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

# МIНIСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

КОВАЛЕВСЬКА ІННА В’ЯЧЕСЛАВІВНА

###### УДК 615.22:615.453.42.014.21

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ПРЕПАРАТУ КАРДІОТОНІЧНОЇ ДІЇ В КАПСУЛАХ**

15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи

**Автореферат**

дисертацiї на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2009

# Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі промислової фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров’я України.

**Науковий керівник:** кандидат фармацевтичних наук, доцент **РУБАН Олена Анатоліївна,** Національний фармацевтичний університет, доцент кафедри промислової фармації.

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор **КАЗАРІНОВ Микола Олександрович,** Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», головний науковий співробітник лабораторії таблетованих лікарських форм;

доктор фармацевтичних наук, старший науковий співробітник

**ШТЕЙНГАРТ Марк Вольфович,**

ТОВ «Фарма Старт» МОЗ України, м. Київ, директор з науки та розвитку.

Захист відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р. о \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.64ё.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

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

# Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор фармацевтичних наук, професор Дмитрієвський Д.І.

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Хвороби системи кровообігу займають значне місце в загальній структурі смертності населення і становлять 62,2 %. Рівень інвалідності та смертності, спричинений хворобами серцево-судинної системи, свідчить про недостатню ефективність заходів, що вживаються в Україні для їх подолання. Водночас на фармацевтичному ринку України відмічається поширення асортименту за рахунок, як правило, імпортних препаратів, не доступних за ціною широким верствам споживачів.

Перспективним напрямом пошуку нових ефективних кардіотропних препаратів є створення лікарських форм комплексної дії, яким властива протиішемічна, метаболічна та антиоксидантна активність і мінімальна кількість побічних ефектів.

Переваги застосування капсул обумовлюють розширення номенклатури цих лікарських форм, які на сьогоднішній день займають до 9-12 % від загальної номенклатури готових лікарських засобів.

На сьогоднішній час активно застосовуються препарати з рослинної сировини, які мають низку переваг перед препаратами синтетичного походження:

– мала токсичність;

– м’яка фармакологічна та політропна дія на організм;

– можливість тривалого застосування без істотних побічних проявів;

– спорідненість хімічних сполук до людського організму.

Таким чином, розробка комбінованих препаратів на основі поєднання речовин рослинного та синтетичного походження з різноспрямованою фармакологічною дією у формі капсул кардіотропної дії є актуальним завданням сучасної фармації та медицини.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана згідно з планами науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Хімічний синтез і аналіз біологічно активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження», номер державної реєстрації 0103U000475; «Фармакогностичне вивчення біологічно активних речовин, створення засобів рослинного походження», номер державної реєстрації 0103U000476) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ України.

**Мета та завдання дослідження.** Метою роботи є створення нового комбінованого лікарського препарату кардіотропної дії у формі капсул на основі поєднання речовин синтетичного та рослинного походження. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

* проаналізувати сучасний стан проблеми лікування серцево-судинних захворювань;
* провести дослідження технологічних та фізико-хімічних властивостей тіотриазоліну, дипіридамолу, сухих екстрактів глоду та меліси, а також отриманих на їх основі гранул для інкапсулювання;
* теоретично та експериментально обґрунтувати склад та технологію нового лікарського препарату кардіотропної дії у формі капсул;
* розробити методики контролю якісних та кількісних характеристик розробленого препарату;
* провести дослідження з визначення основних показників якості розроблених капсул та вивчення їх стабільності при зберіганні;
* провести фармакологічні дослідження по визначенню специфічної активності та безпечності препарату;
* розробити та апробувати у промислових умовах нормативно - технічну документацію (проект технологічного регламенту та АНД) на препарат.

*Об’єкти дослідження* – тіотриазолін, дипіридамол, сухі екстракти глоду та меліси, допоміжні речовини, маса для інкапсулювання та капсули на їх основі.

*Предмет дослідження* – розробка складу та технології лікарського препарату кардіотропної дії в капсулах під умовною назвою «Кардапан» на основі поєднання синтетичних та рослинних компонентів.

