину, 22,13 г в саше № 10 (10x1) в пачці.
4. **Впроваджено:** порошок для орального розчину «Цитрік» по 22,13 г в саше № 10 (10x1) в пачці дозволені до медичного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/15885/01/01 від 29.03.2017) і серійно випускаються підприємством з 2017 року.

Начальник центральної лабораторії  
фармацевтичної розробки



Гурєєва С.М.

Керівник департаменту  
досліджень та розробки



Смішко Р.О.

Начальник відділу трансферу технологій



Антоненко П.М.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Технічний директор  
ПАТ «Фармак»

А.М. Гой

«25» 04 2018 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень у виробництво

1. **Назва пропозиції для впровадження:** фармацевтична розробка складу і технології комбінованої твердої лікарської форми – таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином, 75 мг/10 мг № 30 (10х3).
2. **Установа, її адреса, виконавці:** ПАТ «Фармак», вул. Кирилівська, 74, м. Київ, Україна, старший інженер технологічної лабораторії центральної лабораторії фармацевтичної розробки, канд. фарм. наук Тригубчак О.В.
3. **Інформація про об'єкт впровадження:** в центральній лабораторії фармацевтичної розробки канд. фарм. наук Тригубчак О.В. були виконані дослідження з розробки складу і технології таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином, 75 мг/10 мг № 30 (10х3). Результати досліджень апробовані на дослідно-промисловій ділянці ПАТ «Фармак».
4. **Висновок:** запропоновані склад і технологія таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином, 75 мг/10 мг № 30 (10х3) відтворювалися в дослідно-промислових умовах ПАТ «Фармак». Отримані таблетки відповідали вимогам МКЯ на момент випуску та в процесі зберігання.

Начальник центральної лабораторії  
фармацевтичної розробки

Гурєєва С.М.

Керівник департаменту  
досліджень та розробки

Смішко Р.О.

Начальник відділу трансферу технологій

Антоненко П.М.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень у виробництво

1. **Назва пропозиції для впровадження:** фармацевтична розробка складу і технології комбінованої твердої лікарської форми – шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу, аскорбінової кислоти по 300/200/300 мг/табл.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** ПАТ «Фармак», вул. Кирилівська, 74, м. Київ, Україна, старший інженер технологічної лабораторії центральної лабораторії фармацевтичної розробки, канд. фарм. наук Тригубчак О.В.
3. **Інформація про об'єкт впровадження:** в центральній лабораторії фармацевтичної розробки канд. фарм. наук Тригубчак О.В. були виконані дослідження з розробки складу і технології шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу, аскорбінової кислоти по 300/200/300 мг/табл. Результати досліджень апробовані на дослідно-промисловій ділянці ПАТ «Фармак».
4. **Висновок:** запропоновані склад і технологія шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу, аскорбінової кислоти по 300/200/300 мг/табл. відтворювалися в дослідно-промислових умовах ПАТ «Фармак». Отримані таблетки відповідають вимогам МКЯ на момент випуску та в процесі зберігання.

Начальник центральної лабораторії  
фармацевтичної розробки

Гурєєва С.М.

Керівник департаменту  
досліджень та розробки

Смішко Р.О.

Начальник відділу трансферу технологій

Антоненко П.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ТОВ «Інститут  
біомедичних технологій»  
В.В. Бігуняк  
«26»  2018 р.**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ****результатів наукових досліджень у виробництво**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** фармацевтична розробка складу і технології комбінованої твердої лікарської форми – таблеток «Комбідерм» № 50 в банці.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** ТОВ «Інститут біомедичних технологій», вул. Січових Стрільців, 8А, м. Тернопіль, Україна, канд. фарм. наук, доц. Тригубчак О.В.
3. **Інформація про об'єкт впровадження:** на основі порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 і 2 шару канд. фарм. наук, доц. Тригубчак О.В. були виконані дослідження з розробки складу і технології препарату «Комбідерм», таблетки № 50 в банці. Кожна таблетка вміщує 0,04 г кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 шару і 0,40 г кріоліофілізованої ксенодерми свині 2 шару. Препарат має виражені противиразкову і цукрознижувальну дії.
4. **Висновок:** запропоновані склад і технологія «Комбідерм», таблетки № 50 в банці відтворюються в умовах ТОВ «Інститут біомедичних технологій», пройшли доклінічні дослідження.

