Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ Університет

імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

#### БЕЛЕЙ НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА

УДК 615.451.13; 615.451.16; 615.43

**РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ І ДОСЛІДЖЕННЯ КАЛЬЦІЙ- ТА ЛЕЦИТИНВМІЩУЮЧИХ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**

15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Львів – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармацевтичних дисциплін Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров‘я України.

|  |  |
| --- | --- |
| **Науковий керівник:** | **доктор фармацевтичних наук, професор** ГРОШОВИЙ Тарас Андрійович**Тернопільський державний медичний** **університет імені І. Я. Горбачевського,**завідувач кафедри фармацевтичних дисциплін. |
| **Офіційні опоненти:** | **доктор фармацевтичних наук, професор** **КАЛИНЮК Тимофій Григорович**Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,завідувач кафедри технології ліків і біофармації; |
|  | **доктор фармацевтичних наук, професор****ПАШНЄВ Петро Дмитрович**Національний фармацевтичний університет,професор кафедри заводської технології ліків. |

#### **Захист дисертації відбудеться «\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 року о \_\_ 00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.35.600.02 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.**

#### **З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6).**

#### **Автореферат розісланий «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р.**

#### **Вчений секретар**

#### **спеціалізованої вченої ради** Г. Д. Гасюк

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Для правильного розвитку і росту організму, формування і підтримки кісток та зубів необхідна достатня кількість іонів кальцію, дефіцит яких сприяє розвитку різних патологій, найскладнішою з яких є остеопороз. Це захворювання вже набуло характеру епідемії і є однією з основних проблем охорони здоров’я в розвинених країнах (В. В. Поровознюк, 2005; Л. Я. Рожинська, 2000).

Харчування, збагачене кальцієм, а також додаткове вживання препаратів на його основі займають важливе місце серед профілактичних заходів щодо розвитку остеопорозу в усіх вікових періодах. Причому, більшу ефективність мають лікарські засоби, до складу яких, поряд з кальцієм, входять компоненти з остеотропною активністю (Н. В. Дєдух, 1999; А. В. Калашников и соавт., 1998).

Фосфоліпіди, до яких відноситься лецитин, є унікальними речовинами, оскільки завдяки своїм властивостям можуть застосовуватися для профілактики і лікування різноманітних патологій (О. М. Ипатова и соавт., 2004; А. П. Левицкий и соавт., 1995). Їх важливою біологічною функцією є вплив на мінералізацію та посилення кісткоутворення. Це робить лецитин перспективним засобом у терапії захворювань кісткової системи в комбінації із препаратами кальцію, вітаміном D3, який сприяє кращому засвоєнню іонів кальцію, і кислотою аскорбіновою, яка є необхідною для утворення та регенерації сполучної і кісткової тканин (В. Б. Спиричев, 2003).

Щорічне зростання захворюваності на остеопороз вимагає збільшення обсягу виробництва вітчизняних високоефективних і дешевших, порівняно з імпортними, кальцієвмісних препаратів, доступних широкому колу хворих. Тому створення комбінованих препаратів на основі кальцію цитрату і лецитину в комбінації з вітаміном D3 і кислотою аскорбіновою є актуальним завданням фармації.

**Зв‘язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планами науково-дослідної роботи кафедри фармацевтичних дисциплін Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського: «Пошук, створення, стандартизація лікарських препаратів і біологічно-активних добавок різних фармако-терапевтичних груп» (номер державної реєстрації 0103U001555, інв. № 0207U006413) і виконана у відповідності до плану проблемної комісії «Фармація» МОЗ та АМН України. Дослідження проводились у рамках угоди про співпрацю між Тернопільським державним медичним університетом імені І. Я. Горбачевського та Інститутом стоматології АМН України (м. Одеса).

**Мета і завдання дослідження.** Мета роботи: розробка складу, технології та дослідження таблеток на основі кальцію цитрату з лецитином, а також таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин, вітамін D3 і кислоту аскорбінову, для профілактики та лікування патологій, пов‘язаних із недостатнім вмістом і рівнем засвоєння кальцію в організмі.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- вивчити асортимент кальцієвмісних препаратів на фармацевтичному ринку України та проаналізувати дані літератури щодо застосування кальцію і лецитину в терапії патологій кісткової системи для обґрунтування доцільності створення лікарських препаратів на їх основі;

- визначити оптимальні режими пресування таблеток, що містять лецитин, як пластичний компонент з вираженими властивостями адгезії;

- дослідити вплив допоміжних речовин на властивості мас для таблетування і основні показники таблеток на основі кальцію цитрату та лецитину;

- теоретично та експериментально обґрунтувати склад i технологію таблеток на основі кальцію цитрату з лецитином;

- розробити склад і технологію таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин, вітамін D3 та кислоту аскорбінову, для профілактики і лікування захворювань, викликаних дефіцитом кальцію в організмі;

- розробити методики ідентифікації і кількісного визначення кальцію цитрату, лецитину, вітаміну D3 та кислоти аскорбінової в запропонованих таблетках;

- провести мікробіологічні дослідження розроблених таблеток, встановити термін і умови їх зберігання;

- розробити нормативно-технологічну документацію (проект технологічного регламенту та АНД) на таблетки, що містять кальцію цитрат і лецитин;

- апробувати у промислових умовах технологію і методики контролю якості таблеток кальцію цитрату з лецитином;

- провести токсикологічні дослідження розроблених таблеток, а також дослідити деякі елементи їх специфічної активності.

*Об’єкти дослідження.* Об‘єктами дослідження були кальцію цитрат, лецитин, вітамін D3, кислота аскорбінова і таблетки на їх основі.

*Предметом дослідження* стали розробка складу, технології та дослідження таблеток на основі кальцію цитрату з лецитином, а також таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин, вітамін D3 і кислоту аскорбінову.

*Методи дослідження.* При вирішенні поставлених у роботі завдань були використані наступні фармако-технологічні, фізико-хімічні і математичні методи:

- методи оцінки фізичних і фармако-технологічних властивостей порошкоподібних систем (форма і розміри, плинність, кут природного відкосу, фракційний склад, насипний об‘єм та насипний об‘єм після усадки, спресованість, сила виштовхування таблеток з матричного каналу);

- математично-статистичні методи планування експерименту і обробки результатів досліджень;

- фармако-технологічні методи дослідження показників якості розроблених таблеток (зовнішній вигляд, однорідність маси, стиранність, стійкість до роздавлювання, мікробіологічна чистота, органолептичні властивості тощо);

- методи ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин у таблетках (якісні кольорові реакції, тонкошарова хроматографія, УФ-спектрофотометрія, для кількісного визначення − метод високоефективної рідинної хроматографії, йодометричний метод, зворотне комплексонометричне титрування), кислотне число лецитину;

- методи вивчення показників токсикологічної безпеки таблеток на основі кальцію цитрату з лецитином, а також таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин, вітамін D3 і кислоту аскорбінову.

Дослідження специфічної активності запропонованих таблеток для жування під умовними назвами «Кальцитин» і «Кальцитин форте» проводили за методиками, рекомендованими Фармакологічним центром МОЗ України.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше встановлено технологічні режими таблетування порошкових сумішей, що містять лецитин у кількості не менше 30 %, та одержано таблетки на його основі, які відповідають вимогам Державної Фармакопеї України.

Вперше досліджено у динаміці залежність технологічних параметрів порошкоподібних сумішей лецитину в поєднанні з кальцію цитратом, а також вітаміном D3 і кислотою аскорбіновою від додавання ряду нових допоміжних речовин: різних марок мікрокристалічної целюлози, поперечнозшитих полівінілпіролідонів, метилцелюлози різної молекулярної маси, моногідрату лактози та тиску пресування таблеток.