*Методи дослідження.* Під час виконання поставлених у роботі завдань використовували методи оцінки фізико-хімічних властивостей порошків та гранулятів (вологовміст, вологопоглинання, форма та розмір частинок), технологічних показників (плинність, кут природного укосу, насипна маса, ущільненість), дериватографічний метод для визначення температурних параметрів технологічного процесу, рентгеноструктурний метод для визначення впливу на лікарську форму механічної та термічної обробки, математичні методи (математичне планування та моделювання експерименту для оптимізації складу препарату, статистична обробка результатів), хроматографічні методи для ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин, спектрофотометричний метод визначення суми поліфенольних сполук, методи дослідження показників якості розроблених капсул (однорідність маси, розпадання, розчинення), біологічні методи для вивчення специфічної активності та гострої токсичності препарату. Застосування цих методів дозволило об’єктивно і повно оцінити показники якості розробленого лікарського засобу на підставі отриманих експериментальних даних.

**Наукова новизна одержаних результатів**. Вперше проведено систематизоване комплексне дослідження з визначення теоретичних та практичних підходів до створення капсул кардіотропної дії на основі тіотриазоліну, дипіридамолу, сухих екстрактів глоду та меліси.

Проведено комплексне дослідження діючих речовин із вивченням усіх технологічних факторів, які впливають на процес одержання маси для інкапсулювання. За результатами фізико-хімічних, технологічних досліджень із застосуванням методу математичного планування та моделювання експерименту обґрунтовано склад багатокомпонентного лікарського засобу.

Запропоновано математичну модель процесу сушіння грануляту для інкапсулювання, яка дозволяє розраховувати кінетичні параметри сушіння аналітичним шляхом.

Доведено, що речовини хімічно не взаємодіють в багатокомпонентному препараті після термічної та механічної обробки.

Запропоновано методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин за умови їх спільної наявності для створення проекту АНД.

Визначено термін зберігання капсул, які забезпечують стабільність препарату протягом двох років.

Подано заявку на одержання патента на корисну модель до ДП «Українського інституту промислової власності» № U200900341 від 19. 01. 2009 р.

**Практичне значення одержаних результатів**.Створено і запропоновано для практичної медицини новий вітчизняний препарат у формі капсул із речовинами рослинного та синтетичного походження під умовною назвою «Кардапан» для застосування в комплексній терапії серцево-судинних захворювань.

Розроблено проект аналітичної нормативної документації, проект технологічного регламенту на виготовлення капсул під умовною назвою «Кардапан». Технологію отримання та методики аналізу капсул апробовано в умовах промислового виробництва на базі ВАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (акт апробації від 1.10.2008 р.).

Фрагменти роботи впроваджено у навчальний процес кафедри технології органічних речовин Інституту хімічних технологій СНУ ім. Володимира Даля (м. Рубіжне) (акт впровадження від 9.10.08 р.), кафедри біологічно активних сполук, фармації і біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт впровадження від 27.09.08 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 3.10.08 р.), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 27.04.09 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто проаналізовано та узагальнено дані літератури щодо сучасного стану фармакотерапії серцево-судинних захворювань та асортименту лікарських засобів для їх лікування; проведено комплекс досліджень з метою вибору оптимального складу та технології одержання препарату; вивчено фізико-хімічні та біофармацевтичні показники створеного препарату; розроблено методики контролю якості препарату та кількісного визначення діючих речовин в капсулах, які увійшли до проекту АНД; розроблено проект технологічного регламенту на виробництво капсул; проведено апробацію технології та методик аналізу препарату в умовах промислового виробництва; статистично оброблено, систематизовано та проаналізовано результати експериментальних досліджень.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами працях (О.А. Рубан, В.І. Чуєшовим, О.В. Кутовой, О.С. Кухтенком та ін.) вказується за текстом дисертації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи викладені й обговорені на ІІ Міжнародній науково-практичній конференції «Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок (Харків, 2006 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2008 р.), Всеукраїнському конгресі «Сьогодення та майбутнє фармації» (Харків, 2008 р.), першій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2008 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, у тому числі 7 статей (5 у фахових журналах), 4 тези доповідей.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 153 сторінках машинопису, складається із вступу, п’яті розділів, загальних висновків, додатків та списку використаних джерел. Список використаної літератури містить 144 джерела, у тому числі 35 іноземних авторів. Робота проілюстрована 34 таблицями та 28 рисунками. Обсяг основної частини складає 135 сторінок.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

 У **вступі** дисертаціїобґрунтовується актуальність теми, формулюється мета та основні завдання досліджень, визначається наукова новизна і практичне значення отриманих результатів.