Зам директора  
по виробництву

Скрябун Т.П.



**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Перший проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Львівського національного  
медичного університету  
імені Данила Галицького,  
чл.-кор. НАМН України,  
проф. М.Р. Гжегоцький



«15» 04 2018 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** використання Sorb-Cel® при створенні шипучих лікарських форм.
2. **Установа, що розробила:** ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», доцент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, канд. фарм. наук Тригубчак О.В.
3. **Джерела інформації:**
  - 3.1. Тригубчак О.В. Изучения фармако-технологических свойств продуктов Sorb-Cel® для создания шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты / О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовий // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2015. – № 22 (219), вып. 32. – С. 191-199.
  - 3.2. Тригубчак О.В. Маркетингові дослідження ринку шипучих таблеток / О.В. Тригубчак // Здобутки експериментальної і клінічної медицини. – Укрмедкнига: Тернопіль, 2014. – № 2 (21). – С. 22-25.
4. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри технології ліків і біофармації при вивченні теми з промислової технології лікарських засобів «Тверді лікарські форми. Таблетки».
5. **Термін впровадження:** з жовтня 2017 року.
6. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень розширюють інформацію про нові допоміжні речовини для створення шипучих лікарських форм. Використання спеціальних готових продуктів Sorb-Cel® надає переваги, наведені у джерелі інформації.

**Відповідальні за впровадження:**

Доцент кафедри технології ліків і біофармації  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького

К.Ф. Ващенко

Завідувач кафедри технології ліків і біофармації  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького, доцент

С.Б. Білоус

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Проректор з навчально-педагогічної роботи  
ДВНЗ «Тернопільський державний  
медичний університет  
ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»,  
д-р мед. наук, проф. Шульгай А.Г.  
«17» 04 2018 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** методологія маркетингових та фармакоекономічних досліджень фармацевтичного ринку.
2. **Виконавці:** канд. фарм. наук Тригубчак О.В.
3. **Джерела інформації:**
  - 3.1. Trend Analysis of Combined Drugs Creation (for example Acetylsalicylic Acid) / O.V. Trygubchak, L.S. Voytkova // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2015. – Issue 10, Volume 3, October 2015 (Serial Number 23). – P. 451-462.
  - 3.2. Tryhubchak O.V. Substantiation of rational choice of statin therapy in Ukraine / Oksana Volodymyrivna Tryhubchak // International Journal of Science and Research. – January 2018. – Volume 7, Issue 1. – P. 1611 - 1622.
  - 3.3. Trygubchak O.V. Analysis of the assortment of antidiabetic drugs at the pharmaceutical market of Ukraine / O.V. Trygubchak // Вісник Фармації. – 2015. – № 3 (83). – С. 51-55.
  - 3.4. Швайка І.М. Дослідження асортименту лікарських засобів парацетамолу (ацетамінофену) / І.М. Швайка, О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2016. - № 1. – С. 66-73.
  - 3.5. Дзюбановський І.Я. Фармакоекономічна оцінка альтернативних методів лікування виразкової хвороби шлунку / І. Я. Дзюбановський, Л. Є. Війтович, О. В. Тригубчак // Шпитальна хірургія. – ТДМУ: Укрмедкнига. – 2015. - № 3. – С. 5-8.
4. **Впроваджено:** в навчальний процес кафедри: лекційний курс, практичні та семінарські заняття.
5. **Термін впровадження:** з лютого 2018 року.
6. **Ефективність впровадження:**

| Показник                      | За даними                                                                                                                                 |                         |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
|                               | Розробників                                                                                                                               | Установи, що впроваджує |
| Оцінка асортименту            | Аналіз ринку за складом, лікарською формою, країною і фірмою-виробником                                                                   |                         |
| Дослідження кон'юнктури ринку | Порівняння мінімальної, максимальної та середньої цін, розрахунок коефіцієнтів ліквідності, адекватності платоспроможності та доступності |                         |
| Фармакоекономічні дослідження | Методи «Мінімізація витрат», «Витрати-ефективність», «Витрати-корисність (утилітарність)»                                                 |                         |
| Формулярна система            | Аналіз «Державних формулярів лікарських засобів»                                                                                          |                         |