Теоретично й експериментально обґрунтовано склад і технологію таблеток для жування на основі лецитину і кальцію цитрату, а також таблеток, що містять лецитин, кальцію цитрат, вітамін D3 і кислоту аскорбінову, які проявляють остеотропні властивості.

Досліджено показники якості таблеток для жування під умовними назвами «Кальцитин» і «Кальцитин форте», розроблено методики аналізу лікарських речовин, що входять до їх складу, встановлено умови та термін зберігання запропонованих таблеток.

Фармакологічними дослідженнями встановлено, що таблетки для жування «Кальцитин» і «Кальцитин форте» проявляють остеотропні властивості і є відносно нешкідливими для організму.

Подано заявки на винахід: «Спосіб одержання таблеток на основі лецитину» та на корисну модель: «Таблетки на основі кальцію цитрату», які пройшли формальну експертизу.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено склад і технологію таблеток для жування на основі кальцію цитрату з лецитином для профілактики дефіциту кальцію в організмі, а також таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин, вітамін D3 і кислоту аскорбінову, для комбінованої терапії захворювань, викликаних недостатнім вмістом і рівнем засвоєння кальцію.

Розроблено проект АНД на таблетки, що містять кальцію цитрат і лецитин, і проект технологічного регламенту на виготовлення таблеток для жування під умовною назвою «Кальцитин». Технологія отримання та методики аналізу таблеток апробовані в промислових умовах на підприємстві ВАТ «Тернофарм» (акти апробації від 23.10.2007 р.).

Фармакологічними дослідженнями встановлена специфічна (остеотропна) активність таблеток для жування «Кальцитин» і «Кальцитин форте» (акти від 15.05.2008 р.).

Фрагменти роботи впроваджені до навчального процесу кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 30. 10. 2007 р.), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 18. 10. 2007 р.), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 27. 04. 2007 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто:

- здійснено пошук та аналіз даних літератури щодо сучасного стану використання кальційвміщуючих препаратів та лецитину для профілактики і лікування патологій кісткової системи, а також щодо виробництва таблетованих препаратів;

- проведено фармако-технологічні та фізико-хімічні дослідження властивостей кальцію цитрату, лецитину, їх сумішей з вітаміном D3 і кислотою аскорбіновою та допоміжними речовинами, а також вивчено показники якості таблеток на їх основі;

- теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено оптимальний склад та раціональну технологію таблеток для жування під умовними назвами «Кальцитин» і «Кальцитин форте»;

- розроблено методики якісного та кількісного аналізу лікарських речовин у запропонованих таблетках, проведено стандартизацію та вивчено стабільність при зберіганні таблеток для жування «Кальцитин» і «Кальцитин форте»;

- розроблено проект АНД і проект технологічного регламенту на таблетки для жування «Кальцитин»;

- проведено апробацію технології та методик аналізу таблеток для жування «Кальцитин» в умовах промислового виробництва.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на VII Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2003), на Міжнародній науковій конференції «Актуальні питання фармацевтичної та медичної практики» (Запоріжжя, 2004), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічних добавок» (Тернопіль, 2004), на IХ Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2005), на VІ Національному з‘їзді фармацевтів України «Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України» (Харків, 2005), на Міжнародній науково-практичній конференції «Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічних добавок» (Харків, 2006), на Міжнародній науково-практичній конференції «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2006), на Х Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2006).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 13 робіт, у тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях, 8 тез доповідей.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 191 сторінці друкованого тексту, основний зміст роботи – на 165 сторінках. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, об‘єктів і методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, результатів фармакологічних досліджень, загальних висновків, списку використаної літератури, який включає 232 джерела, з яких 111 іноземних авторів, та 12 додатків. Дисертація ілюстрована 56 рисунками, 31 таблицею.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

У **вступі** наведена актуальність теми, формулюються мета та основні завдання досліджень, відзначається наукова новизна та практична цінність отриманих результатів.

**У першому розділі «Фармакологічні аспекти застосування лікарських засобів на основі кальцію і лецитину. Сучасний стан технології таблетованих препаратів»** розглянуто фармакологічні аспекти застосування лікарських засобів на основі солей кальцію і лецитину. Розглянута роль іону кальцію та вітаміну D3 в профілактиці та лікуванні ряду захворювань, зокрема остеопорозу. Показано роль кислоти аскорбінової та лецитину в створенні кальцієвмісних препаратів третього покоління.

Проведений маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України кальцієвмісних лікарських препаратів. Встановлено, що більшість вітчизняних кальцієвмісних препаратів (82,8 %) складають монопрепарати І-го покоління на основі простих солей (кальцію глюконат, кальцію гліцерофосфат тощо). В Україні зареєстровано 12 препаратів кальцію ІІ покоління, із них лише один препарат випускається вітчизняним виробником. Із зареєстрованих 9-ти препаратів третього покоління, два вітчизнячного виробництва. Найбільший відсоток імпортних кальцієвмісних препаратів надходить із США (43,4 %) та Норвегії (19,4 %).

Важливо збільшити номенклатуру і об‘єм виробництва вітчизняних препаратів кальцію ІІ і ІІІ покоління, які б не поступалися за активністю і спектром фармакологічної дії імпортним препаратам. Обґрунтовано доцільність створення комбінованих лікарських засобів на основі лецитину і кальцію цитрату, а також лецитину, кальцію цитрату, кислоти аскорбінової і вітаміну D3.

Розглянуті технологічні аспекти одержання таблетованих препаратів, способи і методи їх одержання, нові допоміжні речовини, що використовуються при виробництві таблеток.

**У другому розділі «Об‘єкти і методи дослідження»** наведена характеристика лікарських та допоміжних речовин і методик дослідження.

Кальцію цитрат – порошок білого кольору, погано розчинний у воді, малорозчинний в спирті.

Лецитин соняшниковий − це фосфоліпідний комплекс соняшникової олії, містить не менше 96,5 % фосфоліпідів, що є водонерозчинними сполуками – амфофілами, здатними набрякати. Легко розчинний в спирті етиловому, особливо при температурі 50 °С, в ефірі, хлороформі, бензолі, сірководні, але не розчиняється в холодному ацетоні.

Кислота аскорбінова – кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали, що змінюють колір під впливом повітря і вологи. Легко розчинна у воді, розчинна у 96 % спирті, практично не розчинна в ефірі.

Холекальциферол – білі або жовтувато-білі гранули, (гранульована форма одержана шляхом дисперсії олійного розчину вітаміну D3 на відповідній основі, яка є сумішшю желатину і карбогідратів). Практично не розчинний у воді, добре розчинний у спирті етиловому, розчинний у жирних оліях.

Фосфоліпіди в субстанції лецитину і таблетках на його основі, а також кислоту аскорбінову ідентифікували за допомогою хроматографії в тонкому шарі сорбенту. Ідентифікацію кальцію цитрату проводили за допомогою хімічних реакцій. Холекальциферол ідентифікували спектрофотометрично.

Кількісне визначення лецитину проводили за вмістом загального фосфору спектрофотометрично. Кальцію цитрат визначали зворотнім комплексо-нометричним титруванням. Кислоту аскорбінову визначали йодометричним методом. Кількісне визначення холекальциферолу проводили за допомогою високоефективної рідинної хроматографії.