 У **першому розділі «**Сучасний стан проблеми створення лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань і технології їх виробництва» охарактеризовані основні напрями лікування серцево-судинних захворювань, наведена характеристика та оцінка препаратів, які застосовуються для їх терапії. Подано результати аналізу основних ланок порушень метаболічних процесів у міокарді, який дозволив визначити основні напрями їх медикаментозного лікування. Доведена доцільність розробки нового комбінованого препарату кардіотонічної дії у вигляді твердих капсул на основі поєднання речовин синтетичного та рослинного походження з антиангінальною, протиаритмічною, антигіпертензивною, антикоагулянтною, антиоксидантною та седативною активністю.

У **другому розділі «**Обґрунтування загальної концепції дослідження» обґрунтована загальна методологія проведення досліджень. Наведені характеристики діючих та допоміжних речовин, які визначають технологію виробництва капсул.

За терапевтичний ефект лікарського засобу відповідає діюча речовина в комплексі з допоміжними як складна фізико-хімічна система. Тому першочерговим завданням був пошук ефективних субстанцій та вибір допоміжних речовин для лікарської форми, призначеної для лікування хвороб серця.

Серцева діяльність в основному спрямована на безперервне енергозабезпечення усіх тканин організму, яке здійснюється шляхом доставки кисню та поживних речовин безпосередньо до клітин. Водночас серце само залежить від стану його енергозабезпечення. За наявності дисбалансу між енергозабезпеченням міокарда та його метаболічними потребами розвиваються метаболічні порушення, лікування яких може бути орієнтоване на тривалий, а інколи довічний строк. Тому в останні роки в лікуванні хворих із кардіопатологією дедалі більше уваги приділяють застосуванню препаратів комбінованої кардіопротекторної метаболічної дії, які можуть скласти досить аргументовану альтернативу традиційній антиангінальній терапії. Тому для опрацювання складу капсул були обрані тіотриазолін, дипіридамол, сухі екстракти глоду та меліси. Попередні фармакологічні дослідження довели кардіотонічну активність суміші в дозі 0,225 г на одну капсулу.

Для вибору раціональної технології обґрунтовано вибір методик, застосованних для проведення фізико-хімічних, технологічних, термогравіметричних досліджень, ідентифікації і кількісного визначення діючих речовин у лікарському засобі.

У **третьому розділі «**Розробка складу капсул кардіотропної дії» наведені результати експериментальних досліджень із розробки складу капсул. Для вибору раціонального способу здійснення технологічного процесу нами досліджувалися кристалографічні, фізико-хімічні та технологічні характеристики діючих речовин, що входять до складу лікарської форми. Кристалографічні характеристики діючих речовин наведені у табл. 1.

За даними кристалографії встановлено, що діючі речовини дуже різні за своєю структурою, розмірами та поверхнею. Дипіридамол та сухі екстракти – це полідисперсні порошки з шорсткою поверхнею. Фактор форми 0,19, 0,70 – 0,77 відповідно, що вказує на анізодіаметричность частинок порошків. Тіотриазолін має ізодіаметричні призматичної форми кристалічні частинки, які мають гладку поверхню.

Лінійні розміри частинок речовин мають розбіжність від 0, 001 до 0,8 мм.

Результати досліджень фракційного складу, що впливає на технологічні властивості та точність дозування лікарської речовини, наведені на рис.1.