Результати наукових досліджень використовуються студентами при виконанні курсових та дипломних робіт.

#### Відповідальний за впровадження:

Завуч кафедри  
управління та економіки фармації  
з технологією ліків,  
канд. фарм. наук, доц.



А.І. Денис



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Проректор з навчально-педагогічної роботи  
ДВНЗ «Тернопільський державний  
медичний університет  
ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»,  
д-р мед. наук, проф. Шульгай А.Г.  
«17» 04 2018 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** характеристика сучасного стану створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів.
2. **Виконавці:** канд. фарм. наук Тригубчак О.В.
3. **Джерела інформації:**

3.1. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 2. Використання різних видів допоміжних речовин при одержанні таблеток методом прямого пресування / М. Б. Демчук, М. М. Васенда, М. Б. Чубка, О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 1 (10). – С. 76-80.

3.2. Сучасний стан створення виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 4. Сучасні аспекти створення та виробництва шипучих таблеток / І. І. Басакіна, Д. І. Дмитрієвський, О. В. Тригубчак, Г. М. Коріневська, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис 4 (16) – 2010. – С. 82-86.

3.3. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 6. Вплив технологічних операцій на зміни фізико-технологічних властивостей маси для таблетування при виробництві таблетованих лікарських препаратів / О. В. Тригубчак, М. Б. Демчук, В. П. Марценюк, І. І. Басакіна, І. Д. Дмитрієвський, В. М. Коваль, Н. О. Зарівна, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 3 (19). – С. 116-121.

3.4. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 10. Характеристика режимів пресування таблетованих лікарських препаратів. / О. В. Тригубчак, Ю. А. Равлів, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 2. – С. 137-141.

3.5. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 18. Особливості застосування та характеристика дезінтеграторів при виробництві таблеток / М.А. Ежнед, О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2015. – № 2 (34). – С. 130-135.

4. **Впроваджено:** в навчальний процес кафедри: лекційний курс, практичні та семінарські заняття.
5. **Термін впровадження:** з 2016 року.
6. **Ефективність впровадження:**

| Показник                                                                                                                                                                                                                        | За даними   |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                 | Розробників | Установи, що впроваджує |
| Використання характеристики показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведених в джерелах інформації. Результати наукових досліджень використовуються студентами при виконанні курсових та дипломних робіт. |             |                         |

**Відповідальний за впровадження:**

Доцент кафедри  
управління та економіки фармації  
з технологією ліків,  
канд. фарм. наук, доц.



Г.Р.Козир

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Проректор з навчально-педагогічної роботи  
ДВНЗ «Тернопільський державний  
медичний університет  
ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»,  
д-р мед. наук, проф. Шульгай А.Г.  
«29/4» 8 3 0 2018 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** підходи до створення комбінованих препаратів у формі твердих лікарських форм.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** ПАТ «Фармак», вул. Кирилівська, 74, м. Київ, Україна, канд. фарм. наук Тригубчак О.В.
3. **Джерела інформації:**
  - 3.1. Підходи до створення комбінованих твердих лікарських форм / О.В. Тригубчак, С.М. Гуреєва, О.О. Юр'єва, О.С. Лисенко, А.М. Гой // Ліки України плюс. – 2018. – № 1 (34).
  - 3.2. Вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток / О. О. Юр'єва, С. М. Гуреєва, О. В. Тригубчак // Південноукраїнський медичний науковий журнал. – 2017. – № 17. – С. 91-95.
  - 3.3. Изучение зависимости показателей качества таблеток амлодипина с валсартаном от количеств вспомогательных веществ с использованием метода регрессионного анализа / О. А. Юрьева, О. В. Тригубчак, С. Н. Гуреєва // Весник Фармації. – Витебский государственный медицинский университет, 2017. – № 3 (77). – С. 39-46.
1. **Впроваджено:** в навчальний процес кафедри: лекційний курс, практичні та семінарські заняття.
2. **Термін впровадження:** з квітня 2018 року.
3. **Ефективність впровадження:**