Для розробки оптимального складу і раціональної технології таблеток кальцію цитрату і лецитину, а також таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин, вітамін D3 і кислоту аскорбінову, використовували математичне планування експерименту, яке дозволило дослідити вплив значної кількості якісних і кількісних факторів на властивості мас для таблетування і показники таблеток, що містять пластичний компонент із вираженими властивостями адгезії – лецитин. Було одержано і досліджено 166 серій таблеток, до складу яких входило більше 10-ти компонентів. Тактика проведення експериментальних досліджень включала наступні етапи:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вибір фармацевтичних факторів (якісних і кількісних) |  | Апріорне ранжування |
|  |  |  |
| Вибір кращих поєднань допоміжних речовин  |  | Плани дисперсійного аналізу |
|  |  |  |
| Встановлення рівнів та переліків кількісних факторів |  | Насичені плани типу випадкового балансу |
|  |  |  |
| Вивчення та встановлення взаємозв’язку між факторами  |  | Плани регресійного аналізу |
|  |  |  |
| Встановлення оптимального складу і технології таблеток  |  | Аналіз рівнянь другого порядку та побудова графічних залежностей |

Для прийняття компромісного рішення при виборі оптимального варіанту використовували узагальнений показник – функцію бажаності.

**У третьому розділі «Розробка складу і технології таблеток для жування «Кальцитин»»** представлено результати досліджень при розробці оптимального складу і технології таблеток для жування на основі лецитину і кальцію цитрату під умовною назвою «Кальцитин».

Ґрунтуючись на фізичних і технологічних властивостях кальцію цитрату, лецитину і їх суміші, вивчали можливість одержання таблеток на їх основі двома методами – методом вологої грануляції і прямого пресування. При використанні методу вологої грануляції було вивчено вплив 25-ти допоміжних речовин з різними фізико-технологічними властивостями на основні показники таблеток кальцію цитрату з лецитином. Отримані таблетки за більшістю показників відповідали вимогам ДФ України. Однак найбільшою проблемою при їх отриманні вказаним методом був незадовільний зовнішній вигляд, шороховатість поверхні, зумовлені адгезією таблетної маси до пуансонів.

Тому було вирішено вивчити можливість отримати таблетки на основі лецитину і кальцію цитрату методом прямого пресування з використанням як традиційних, так і нових допоміжних речовин.

Лецитин соняшниковий за властивостями займає проміжне місце між порошком і в’язкою масою, є пластичним компонентом з вираженими властивостями адгезії. З метою наближення його суміші з кальцієм цитратом до стану порошку необхідно було підібрати раціональні допоміжні речовини. Для цього були вивчені різні їх групи: А − наповнювачі (а1 – магнію карбонат основний, а2 – сорбіт, а3 – Таблетоза 80, а4 – Ludipress, а5 – натрію хлорид); В – порошкоподібні зразки целюлози і мікрокристалічної целюлози (b1 – МКЦ 101, b2 – МКЦ 102, b3 – МКЦ 12, b4 – Vitocel, b5 – Prosolv 90); C – різні марки полівінілпіролідону (с1 – Kollidon CL, с2 – Kollidon 30, с3 – Kollidon 17 PF, с4 – Polyplasdon XL 10, с5 – ПВП); D – різні марки ефірів метилцелюлози (МЦ) і гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) (d1 – Metolosae SM 100, d2 – Metolosae 60 SH 100000, d3 – Metolosae 90 SH 10000, d4 – Metolosae SM 15, d5 – Pharmacoat 603); E – антифрикційні речовини (е1 – магнію стеарат, е2 – кальцію стеарат, е3 – кислота стеаринова, е4 – кремнію діоксид, е5 – тальк). Досліджено 25 серій таблеток.

За допомогою одного із планів дисперсійного аналізу, а саме 5х5 гіпер-греко-латинського квадрату, встановлено вплив допоміжних речовин на плинність маси для таблетування (у1), засипку матричного каналу (у2), процес пресування таблеток (у3), їх зовнішній вигляд (у4) і однорідність маси (у5), стійкість до роздавлювання (у6), стиранність (у7), процес розпадання таблеток (у8), на поведінку таблеток при їх витримуванні в умовах підвищеної температури і вологості протягом доби (у9, у10), силу виштовхування таблеток з матричного каналу прес-інструменту (у11), функцію бажаності (**D**).

За кожним відгуком за допомогою множинного критерію Дункана будували ранжований ряд переваг. Пошук кращих поєднань здійснювали за допомогою узагальненого показника − функції бажаності.

Плинність маси для таблетування найбільше залежить від виду наповнювача і марки метилцелюлози. Найбільш значущим фактором для однорідності маси таблеток кальцію цитрату з лецитином є група антифрикційних речовин, вид яких має важливе значення і для сили виштовхування таблеток. Група наповнювачів є найбільш значущим фактором для стійкості таблеток до роздавлювання і стираності.

Для таблеток для жування ДФ України не вимагає проводити тест «розпадання», оскільки дана лікарська форма попадає в організм в диспергованому стані. Але в нашій роботі ми досліджували вплив допоміжних речовин на процес розпадання таблеток «Кальцитин» для того, щоб відсіяти ті, які можуть погіршити вивільнення і, відповідно, фармацевтичну доступність лікарських речовин з таблетованої лікарської форми.

Встановлено, що найбільш суттєво на цей показник впливає група ефірів МЦ, за нею стоїть група наповнювачів, найменше впливають на розпадання речовини групи ПВП.

Щоб виключити зі складу ті допоміжні речовини, які можуть погіршувати стабільність таблеток для жування «Кальцитин» в процесі зберігання, ми вивчали їх поведінку в умовах підвищеної температури і вологості протягом доби.

Для подальших досліджень із створення таблеток кальцію цитрату з лецитином були відібрані наступні допоміжні речовини: із групи наповнювачів − Таблетоза 80 і магнію карбонат основний; з групи порошкоподібних зразків МКЦ − Prosolv 90 і МКЦ 102; з групи ПВП − Kollidon 30 і Kollidon 17 PF; з групи МЦ і ГПМЦ − Pharmacoat 603 і Metolosae SМ 100; із антифрикційних речовин – кальцію стеарат і кремнію діоксид.

За допомогою методу випадкового балансу вивчали вплив таких кількісних факторів на властивості мас для таблетування і основні показники таблеток для жування «Кальцитин»: х1 – маса магнію карбонату основного на одну таблетку (в інтервалі 0,0250 − 0,0320 г); х2 – маса Таблетози 80 (0,0250 − 0,0320 г); х3 – маса МКЦ 102 (0,0150 − 0,0200 г); х4 – маса Prosolv 90 (0,0160 − 0,0230 г); х5 – маса Kollidon 30 (0,0150 − 0,0200 г); х6 – маса Kollidon 17 PF (0,0150 − 0,0200 г); х7 – маса Metolosae SM 100 (0,0150 − 0,0200 г); х8 – маса Pharmacoat 603 (0,0150 − 0,0200 г); х9 – маса кальцію стеарату (0,0000 − 0,0065 г); х10 – маса кремнію діоксиду (0,0000 − 0,0065 г).

При одержані таблеток всіх 16-ти серій даного експерименту не спостерігалася їх адгезія до прес-інструменту, тобто процес пресування (у3) і зовнішній вигляд таблеток (у4) були задовільними.

Встановлено, що при збільшенні вмісту магнію карбонату основного у складі таблеток для жування «Кальцитин» покращується плинність маси для таблетування (у1), стійкість таблеток до роздавлювання (у6), стираність (у7), розпадання (у8), їх стійкість в умовах підвищеної температури і вологості (у9, у10), однак погіршується однорідність маси таблеток (у5) і сила їх виштовхування з матричного каналу (у11).