*Таблиця 1*

**Кристалографічні характеристики порошків**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Речовина | Форма частинок | Фактор форми |
| 1 | Тіотриазолін | Призматична | К = 0,55 |
| 2 | Дипіридамол | Подовжена, жовтого кольору | К = 0,19 |
| 3 | Екстракт глоду | Сферична, з шорсткою поверхнею | К = 0,77 |
| 4 | Екстракт меліси | Сферична, з шорсткою поверхнею | К = 0,70 |

Із наведених даних видно, що основна маса частинок має розмір до 0,5 мм, що разом із складною формою та шорсткою поверхнею може вказувати на високий ступень зчеплення частинок між собою, що негативно впливає на плинність самих порошків. Уникнути цих недоліків можна шляхом застосування значної кількості ковзних речовин, що не завжди доцільно, або збільшенням розміру частинок використовуючи гранулювання суміші порошків.

Рис. 1. Фракційний склад досліджуваних зразків

Значну частку в лікарській формі складають гігроскопічні речовини. Тому для вибору раціональної технології було важливим визначення вологопоглинання діючих речовин та їх суміші.

Проведені дослідження показали високу здатність суміші порошків абсорбувати вологу.Для дослідження природи взаємодії вологи з порошками був використаний термогравіметричний аналіз, який показав наявність у сухих екстрактах абсорбованої вологи, що стало підставою для створення лікарської форми, яка має вологозахисні властивості – капсул.

Технологічні властивості речовин та їх суміші наведені в таблиці 2.

*Таблиця 2*

**Технологічні властивості досліджуваних зразків**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Речовина | Насипна густина, г/см3 | Густина після усадки, г/см3 | Ущільненість, г/см3 | Плинність, с |
| Тіотриазолін | 0,61±0,015 | 0,85±0,019 | 0,28±0,02 | 23 ±1,04 |
| Дипіридамол | 0,23±0,029 | 0,32±0,044 | 0,35±0,01 | ∞ |
| Екстракт глоду | 0,53±0,004 | 0,75±0,030 | 0,31±0,02 | 49,95±1,35 |
| Екстракт меліси | 0,45±0,028 | 0,65±0,032 | 0,30±0,02 | 36,3±1,33 |
| Суміш діючих речовин | 0,48±0,007 | 0,66±0,030 | 0,29± 0,02 | 141±7,50 |

Примітка. Р=95%, n=5.

Одержані результати свідчать, що, крім тіотриазоліну, жодна речовина та їх суміш не має достатньої плинності. Це пояснюється фізико-хімічними властивостями речовин, які входять до складу препарату.

Таким чином, проведені дослідження із вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей порошків та їх суміші довели необхідність їх покращення за рахунок використання допоміжних речовин з групи наповнювачів і ковзних або за рахунок гранулювання.

Із метою покращення технологічних властивостей маси для інкапсулювання було проведено математичне моделювання експерименту з визначення впливу наповнювачів та ковзних речовин на ії технологічні властивості. Дослідження проводились із розрахунку, що одна капсула буде містити 0,225 г суміші діючих речовин. Для покращення плинності було взято допоміжні речовини, згруповані за двома якісними факторами. Їх кількість у кожній з трьох вивчених груп у складі суміші складала по 54% в одній капсулі. Вихідними показниками були плинність, насипна маса, вміст допоміжних речовин.

Результати дисперсійного аналізу (табл. 3) показали, що істотно на покращення плинності суміші впливає наповнювач. Уведення в суміш ковзних речовин не дасть бажаного результату плинності. Визначення різниці між рівнями фактора А на цьому етапі досліджень недоцільне, тому що жоден не досягає рівня бажаності.

*Таблиця 3*

**Дисперсійний аналіз експериментальних даних з покращення плинності суміші**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Джереладисперсії | Кількість ступенів свободи | Суми квадратів | Середній квадрат | Fексп | F0,05 | D |
| Фактор А – наповнювачі | 2 | 3052,33 | 1526,165 | 327 | 3,89 | ≠ 0 |
| Фактор B – ковзні | 1 | 14,22 | 14,22 | 3,047 | 4,75 | ≠ 0 |
| АВ-взаємодія | 2 | 1,45 | 0,725 | 0,155 | 3,89 | = 0 |
| Помилка | 12 | 56 | 4,667 |  |  |  |
| Загальна сума | 17 | 3124 |  |  |  |  |