| Показник                                                                                                                                                                                                                                                                                   | За даними   |                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Розробників | Установи, що впроваджує |
| Використання підходів показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведених в джерелах інформації. Результати наукових досліджень розширюють знання студентів щодо сучасних технологічних прийомів при створенні комбінованих препаратів у формі твердих лікарських форм. |             |                         |

**Відповідальний за впровадження:**  
Завідувач кафедри фармації ФПО,  
д-р біол. наук, проф.



Л.С. Фіра



## «ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної  
та навчальної роботи

Запорізького державного  
медичного університету, доцент  
С.А. Моргунцова



04 2018 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** використання методу роликового компактування при створенні твердих лікарських форм.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** ПАТ «Фармак», вул. Кирилівська, 74, м. Київ, Україна, канд. фарм. наук Тригубчак О.В.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Influence of roller compaction parameters on properties of granules and quality characteristics of finished product / Olga O. Yuryeva, Yurii V. Naida, O.V. Tryhubchak, Yu. A. Kondratova, Svitlana N. Gureyeva, A.V. Goy // Journal of global pharma technology. – 2017. – Volume 06, Issue 9. – P. - 90-102.

3.2. Тригубчак О.В. Використання компактування при виробництві таблеток / О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовий, О. М. Юрьєва // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – № 2 (21). – С. 118-127.

4. **Ким впроваджено:** кафедра технології ліків.

5. **Ефективність впровадження:** результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес кафедри технології ліків у лекційний матеріал за темою: «Таблетовані пропарати. Технологія одержання таблеток», що надає інформацію про використання альтернативного методу вологої грануляції – роликового компактування.

6. **Строки впровадження:** з 2018 року.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри технології ліків,  
д.фарм.н., професор

В.В. Гладішев



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор

з науково-педагогічної роботи  
Національного університету  
«Львівська політехніка»О.Р. Давидчак  
«24» 04 2018 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** використання методів математичного планування експерименту при фармацевтичній розробці.
2. **Ким запропоновано:** ПАТ «Фармак».
3. **Укладач:** канд. фарм. наук Тригубчак О.В.
4. **Джерела інформації:**
  - 4.1. Вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток / О.О. Юр'єва, С.М. Гурєєва, О.В. Тригубчак // Південноукраїнський медичний науковий журнал. – 2017. – № 17. – С. 91-95.
  - 4.2. Використання регресійного аналізу при розробці твердих капсул на основі чебрецю звичайного / Н.О. Зарівна, О.В. Тригубчак, Л.С. Логойда // Південноукраїнський медичний науковий журнал. – 2017. – № 16. – С. 54-56.
  - 4.3. Підбір кількостей допоміжних речовин при створенні капсул з густим екстрактом чебрецю повзучого з використанням регресійного аналізу / Н.О. Зарівна, О.В. Тригубчак // Фармацевтичний часопис. – 2017. - № 2. – С. 47-51.
5. **Ким впроваджено:** кафедрою технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології, Національного університету «Львівська політехніка».
6. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень впроваджені у навчальний процес кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології в лекційний матеріал дисципліни: «Промислова технологія фармацевтичних виробництв», що розширює інформацію про результати використання методів математичного планування експерименту: дисперсійного і регресійного аналізів.
7. **Строки впровадження:** з 2018 року.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри  
технології біологічно активних сполук,  
фармації та біотехнології Інституту  
хімії та хімічних технологій  
д. х. н., професор