Із збільшенням маси Таблетози 80 погіршуються у1, у6 і у7, але спостерігається покращення у8 і узагальненого показника (**D**). Зростання вмісту МКЦ 102 в складі таблеток покращує у6, у8, у9, у10, при цьому погіршується у7. На всі інші показники даний фактор не впливає. При збільшенні маси Prosolv 90 у складі таблеток для жування «Кальцитин» спостерігається погіршення у8 і у7, але покращується у6; всі інші показники не залежать від даного фактору. Зростання вмісту Kollidon 30 у складі таблетованої лікарської форми в більшій мірі покращує узагальнений показник, ніж Kollidon 17 PF. При введені до складу таблеток більшої кількості Metolosae SM 100 спостерігається погіршення всіх показників, окрім у7. Те ж саме можна сказати про зростання вмісту Pharmacoat 603 у складі таблеток, при якому незначно покращуються у6, у7, у10. При збільшенні маси кальцію стеарату у складі таблеток покращуються значення насипної густини (у2) і у10, а показники у1, у6, у7, у8 і **D** погіршуються. Збільшення маси кремнію діоксиду в складі таблеток погіршує значення більшості показників, однак при цьому покращує сумарний показник. На основі отриманих результатів із вивчених десяти кількісних факторів з подальших досліджень були виключені х4, х6, х7, х8, х9.

З метою оптимізації складу таблеток для жування «Кальцитин» допоміжні речовини, які забезпечили кращі результати, вивчалися додатково на п‘яти рівнях за допомогою симетричного ротатабельного композиційного ортогонального плану другого порядку (табл. 1), за допомогою якого було реалізовано 36 серій.

*Таблиця 1*

**Кількісні фармацевтичні фактори, які вивчалися при оптимізації складу таблеток для жування «Кальцитин»**

|  |  |
| --- | --- |
| Фактор | Рівень фактору |
| Нижня «зіркова» точка«-α» | Нижнійрівень«-» | Основнийрівень«0» | Верхній рівень«+» | Верхня«зіркова»точка«+α» |
| х1 – маса магнію карбонату основного, г | 0,020 | 0,030 | 0,040 | 0,050 | 0,060 |
| х2 – маса Таблетози 80, г | 0,020 | 0,030 | 0,040 | 0,050 | 0,060 |
| х3 – маса МКЦ 102, г | 0,020 | 0,030 | 0,040 | 0,050 | 0,060 |
| х4 – маса Kollidon 30, г | 0,010 | 0,020 | 0,030 | 0,040 | 0,050 |
| х5 – маса кремнію діоксиду, г | 0,001 | 0,004 | 0,007 | 0,010 | 0,013 |

Взаємозв’язок між вивченими факторами і досліджуваними показниками описували за допомогою рівнянь регресії другого порядку. Так, взаємозв’язок між вивченими факторами і стійкістю таблеток кальцію цитрату з лецитином до роздавлювання описується наступним рівнянням регресії:

у = 54,48 – 0,39x1 + 2,17x3 – 0,2x5 – 0,74x1x2 + 1,68x1x5 + 0,51x2x3 + 1,06x2x4 – 1,8x2x5 + 1,59x3x4 – 1,44x12 – 0,55 x22 – 0,8x42 – 0,47x52

В рівнянні регресії статистично незначущими виявилися коефіцієнти b2, b4, b13, b14, b35, b45, b33.

Згідно рівняння регресії, із збільшенням кількості МКЦ 102 в складі таблеток «Кальцитин» їх стійкість до роздавлювання підвищується, а кількості магнію карбонату основного – знижується. Значущість квадратичних та парних коефіцієнтів вказує на взаємодію між факторами. Подібним чином отримували рівняння регресії для інших вивчених відгуків.

Для визначення оптимального співвідношення допоміжних речовин у складі таблеток для жування «Кальцитин» на наступному етапі експерименту рівняння регресії перетворювали у модель для двох факторів (х1 і х5) шляхом стабілізації всіх інших факторів (х2, х3 і х4) на рівнях, які забезпечили найкращі результати. На основі перетворених рівнянь регресії будували лінії рівного виходу вивчених відгуків у системі координат х1 і х5 (рис. 1).

На рис. 1 наведені контурні криві, які дають можливість візуально визначити компромісне рішення завдання оптимізації.



Рис. 1. Вплив вмісту допоміжних речовин на властивості маси для таблетування і основні показники таблеток для жування «Кальцитин»:

··············· плинність маси для таблетування, **−·−·−·−·−·−·** однорідність маси таблеток,

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_** стійкість таблеток до роздавлювання, **− − − − − −** процес розпадання.

Аналіз даного рисунка показав, що максимальне значення плинності − 4,1 г/с спостерігається у випадку, коли фактори х1 і х5 знаходяться на нижній «зірковій» точці (точка 1). Мінімальне значення однорідності маси таблеток для жування «Кальцитин» становить 1,4 %, яке отримано, коли х1 знаходиться на основному рівні, а х5 − у верхній зірковій точці «+α» (точка 2). Однак, при будь-якому поєднанні відхилення від середньої маси не перевищує допустимі фармакопейні норми (± 5 %). Найменше значення стійкості таблеток до роздавлювання відповідає «+α» для х1 і «-α» для х5. Розпадання таблеток для жування «Кальцитин» проходить найкраще в точці, яка відповідає «+α» для магнію карбонату основного і «-α» для кремнію діоксиду, і становить 30 хв. Встановлено, що стираність таблеток для жування «Кальцитин» не залежить від вмісту кремнію діоксиду і магнію карбонату основного в їх складі.Таким чином, при вивченні 2-х факторів з врахуванням значень 5-ти відгуків було вирішено стабілізувати х1 і х5 на нижньому рівні, х2 − на основному, х3 і х4 − у верхній «зірковій» точці.

Оскільки таблетки «Кальцитин» призначенні для жування, доцільно надати їм приємних органолептичних властивостей. З метою визначення оптимальних кількостей коригентів досліджували вплив їх вмісту на основні показники таблеток «Кальцитин»: х1 – маса кислоти лимонної на одну таблетку (в інтервалі 0,0065 − 0,00325 г); х2 – маса аспартаму (0,0065 − 0,00325 г); х3 – маса ароматизатора (0,0065 − 0,00325 г). Із п‘яти ароматизаторів (апельсиновий, банановий, ванільний, шоколадний і ароматизатор «диня») незалежними експертами ароматизатор банановий був визначений як найкращий.

Необхідні органолептичні властивості мала перша серія таблеток, в якій коригенти вивчалися на верхньому рівні (в більшій кількості). На основі проведених досліджень встановлено оптимальний склад таблеток для жування «Кальцитин»: кальцію цитрат – 0,25 г, лецитин – 0,20 г, магнію карбонат основний, Таблетоза 80, МКЦ 102, Kollidon 30, кремнію діоксид, лимонна кислота, аспартам, ароматизатор банановий.

Таблетки для жування «Кальцитин» містять у значній кількості пластичний компонент з вираженими властивостями адгезії − лецитин, і тому вимагають специфічних підходів до проведення процесу пресування та встановлення технологічних параметрів виробництва.

На наступному етапі ми вивчали вплив тиску пресування на міцність таблеток для жування «Кальцитин» (рис. 2.) і наявність адгезії таблеток до прес-інструменту.

Встановлено, що значення тиску пресування в інтервалі від 2880 до 3280 кг с/см2 забезпечує відсутність адгезії таблетної маси до прес-інструменту, а також найбільшу міцність таблеток.

**Тиск пресування, кг с/см2**

Рис. 2. Залежність стійкості таблеток до роздавлювання від величини тиску пресування.

**У** **четвертому розділі «Розробка складу і технології таблеток для жування «Кальцитин форте»»** наведені експериментальні результати з розробки складу і технології таблеток для жування, що містять кальцію цитрат, лецитин, вітамін D3 і кислоту аскорбінову, під умовною назвою «Кальцитин форте».