Таким чином, на підставі отриманих результатів можна стверджувати про доцільність покращення технологічних властивостей суміші за рахунок гранулювання маси для інкапсулювання. Це зумовило проведення подальших досліджень з вибору допоміжних речовин. Через полідисперсність діючих речовин, внаслідок чого відбувається розшарування порошку, використання сухої та структурної грануляції виявилося недоцільним. Тому нами був обраний метод вологої грануляції. На першому етапі проводили вибір зволожувача для суміші діючих речовин. До складу суміші входять рослинні екстракти, які мають гідрофільні властивості і при зволожуванні можуть утворювати смолоподібну клейку масу, тому проведені дослідження щодо встановлення характеру взаємодії рідини з твердим тілом для гідрофобізації гідрофільних речовин суміші.

Для визначення змочування були підготовлені п’ять зразків зволожувачів у п’ятивідсотковій концентрації. На основі отриманих даних зміни кута змочування (Δθ) та його косинуса досліджували вплив зволожувачів на спресовану суміш діючих речовин. Результати наведені у табл. 4 та на рис. 2.

*Таблиця 4*

**Показники змочування суміші діючих речовин**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Зволожувач | Δθ, град | cosθ |
| 1 | Клейстер картопляного крохмалю | 7,20 | 0,86 |
| 2 | Гель метилцелюлози | 16,36 | 0,90 |
| 3 | Вода очищена | 8,00 | 0,98 |
| 4 | Розчин ПВП | 1,20 | 0,99 |
| 5 | Гель мікрокристалічної целюлози | 4,60 | 0,57 |

Із наведених даних видно, що всі зволожувачі виявляють обмежене змочування (90° > θ > 0°). Найменше значення cosθ має гель МКЦ. Відповідно до динаміки зміни крайового кута змочування (рис. 2) кут краплі гелю МКЦ практично не змінюється, хоча поверхня спресованої маси залишається зволожуваною. Таким чином, використання гелю МКЦ як зв’язувальної речовини дозволяє одержати якісний гранулят для інкапсулювання.

Рис. 2. Динаміка зміни кута змочування від зволожувача

 Для вибору наповнювача проводили дослідження з вивільнення дипіридамолу із зразків грануляту: №1 з крохмалем картопляним, №2 із бентонітом, №3 із лактозою. Дослідження проводили спектрофотометричним методом. На рис. 3 показана кінетика вивільнення цієї речовини залежно від наповнювача. Результати досліджень засвідчили, що гранули з лактозою й крохмалем картопляним забезпечили найкращу розчинність дипіридамолу в препараті. Його вміст у розчині складав 99,3 % і 99,7 % відповідно. На підставі проведених досліджень встановлено, що найбільш доцільно як наповнювач використовувати крохмаль картопляний або лактозу.

Рис. 3. Кінетика вивільнення дипіридамолу із зразків №1–3

Для оптимізації складу капсул був застосований метод математичного планування та моделюванн**я** експерименту. Для визначення оптимального складу грануляту виготовили десять зразків із різними допоміжними речовинами. Фактори та їх рівні, які вивчалися при оптимізації складу грануляту, наведені у табл. 5.

*Таблиця 5*

**Допоміжні речовини, які вивчалися при оптимізації складу грануляту**

|  |  |
| --- | --- |
| Фактори | Рівні факторів |
| А - наповнювачі | а1 – крохмаль картоплянийа2 – лактозаа3 – бентоніт |
| В - зволожувачі | b1 – МКЦ 33%b2 – МЦ b3 – крохмальний клейстер b4 – водаb5 – етиловий спирт b6 – ПВПb7 – МКЦ 10%b8 – МКЦ 50%b9 – МКЦ 20% |

Матриця планування експерименту та результати дослідження гранул наведені в таблиці 6. Вказані середні значення із трьох повторень.

За результатами досліджень можна зробити висновок, що за сумою функцій бажаності необхідні технологічні показники має склад №1. Тому наступним етапом було дослідження впливу кількісних факторів на показники грануляту. Перелік кількісних факторів та їх рівнів наведений у таблиці 7.