Новіков В. П.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Національного медичного  
університету  
імені О.О. Богомольця  
д.м.н. професор Т.М. Черненко



«26» 04 2018 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** фармацевтична розробка складу і технології комбінованої твердої лікарської форми – порошку для орального розчину «Цитрік» в саше.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** ПАТ «Фармак», вул. Кирилівська, 74, м. Київ, Україна, канд. фарм. наук, доцент Тригубчак О.В.
3. **Джерела інформації:**
  - Обґрунтування вибору допоміжних речовин у разі розроблення складу саше з протизапальними властивостями / О. В. Тригубчак, С. М. Гуреєва, О. О. Юр'єва, А. М. Гой // Фармацевтичний журнал. - 2017. - № 5-6. - С. 32-41.
  - Study of excipients quantities influence in the composition of the powder in sachet packages / O. Tryhubchak, S. Gureyeva, O. Yuryeva // ScienceRise. Фармацевтичні науки. – 2018. - № 1 (11). – С. 41-35.
  - Yuryeva O.O., Naida Y. V., Tryhubchak O.V., Kondratova Yu.A., Gureyeva S.N., Goy A.V. Influence of roller compaction parameters on properties of granules and quality characteristics of finished product. Journal of global pharma technology. 2017; 6( 9): 90-102.
4. **Впроваджено:** у навчальний та науковий процес кафедри аптечної та промислової технології ліків за темою «Виробництво твердих лікарських засобів» згідно протоколу №8 засідання кафедри від 16.04.2018 р.
5. **Термін впровадження:** 2018 – 2019 н.р.
6. **Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

**В.о. зав. кафедри аптечної та промислової технології ліків**  
**Національного медичного університету**  
**імені О.О.Богомольця, к.фарм.н.**

Ж.М.Полова

**Відповідальний за навчально-методичну роботу**  
**кафедри аптечної та промислової технології ліків, к.ф.н.**

О.М.Глушенко

**Відповідальний за впровадження, к.ф.н.**

Н.О. Козіко

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Проректор з науково-педагогічної роботи  
 Вищого державного навчального закладу  
 України «Буковинський державний  
 медичний університет»  
 І. В. Геруш  
 « 08 » 10 2018 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** розробка складу і технології комбінованих шипучих твердих лікарських форм.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** ПАТ «Фармак», вул. Кирилівська, 74, м. Київ, Україна, канд. фарм. наук Тригубчак О.В.
3. **Джерела інформації:**
  - 3.1. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Гурєєва СМ. Дослідження впливу природи допоміжних речовин на показники якості шипучих таблеток кислоти ацетилсаліцилової, парацетамолу і кислоти аскорбінової. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2018; Т. 11, 1(26): 64-8.
  - 3.2. Тригубчак ОВ, Гурєєва СМ, Юр'єва ОО, Гой АМ. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у разі розроблення складу саше з протизапальними властивостями. Фармацевтичний журнал. 2017; 5-6: 32-41.
  - 3.3. Tryhubchak O, Gureyeva S, Yuryeva O. Study of excipients quantities influence in the composition of the powder in sachet packages. ScienceRise. Фармацевтичні науки. 2018; 1 (11): 31-5.
4. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри фармації Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (БДМУ): лекційний курс, практичні заняття.
5. **Термін впровадження:** 2017-2018 навчальний рік.
6. **Ефективність впровадження:** результати наукових досліджень розширюють інформацію про впровадження методів математичного планування при створенні комбінованих шипучих твердих лікарських форм, показують вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні показники шипучих таблеток і порошків у пакетиках саше.

**Відповідальні за впровадження:**

Асистент кафедри фармації БДМУ,  
к. фарм. н.

Завідувач кафедри фармації БДМУ,  
к. фарм. н., доцент

Ткачук О. Ю.

Геруш О. В.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково – педагогічної  
(навчальної) роботи  
Одеського національного  
медичного університету  
проф. Ульянов В.О.