В експеримент було включено 16 допоміжних речовин, які згруповано у чотири фактори за властивостями і призначенням: А − наповнювачі (а1 – магнію карбонат основний, а2 – сорбіт, а3 – Таблетоза 80, а4 – Ludipress); В – порошкоподібні зразки мікрокристалічної целюлози (b1 – МКЦ 101, b2 – МКЦ 102, b3 – МКЦ 12, b4 – Prosolv 90); C – різні марки полівінілпіролідону (с1 – Kollidon CL, с2 – Kollidon 30, с3 – Kollidon 17 PF, с4 – ПВП); D – різні марки ефірів МЦ і ГПМЦ (d1 – Metolosae SM 100, d2 – Metolosae 90 SH 10000, d3 – Metolosae SM 15, d4 – Pharmacoat 603). За допомогою 4х4 греко-латинського квадрату досліджували в динаміці залежність плинності маси для таблетування (y1), однорідності маси таблеток (y2), стійкості їх до роздавлювання (y3), розпадання (y4), стираності таблеток (у5), сили виштовхування (у6), поведінки таблеток при їх витримуванні в умовах підвищеної температури і вологості протягом доби (у7), узагальненого показника (**D**) від виду допоміжних речовин.

За кожним відгуком будували ранжований ряд переваг щодо впливу значущих факторів. Вибір кращих поєднань допоміжних речовин здійснювали на основі аналізу функції бажаності. Встановлено, що кращі результати за сукупним показником отримували при використанні Таблетози 80, МКЦ 12, Prosolv 90, ПВП і Kollidon 17 PF. Вплив кремнію діоксиду на вивчені показники був неоднозначним, тому його детальніше досліджували в наступному експерименті.

За допомогою дробного факторного експерименту типу 27-4  вивчався вплив кількісних факторів на основні показники таблеток для жування «Кальцитин форте»: х1 – маса Таблетози 80 на одну таблетку (в інтервалі 0,0200 − 0,0150 г); х2 – маса сорбіту (0,0150 − 0,0200г); х3 – маса МКЦ 12 (0,0060 − 0,0080 г); х4 – маса Prosolv 90 (0,0060 − 0,0080 г); х5 – маса ПВП (0,0060 − 0,0080 г); х6 – маса Kollidon 17 PF (0,0060 − 0,0080 г); х7 – маса кремнію діоксиду (0,000 − 0,0041 г).

Взаємозв’язок між вивченими факторами та параметрами якості таблеток для жування «Кальцитин форте» встановлювали за допомогою рівнянь регресії першого порядку. Так, взаємозв’язок між вивченими факторами та стійкістю таблеток «Кальцитин форте» до роздавлювання описується наступним рівнянням регресії:

у= 50,713 + 0,888х1 + 1,138х2 +3,713х3 + 1,213х4 – 0,863х5 – 0,813х6 − 0,788х7

Перші чотири фактори покращують стійкість досліджуваних таблеток до роздавлювання, зростання ж кількості ПВП, кремнію діоксиду і Kollidon 17 PF практично в однаковій мірі погіршують даний показник. Аналогічно встановлений взаємозв’язок між вивченими факторами та іншими відгуками.

Врахувавши результати статистичної обробки експериментальних даних, пріоритетність показників для таблеток, що призначенні для жування, з використанням методу «стрімкого сходження» до оптимуму, було обрано оптимальний склад і розроблено технологічну схему виробництва таблеток для жування «Кальцитин» та «Кальцитин форте» (рис. 3).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Вихідна сировина, проміжна продукція та матеріали |  | **Підготовка виробництва** |  | Контроль в процесі виробництва |
|  |  |  |
|  |  | **Виготовлення таблеток** |  |  |
|  |  |  |  |  |
| Кислота лимонна |  | Стадія 1Подрібнення кислоти лимонної |  | Ступінь подрібнення, повнота подрібнення |
|  |  |  |  |  |
| Кальцію цитрат, лецитин |  | Стадія 2Одержання суміші кальцію цитрату з лецитином |  | Однорідність, час перемішування, режим роботи змішувача |
|  |  |  |  |  |
| Суміш зі стадії 2, магнію карбонат основний, Таблетоза 80, МКЦ 102, Kollidon 30, кремнію діоксид, кислота лимонна, аспартам, ароматизатор банановий |  | Стадія 3Одержання маси для таблетування  |  | Однорідність, послідовність змішування, час перемішування, режим роботи опудрювача |
|  |  |  |  |  |
| Маса для таблетування зі стадії 3 |  | Стадія 4Пресування і знепилення таблеток |  | Режим роботи РТМ-41, показники таблеток, ідентифікація і кількісне визначення діючих речовин |
|  |  |  |  |
|  |  | **Пакування таблеток** |  |  |
|  |  |  |  |  |
| Таблетки зі стадії 4, блістери |  | Стадія 5Фасування таблеток у блістери |  | Кількість таблеток в упаковці, цілісність упаковки, правильність друку |
|  |  |  |  |  |
| Таблетки в блістерах, листки-вкладиші  |  | Стадія 6Пакування блістерів у пачки |  | Комплектність, правильність друку |
|  |  |  |  |  |
| Пачки з таблетками в блістерах, групові етикетки |  | Стадія 7Пакування пачок у коробки |  | Комплектність, правильність друку |
|  |  |  |  |  |
|  |  | **Готова продукція** |  | Контроль якості |

Рис. 3. Технологічна схема одержання таблеток для жування «Кальцитин»

**У п‘ятому розділі «Дослідження таблеток для жування «Кальцитин» і «Кальцитин форте»»** наведені результати вивчення показників якості розроблених таблеток для жування «Кальцитин» і «Кальцитин форте».

На підставі сучасних фармакопейних вимог і отриманих технологічних і фізико-хімічних характеристик нами були дослідженні показники якості розроблених таблеток.

Для ідентифікації кальцію цитрату були використані фармакопейні реакції на іони кальцію і цитрат-іон.

З метою ідентифікації лецитину було застосовано осадову реакцію (з кадмію хлоридом − жовтувато-білий осад), також тонкошарову хроматографію з використанням як речовини-свідка лецитину соняшникового.

Ідентифікацію кислоти аскорбінової проводили тонкошаровою хроматографією з використанням розчинів речовин-свідків.

Для ідентифікації холекальциферолу використали метод спектрофотометрії і рідинну хроматографію. Оптичну густину досліджуваного розчину вимірювали при довжині хвилі, значення якої лежало в інтервалі 200–250 нм. Пікоподібний максимум поглинання отримали при 205 ± 2 нм.

Опрацьовано методику для кількісного визначення лецитину в запропонованих таблетках за вмістом загального фосфору методом спектрофотометрії. Оптичну густину досліджуваного розчину визначали при довжині хвилі 625 ± 2 нм.

Для кількісного визначення кальцію цитрату запропоновано зворотне комплексонометричне титрування з попередньою мінералізацією препарату.

Опрацьовано методику для контролю вмісту холекальциферолу методом рідинної хроматографії з попереднім омиленням лецитину. Для кількісного визначення кислоти аскорбінової використовували йодометричний метод.

Опрацьовано методику визначення кислотного числа лецитину, як розчинники запропоновано суміш спирту етилового і ефіру (1:3).

Випробування мікробіологічної чистоти проведено відповідно до вимог ДФ України шляхом посіву на рідкі живильні середовища та висівання на відповідні густі середовища.

Результати показників якості запропонованих таблеток наведенні в табл. 2.

Для вивчення стабільності досліджувані таблетки фасували у два види упаковки: поліетиленові контейнери з бар’єрною горловиною і контурну безчарункову упаковку з ламінованої фольги і закладали на зберігання при температурі 20 ± 2 °С, оскільки при вищій температурі лецитин здатний до окислення. Спостереження проводили протягом 2-х років через кожні шість місяців. Зразки таблеток досліджували за зовнішнім виглядом, смаком і запахом, стійкістю до роздавлювання, стираністю, однорідністю маси.

Проводили ідентифікацію кальцію цитрату і лецитину, кислоти аскорбінової і холекальциферолу, визначали кількісний вміст кальцію, загального фосфору, кислоти аскорбінової і холекальциферолу відповідно, кислотне число, а також мікробіологічну чистоту. Отримали чіткі позитивні якісні реакції на діючі речовини на всіх контрольних етапах експерименту. Кількісний вміст коливається в межах помилки вимірювань.

Проведені дослідження з визначення термінів придатності дозволяють зробити висновок про стабільність препаратів «Кальцитин» і «Кальцитин форте» протягом 2-х років зберігання в контурних безчарункових упаковках та полімерних контейнерах при температурі не вище 20 °С.

На таблетки для жування «Кальцитин» розроблено проекти технологічного регламенту та аналітичної нормативної документації.

*Таблиця 2*

**Результати показників якості таблеток для жування**

**«Кальцитин» і «Кальцитин форте»**

|  |  |
| --- | --- |
| Випробування | **Допустимі норми** |
| **«Кальцитин»** | **«Кальцитин форте»**  |
| **Опис** | Таблетки діаметром 12 ммкремового кольору з вкрапленнями | Таблетки діаметром 13 мм кремового кольору з вкрапленнями |
| **Органолептичні властивості** | Солодкий смак з ледь кислуватим присмаком | Солодкий смак з ледь кислуватим присмаком |
| **Ідентифікація:** |
| Кальцію цитрат | Позитивна | Позитивна |
| Лецитин | Позитивна | Позитивна |
| Аскорбінова кислота | **–** | Позитивна |
| Холекальциферол | **–** | Позитивна |
| **Середня маса** | Від 0,62 г до 0,68 г (5%) | Від 0,7885 г до 0,8715 г (5%) |
| **Однорідність маси** | Не більше 5 % | Не більше 5 % |
| **Стійкість до роздавлювання** | Не менше 50 Н | Не менше 45 Н |
| **Стираність** | Не більше 1 % | Не більше 1% |
| **Мікробіологічна чистота:**БактерійГрибів Ентеробактерій SalmonellaEscherichia coliStaphylococcus aureus  | Не більше 1000Не більше 100 Не більше 100Не допускається наявність.Не допускається наявність.Не допускається наявність. | Не більше 1000Не більше 100 Не більше 100Не допускається наявність.Не допускається наявність.Не допускається наявність. |
| **Кількісне визначення:** |
| Кальцій цитрат | Від 0,238 до 0,263 | Від 0,525 до 0,475 |
| Лецитин в перерахунку на загальний фосфор | Від 0,0039 г до 0,0044 г | Від 0,0039 г до 0,0044 г |
| Аскорбінова кислота | **–** | Від 0,0525 г до 0,0475 г |
| Холекальциферол | **–** | Від 0,0693 мг до 0,0627 мг |
| **Кислотне число** | Не більше 15 ммоль/мл | Не більше 15 ммоль/мл |

В промислових умовах на ВАТ «Тернофарм» апробовано технологію одержання і методики контролю якості таблеток для жування під умовною назвою «Кальцитин».

**У шостому розділі «Токсикологічні і фармакологічні дослідження таблеток для жування «Кальцитин» і «Кальцитин форте»»** представлені результати токсикологічних досліджень і вивчення елементів специфічної остеотропної активності таблеток для жування «Кальцитин» і «Кальцитин форте», які були проведені на базі науково-дослідної лабораторії віварію Інституту стоматології АМН України (м. Одеса) під керівництвом доктора біологічних наук проф. А. П. Левицького.

Встановлено, що дані препарати зменшують екскрецію кальцію із сечею і збільшують щільність стегнової кістки, тобто проявляють виражену остеотропну активність Причому, для «Кальцитин форте» ці показники є кращими, що зумовлено наявністю в них вітаміну D3 і кислоти аскорбінової (рис. 4).

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| **а** | **б** |

Рис. 4. Вплив препаратів «Кальцитин» і «Кальцитин форте» на щільність стегнової кістки щурів білих (а) і екскрецію кальцію з сечею у щурів білих (б):

*1.* − контрольна група;

*2.* − після оваріектомії;

*3.* − після вживання таблеток «Кальцитин» у щурів після оваріектомії;

*4.* − після вживання таблеток «Кальцитин форте» у щурів після оваріектомії.

На основі проведеного дослідження з вивчення гострої токсичності препарати «Кальцитин» і «Кальцитин форте» можна віднести до класу відносно малотоксичних речовин (ІV клас токсичності, ЛД50 > 5000 мг/кг) при внутрішньошлунковому введенні.

Встановлено, що багаторазове введення таблеток для жування «Кальцитин» і «Кальцитин форте» лабораторним тваринам не спричиняло їх загибелі протягом часу спостереження (56 днів). Клінічних симптомів інтоксикації тварин не спостерігалося.

**ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

1. На основі вивчення асортименту кальцієвмісних препаратів на фармацевтичному ринку України і аналізу даних літератури щодо ролі лецитину і кальцію у формуванні кісткової тканини обґрунтовано доцільність створення комбінованих препаратів у формі таблеток для жування на основі кальцію цитрату і лецитину, а також таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин, вітамін D3 і кислоту аскорбінову.

2. За допомогою математичного планування експерименту встановлено вплив п‘яти груп допоміжних речовин на плинність маси для таблетування, силу виштовхування таблеток, процес їх пресування, зовнішній вигляд, однорідність маси таблеток, стираність і стійкість до роздавлювання, процес розпадання. Оптимальний склад таблеток для жування «Кальцитин» забезпечується при використанні в якості допоміжних речовин Таблетози 80, магнію карбонату основного, МКЦ 102, Kollidon 30, кремнію діоксиду, кислоти лимонної, аспартаму і ароматизатора бананового.

3. Оптимальні режими одержання таблеток, що містять лецитин – пластичний компонент з вираженими властивостями адгезії, забезпечуються при вмісті 6,15 % Таблетози 80, 4,62 % магнію карбонату основного, 9,23 % МКЦ 102, 7,69 % Kollidon 30, 0,62 % кремнію діоксиду.

4. Встановлено, що значення тиску від 2880 до 3280 кг с/см2 забезпечує відсутність адгезії таблетної маси до прес-інструменту. Досліджено, що лише зростання значення тиску до 3080 кг с/см2 викликає збільшення стійкості до роздавлювання таблеток, що містять лецитин. Подальше зростання тиску має протилежний ефект.

5. За допомогою греко-латинського квадрату досліджено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на властивості таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин, вітамін D3 і кислоту аскорбінову. Використання Таблетози 80, МКЦ 12, Kollidon 17 PF, кальцію стеарату, аспартаму і ароматизатора бананового дозволяє отримати дані таблетки прямим пресуванням з показниками, які відповідають вимогам Державної Фармакопеї України.

6. Розроблено проект технологічного регламенту на виробництво таблеток для жування «Кальцитин», а також технологічну і апаратурну схеми виробництва таблеток «Кальцитин форте». У промислових умовах апробовано технологію одержання таблеток для жування «Кальцитин».

7. На підставі сучасних фармакопейних вимог і отриманих технологічних і фізико-хімічних характеристик розроблено методики якісного та кількісного визначення діючих речовин у таблетках для жування «Кальцитин» і «Кальцитин форте». Проведено оцінку якості запропонованих таблеток згідно з вимогами Державної Фармакопеї України. Розроблено проект АНД на таблетки «Кальцитин». Апробовано в промислових умовах методики контролю якості таблеток «Кальцитин».