2018 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** фармацевтична розробка складу і технології комбінованої твердої лікарської форми – шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** ПАТ «Фармак», вул. Кирилівська, 74, м. Київ, Україна, канд. фарм. наук Тригубчак О.В.
3. **Джерела інформації:**
  - 3.1. Дослідження впливу природи допоміжних речовин на показники якості шипучих таблеток кислоти ацетилсаліцилової, парацетамолу і кислоти аскорбінової / О.В.Тригубчак, Т.А.Грошовий, С.М.Гуреєва // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 64-68.
  - 3.2. Тригубчак О.В. Маркетингові дослідження ринку шипучих таблеток / О.В. Тригубчак // Здобутки експериментальної і клінічної медицини. – Укрмедкнига: Тернопіль, 2014. – № 2 (21). – С. 22-25.
4. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри технології ліків при вивченні теми з промислової технології лікарських засобів «Тверді лікарські форми. Таблетки».
5. **Ефективність впровадження:** опрацьована методологія створення комбінованих шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти.
6. **Термін впровадження:** з квітня 2018 року.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри технології ліків  
Одеського національного  
медичного університету,  
доктор фармацевтичних наук

Борисук І.Ю

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Перший проректор

Івано-Франківського національного  
медичного університету

проф. Г.М. Ерстерюк

«21» 05 2018 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** методологія проведення маркетингових і фармакоекономічних досліджень.
2. **Установа, виконавці:** ПАТ «Фармак», канд. фарм. наук Тригубчак О.В.
3. **Джерела інформації:**
  - 3.1. Trygubchak O.V. Analysis of the assortment of antidiabetic drugs at the pharmaceutical market of Ukraine / O.V. Trygubchak // Вісник Фармації. – 2015. – № 3 (83). – С. 51-55.
  - 3.2. Дослідження асортименту лікарських засобів парацетамолу (ацетамінофену) / І.М. Швайка, О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2016. – № 1 (37). – С. 66-73.
  - 3.3. Tryhubchak O.V. Substantiation of rational choice of statin therapy in Ukraine / Oksana Volodymyrivna Tryhubchak // International Journal of Science and Research. – January 2018. – Volume 7, Issue 1. – P. 1611 - 1622.
4. **Впроваджено:** в навчальний процес кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету в лекційний курс при вивченні предметів менеджмент і маркетинг фармації, фармакоекономіка.
5. **Термін впровадження:** з квітня 2018 року.
6. **Ефективність впровадження:** використання результатів наукових досліджень показало методологію проведення маркетингових і фармакоекономічних досліджень, що використовується студентами при виконанні практичних завдань, курсових та дипломних робіт.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри організації та економіки  
фармації і технології ліків  
доктор фарм. наук, професор

Семенів Д.В.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова  
проф. О.В. Власенко  
\_\_\_\_\_ 2018 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** фармацевтична розробка багатокомпонентних шипучих твердих лікарських форм.
2. **Установа-розробник:** ПАТ «Фармак».

**Розроблювач:** канд. фарм. наук Тригубчак О.В.

#### Джерела інформації:

- 2.1. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у разі розроблення складу саше з протизапальними властивостями / О.В. Тригубчак, С.М. Гурєєва, О.О. Юр'єва, А.М. Гой // Фармацевтичний журнал. - 2017. - № 5-6. - С. 32-41.
- 2.2. Study of excipients quantities influence in the composition of the powder in sachet packages / O. Tryhubchak, S. Gureyeva, O. Yuryeva // ScienceRise. Фармацевтичні науки. – 2018. - № 1 (11). – С. 41-35.
- 2.3. Дослідження впливу природи допоміжних речовин на показники якості шипучих таблеток кислоти ацетилсаліцилової, парацетамолу і кислоти аскорбінової / О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовий, С.М. Гурєєва // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 64-68.

**Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра фармації.

3. **Результати застосування пропозиції** за період з квітня по травень 2018 р. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри фармації на практичних заняттях.
  4. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей промислового виробництва багатокомпонентних шипучих таблеток.
  5. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
  6. **Затверджено** на засіданні кафедри 21.05 2018 року (протокол № 13)
- Відповідальний за впровадження: доц. В.М. Коваль

Завідувач кафедри фармації  
доцент

О.В.Кривов'яз

## «ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної роботи  
Національного фармацевтичного  
університету,  
д. біол. наук, проф. А.Л. Загайко

\_\_\_\_\_ 2019 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** фармацевтична розробка складу і технології твердих лікарських форм.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** ПАТ «Фармак», вул. Кирилівська, 74, м. Київ, Україна, канд. фарм. наук Тригубчак О.В.
3. **Джерело інформації:**
  - 3.1. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Бегей НС, Найда ЮВ. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 28. Характеристика процесу виробництва і дослідження багатошарових таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2018;1:152-60.
  - 3.2. Martsenyuk V, Hroshovyi T, Trygubchak O, Klos-Witkowska A. On Machine Learning Approach for the Design of Pharmaceutical Technology of Tablets: Acetyl Salicylic Acid with Atorvastatin. *International Conference on Artificial Intelligence and Soft Computing*. Springer, Cham. 2019 Jun 16-20; Part II:216-27.
  - 3.3. Тригубчак О.В, Грошовий Т.А, Гуреєва С.М. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні та органолептичні характеристики шипучих таблеток кислоти ацетилсаліцилової, парацетамолу і кислоти *Фармацевтичний часопис*. 2018;4(48):19-26.
  - 3.4. Тригубчак О.В. Оптимізація складу шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти. *East European Science Journal*. 2018;9(37),3:34-41.
4. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри заводської технології ліків НФаУ при вивченні теми «Тверді лікарські форми. Таблетки» з дисциплін: «Технологія ліків», «Промислова технологія лікарських засобів».
5. **Термін впровадження:** з вересня 2019 року.
6. **Ефективність впровадження:** опрацьована методологія створення твердих лікарських форм.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри  
заводської технології ліків  
д-р фарм. наук, проф.

Рубан О.А.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-  
педагогічної роботи  
Національного  
фармацевтичного  
університету  
проф. Загайко А.Л.



2019 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** методологія маркетингових досліджень фармацевтичного ринку.
2. **Виконавці:** ПАТ «Фармак», вул. Кирилівська, 74, м. Київ, Україна, канд. фарм. наук Тригубчак О.В.
3. **Джерела інформації:**
  - 3.1. Trygubchak O.V., Voytkova L.S. Trend Analysis of Combined Drugs Creation (for example Acetylsalicylic Acid). Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2015 Oct; 10 (3), Serial Number 23: 451-62.
  - 3.2. Trygubchak O.V. Analysis of the assortment of antidiabetic drugs at the pharmaceutical market of Ukraine. Вісник Фармації. 2015; 3 (83): 51-5.
  - 3.3. Швайка І.М., Тригубчак О.В., Грошовий Т.А. Дослідження асортименту лікарських засобів парацетамолу (ацетамінофену). Фармацевтичний часопис. 2016; 1 (37): 66-73.
  - 3.4. Равлів Ю.А., Тригубчак О.В., Грошовий Т.А. Маркетингове дослідження ринку біологічно активних добавок та лікарських засобів, що містять амінокислоти. Фармацевтичний часопис. 2013; 4 (29): 63-7.
  - 3.5. Коріневська Г.М., Тригубчак О.В. Маркетингові дослідження ринку антигіпертензивних препаратів. Фармацевтичний часопис. 2011; 3 (19): 94-8.
4. **Впроваджено:** в навчальний процес кафедри: лекційний курс, практичні та семінарські заняття.
5. **Термін впровадження:** з вересня 2019 року.
6. **Ефективність впровадження:** опрацьована методологія проведення маркетингових досліджень фармацевтичного ринку. Результати наукових досліджень використовуються студентами при виконанні курсових та дипломних робіт.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри  
фармацевтичного маркетингу  
та менеджменту, проф.

Малий В.В.