8. Проведено дослідження мікробіологічної чистоти запропонованих таблеток. Результати експерименту підтверджують, що препарати відповідають вимогам Державної Фармакопеї України щодо препаратів для орального застосування, до складу яких входить сировина рослинного походження.

9. Встановлено, що термін, протягом якого таблетки для жування «Кальцитин» і «Кальцитин форте» зберігають фізико-хімічну стабільність, становить не менше двох років у герметичній упаковці при температурі не вище 20 °С.

10. Досліджено елементи остеотропної активності таблеток для жування «Кальцитин» і «Кальцитин форте», а також показники їх токсикологічної безпеки. Встановлено, що введення запропонованих таблеток піддослідним тваринам знижує екскрецію кальцію з сечею і збільшує щільність стегнової кістки, причому, ефективність таблеток «Кальцитин форте» є вищою, ніж таблеток «Кальцитин», що обумовлено наявністю в них вітаміну D3 і кислоти аскорбінової, які мають значні остеотропні властивості.

**Список опублікованих праць за темою дисертації**

1. Максимчук Н. М. Вибір допоміжних речовин з метою одержання таблеток кальцію глюконату апельсинового для розжовування / Н. М. Максимчук, Т. А. Грошовий // Актуальні питання фармацевтичної та медичної практики: зб. наук. статей. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2004. − С. 287−293. *(Особистий внесок автора: досліджено вплив 25-ти допоміжних речовин на властивості мас для таблетування і основні показники таблеток для жування, що містять кальцію глюконат, підготовлено статтю до друку*).

2.Белей Н. М. Розробка складу та технології таблеток кальцію цитрату з лецитином / Н. М. Белей, Т. А. Грошовий // Актуальні питання фармацевтичної та медичної практики: зб. наук. статей. − Запоріжжя, 2006. − Вип. ХV, Т. 2. − С. 336−341. *(Особистий внесок автора: встановлено залежність властивостей мас для таблетування і основних показників таблеток на основі кальцію цитрату і лецитину від складу допоміжних речовин, підготовлено статтю до друку).*

3. Белей Н. М. Вивчення впливу кількісних факторів на деякі властивості таблеток кальцію цитрату з лецитином / Н. М. Белей, Т. А. Грошовий // Вісник фармації. − № 3. − 2007. − С. 30–35. *(Особистий внесок автора: вивчено в динаміці залежність властивостей мас для таблетування і основних показників таблеток кальцію цитрату з лецитином від кількості допоміжних речовин у їх складі, підготовлено статтю до друку).*

4. Белей Н. М. Оптимізація складу і технології таблеток на основі кальцію цитрату і лецитину із використанням математичного планування експерименту / Н. М. Белей, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний журнал. − № 2. − 2008. – С. 98–104. *(Особистий внесок автора: на основі експериментальних досліджень і статистичної обробки результатів отримано оптимальний склад таблеток кальцію цитрату з лецитином, підготовлено статтю до друку).*

5. Грошовий Т. А. Оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів за допомогою математичного планування експерименту / Т. А. Грошовий, Н. М. Белей, Л. І. Кучеренко, М. М. Васенда, Н. В. Марків, О. В. Тригубчак, Н. О. Паращак // Фармацевтичний часопис. − № 1. − 2007. − С. 21–29. *(Особистий внесок автора: узагальнення даних використання математичного планування експерименту при створенні лікарських засобів, підготовлено статтю до друку).*

6. Белей Н. М. Аналіз ринку кальцієвмісних препаратів, які використовуються для профілактики і лікування остеопорозу / Н. М. Белей // Матеріали VII між нар. мед. конгресу студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 21–23 травня 2003 р.). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 255.

7.Максимчук Н. М. Вплив кількісних факторів на основні показники таблеток кальцію глюконату апельсинового для розжовування / Н. М. Максимчук, Т. А. Грошовий // Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічних добавок: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Тернопіль, 14-15 вересня 2004 р.). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 185−187. *(Особистий внесок автора: вивчено вплив кількісних факторів на властивості мас для таблетування і основні показники таблеток для жування, що містять кальцію глюконат).*

8.Максимчук Н. М. Дослідження впливу допоміжних речовин на властивості таблеток, що містять сіль кальцію і лецитин для лікування і профілактики остеопорозу / Н. М. Максимчук, О. В. Тригубчак // Матеріали IХ Міжнар. мед. конгрес студ. і молодих вчених (м. Тернопіль, 21–22 квіт. 2005 р.). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 189. *(Особистий внесок автора: досліджено вплив допоміжних речовин на властивості мас для таблетування і основні показники таблеток кальцію цитрату з лецитином, одержаних методом вологої грануляції).*

9. Грошовий Т. А. Оптимізація експериментальних досліджень при створенні таблетованих лікарських препаратів / Т. А. Грошовий, Н. М. Белей, М. М. Васенда, О. В. Тригубчак, Н. О. Паращак, С. Я. Белей, С. Б. Чернецька // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: матеріали VI Національного з‘їзду фармацевтів України (м. Тернопіль, 28–30 вересня 2005 р.). − Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. − С. 206–207. *(Особистий внесок автора: узагальнено використання методів математичного планування при розробці складу і технології таблетованих лікарських препаратів).*

10.Белей Н. М. Залежність однорідності маси таблеток кальцій цитрату з лецитином від виду допоміжних речовин / Н. М. Белей, Т. А. Грошовий // Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічних добавок: тези міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 12–13 жовт. 2006 р.). – Х.: Вид-во НФаУ, 2006. – С. 108−109. *(Особистий внесок автора: встановлено в динаміці залежність однорідності маси таблеток на основі кальцію цитрату і лецитину від виду і кількості допоміжних речовин).*

11. Белей Н. М. Вивчення впливу допоміжних речовин на технологічний процес одержання таблеток, що містять сіль кальцію і лецитин / Н. М. Белей // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: міжнар. наук.-практ. конф.(м. Тернопіль, 6–7 квіт. 2006 р.). – Тернопіль, 2006. – С. 47.

12. Грошовий Т. А. Використання математичного планування експерименту при створенні лікарських засобів / Т. А. Грошовий, Н. М. Белей, Л. І. Кучеренко, М. М. Васенда, Н. В. Марків, О. В. Тригубчак, Н. О. Паращак // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: міжнар. наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 6–7 квіт. 2006 р.). – Тернопіль, 2006. – С. 50. *(Особистий внесок автора: проведено огляд літератури з використання математичного планування експерименту в різних галузях науки і промисловості, зокрема, у фармації).*

13. Павлюк М. Б. Дослідження кон’юнктури ринку кальцієвмісних препаратів / М. Б. Павлюк, Н. М. Белей // Матеріали Х міжнар. мед. конгресу студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 11–13 травня 2006 р.). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 231. *(Особистий внесок автора: узагальнено дані маркетингового дослідження ринку кальцієвмісних препаратів).*

**Белей Н. М. Розробка складу, технології і дослідження кальцій- та лецитинвміщуючих таблетованих лікарських препаратів. − Рукопис**.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 − технологія ліків та організація фармацевтичної справи. − Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Міністерство охорони здоров‘я України, Львів, 2009.

Дисертація присвячена розробці оптимальних складу і технології таблеток для жування «Кальцитин» (кальцію цитрат 0,25 і лецитин 0,2) і таблеток для жування «Кальцитин форте», що містять кальцію цитрат, лецитин, вітамін D3 і кислоту аскорбінову.

Вивчений вплив наступних допоміжних речовин: магнію карбонату основного, сорбіту, Таблетози 80, Ludipress, натрію хлориду, МКЦ 101, МКЦ 102, МКЦ 12, Vitocel, Prosolv 90, Kollidon CL, Kollidon 30, Kollidon 17 PF, Polyplasdon XL 10, ПВП, Metolosae SM 100, Metolosae 60 SH 100000, Metolosae 90 SH 10000, Metolosae SM 15, Pharmacoat 603, магнію стеарату, кальцію стеарату, кислоти стеаринової, кремнію діоксиду, тальку, кислоти лимонної, аспартаму, ароматизатора на якість таблеток на основі кальцію цитрату з лецитином, а також таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин, вітамін D3 і кислоту аскорбінову.

Розроблена раціональна технологія виробництва таблеток, що містять лецитин – пластичний компонент з вираженими властивостями адгезії.

Досліджено фармако-технологічні властивості розроблених таблеток, запропоновано методики аналізу їх якості, визначено умови та термін зберігання.

Подано результати токсикологічного дослідження і визначення специфічної активності таблеток для жування «Кальцитин» і «Кальцитин форте».

*Ключові слова: кальцію цитрат, лецитин, кислота аскорбінова, вітамін D3, таблетки, допоміжні речовини, технологія.*

**Белей Н.М. Разработка состава, технологи и исследование кальций- и лецитинсодержащих таблетированых лекарственных препаратов. − Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01. − технология лекарств и организация фармацевтического дела. − Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Министерство здравоохранения Украины, Львов, 2009.

Диссертация посвящена созданию оптимального состава и технологии таблеток для жевания «Кальцитин» (кальция цитрат 0,25, лецитин 0,20) и таблеток для жевания «Кальцитин форте», содержащих кальций цитрат, лецитин, кислоту аскорбиновую и витамин D3.

Обоснована целесообразность создания таблетированных лекарственных препаратов на основе кальция цитрата и лецитина, а также их комбинации с витамином D3 и кислотой аскорбиновой.

С помощью планов дисперсионного и регрессионного анализов установлена математическая взаимосвязь между фармако-технологическими свойствами смесей кальция цитрата, лецитина, витамина D3 и кислоты аскорбиновой и природой различных вспомогательных веществ, а также их количественным содержанием в составе таблеток, режимами и методами изготовления таблеток для жевания «Кальцитин» и «Кальцитин форте».

Проведен выбор рациональных вспомогательных веществ с целью получения таблеток для жевания «Кальцитин». Изучено пять их различных групп. В качестве вспомогательных веществ изучены: магний карбонат основной, сорбит, Таблетоза 80, Ludipress, натрий хлорид, различные марки микрокриста-ллической целлюлозы (МКЦ 101, МКЦ 102, МКЦ 12, Vitocel, Prosolv 90), образцы поливинилпиролидона ПВП (Kollidon CL, Kollidon 30, Kollidon 17 PF, Polyplasdon XL 10), образцы целлюлозы (Metolosae SM 100, Metolosae 60 SH 100000, Metolosae 90 SH 10000, Metolosae SM 15) ГПМЦ марки Pharmacoat 603, магний стеарат, кальций стеарат, кислота стеариновая, кремния диоксид, тальк.

Использован обобщенный показатель качества таблеток − функция желательности, с помощью которой отобраны лучшие вспомогательные вещества в состав таблеток для жевания «Кальцитин», такие как Таблетоза 80, магний карбонат основной, МКЦ 102, Kollidon 30, кремния диоксид.

Изучено влияние восьми количественных факторов на главные показатели таблеток на основе кальция цитрата и лецитина. С помощью уравнений регрессии первого порядка установлена взаимосвязь между количественными факторами и показателями качества таблеток на основе кальция цитрата и лецитина.

Подобраны коригенты вкуса и запаха таблеток для жевания «Кальцитин». Рационально в их состав ввести аспартам, кислоту лимоннокислую, ароматизатор банановый в количествах, которые не превышают 1 % от средней массы таблеток.

Исследованы оптимальные режимы процесса прессования таблеток, содержащих лецитин – пластический, липкий компонент. Установлено, что оптимальное значение давления прессования при изготовлении данных таблеток лежит в интервале от 2880 до 3280 кг с/см2.

Изучено влияние вспомогательных веществ, объединенных в четыре группы, на свойства таблеток для жевания, содержащих кальция цитрат, лецитин, витамин D3 и кислоту аскорбиновую. Высокие показатели качества таблеток «Кальцитин форте» обеспечиваются при использовании Таблетозы 80, МКЦ 12, Kollidon 17 PF, аспартама, ароматизатора бананового и кальция стеарата.

Предложены методики идентификации кальция цитрата, лецитина в таблетках на их основе, а также витамина D3 и кислоты аскорбиновой в таблетках для жевания «Кальцитин форте». Оптимизирована методика количественного определения кальция цитрата в разработанных препаратах.

Разработана методика количественного определения лецитина за содержанием общего фосфора в таблетках для жевания «Кальцитин» и «Кальцитин форте», а также методика количественного определения витамина D3 с применением метода высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Проведенные исследования по определению сроков годности позволяют сделать вывод о стабильности таблеток для жевания «Кальцитин» и «Кальцитин форте» на протяжении 2-х лет в герметической упаковке при температуре ниже 20 °С.

В процессе исследования установлено, что разработанные препараты относятся к классу малотоксичных средств и проявляют остеотропную активность.

На таблетки для жевания «Кальцитин» разработаны проекты аналитической нормативной документации и технологического регламента. Технология их изготовления и методики анализа апробированы в условиях производства ОАО «Тернофарм».

На изобретение «Способ получения таблеток, содержащих лецитин» оформлена заявка № а 2007 00011 на выдачу патента Украины, а также на изобретение (полезную модель) «Таблетки на основе кальция цитрата» оформлена заявка № u 2008 10566, которые прошли формальную экспертизу.

*Ключевые слова: кальция цитрат, лецитин, витамин D3, кислота аскорбиновая, таблетки, вспомогательные вещества, технология.*

**Beley N.M. Development of composition, technology and research of tabulated drugs containing calcium and lecithin. − Manuscript.**

Thesis for the Candidate's scientific degree in Pharmacy on the speciality 15.00.01 − The technology of drugs and organization of pharmaceutics. − Lviv National medical University named after Danylo Galytskiy, Ministry of public Health of Ukraine, Lviv, 2009.

Thesis concerns the development of optimal composition and technology of tablets for chewing «Calcithin» (calcium citrates 0.25 and lecithin 0.2) and tablets for chewing «Calcithin forte» containing calcium citrates, lecithin, vitamin D3 and ascorbic acid.

The influence of such adjuvant us magnesium carbonate basal, sorbitol, Tabletose 80, Ludipress, sodium chloride, microcrystalline celluloses (МCC 101, МCC 102, МCC 12, Vitocel, Prosolv 90), samples of polyvinylpyrrolidone (Kollidon CL, Kollidon 30, Kollidon 17 PF, Polyplasdon XL 10), samples of celluloses (Metolosae SM 100, Metolosae 60 SH 100000, Metolosae 90 SH 10000, Metolosae SM 15) hydro oxypropylmethylcellulose type of Pharmacoat 603, magnesium stearate, calcium stearate, stearic acid, talc on the quality of tablets for chewing «Calcithin» and «Calcithin forte» was studied.

Technology of tableted drugs containing component with rheological properties are developed. The pharmaco-technological properties of preparations have been investigated, the techniques of the analysis of their quality have been offered, terms and storage conditions have been determined.

There are presented the result of toxic research and result of study element of specific action of tablets for chewing «Calcithin» and «Calcithin forte».

*Key words: calcium citrates, lecithin, vitamin D3, ascorbic acid, tablets, adjuvant, technology.*

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>