*Таблиця 6*

**План експерименту по вивченню впливу допоміжних речовин на властивості грануляту**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Склад № | А | В | у1 | у2 | у3 | у4 | у5 | D |
| 1 | а1 | b1 | 25 | 0,54 | 3,3 | 0,75 | 0,57 | ≠ 0 |
| 2 | а3 | b1 | 24 | 0,71 | 10,8 | 0,12 | 0,62 | = 0 |
| 3 | а2 | b1 | 23 | 0,45 | 7,6 | 0,25 | 0,68 | = 0 |
| 4 | а1 | b5 | 23 | 0,67 | 3,2 | 5,83 | 0,98 | = 0 |
| 5 | а1 | b3 | 25 | 0,43 | 5,6 | 1,80 | 0,86 | = 0 |
| 6 | а1 | b2 | 27 | 0,33 | 6,3 | 1,93 | 0,90 | = 0 |
| 7 | а1 | b7 | 23 | 0,72 | 1,8 | 22,17 | 0,88 | = 0 |
| 8 | а1 | b8 | 26 | 0,65 | 2,5 | 10,33 | 0,50 | = 0 |
| 9 | а1 | b9 | 24 | 0,68 | 2,5 | 8,75 | 0,87 | = 0 |
| 10 | а1 | b6 | 30 | 0,69 | 5,9 | 4,33 | 0,92 | = 0 |

Примітки: у1– плинність, с; у2 – насипна густина, г/мл; у3 – розпадання, хв; у4 – міцність на стиранність гранул, %; у5 – соs крайового кута змочування; D – сума функцій бажаності.

*Таблиця 7*

**Перелік кількісних факторів та їх рівнів**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Х1 | Х2 | y1 | y2 | y3 | y4 | Rmin | X1(Rmin) | X2(Rmin) |
| 45 | 2 | 27 | 0,60 | 4 | 11 | 0,00000008298 | 45,03 | 5,01 |
| 45 | 5 | 25 | 0,54 | 3 | 1 |
| 50 | 2 | 28 | 0,62 | 3 | 9 |
| 50 | 5 | 24 | 0,45 | 7 | 4 |

Примітки: y1 – плинність суміші, с; y2 – насипна густина суміші, г/мл; y3 – розпадання, хв; y4 – міцність на стиранність гранул, %; Х1 – крохмаль; Х2 – МКЦ.

Вплив кількісних факторів на властивості гранул досліджували за допомогою функцій виду *y=f(X1,X2*), які отримували у ході обробки експериментальних даних. Суміш повинна задовольняти вимогам, які ґрунтуються на апріорних даних: вміст допоміжних речовин повинен бути 54 % від загальної маси препарату; значення показників перебувають у таких межах: плинність 24–25 с, насипна густина 0,45–0,54 г/мл, розпадання 3,5–7 хв, міцність на стиранність – не більше 1 %. Можливість виконання цих умов наведена на рис. 4.

|  |
| --- |
|  |

Рис. 4. Область можливих рішень: 1, 2 – лінії, що визначають область рішень для заданого значення плинності; 3, 4 – для насипної густини; 5 – для розпадання гранул; 6, 7 – для міцності на стиранність і; 8 – лінія, що відповідає умові х1+х2=54, %.

Взаємозв’язок між вивченими факторами і відгуками описували такими рівнянням регресії:

,

де *аі* - коефіцієнти регресії.

**Значення х1 та х2, які відповідають мінімуму функції R(x1,x2) (рис. 5) є оптимальним рішенням, що погіршує кожний окремий відгук, але це погіршення розподіляється по всій множині відгуків yi(x1,x2) і є мінімально можливим.**



**Рис. 5.** **Вигляд функції R для системи: діючі речовини – крохмаль – МКЦ**

**У результаті проведених розрахунків, які виконувалися за допомогою математичного пакета MathCad оптимальний вміст крохмалю складає 49 %, МКЦ – 5 %.**

У таблиці 8 наведені значення відгуків для оптимального складу гранул.

*Таблиця 8*

**Значення відгуків для оптимального складу гранул**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Y1 | d1 | Y2 | d2 | Y3 | d3 | Y4 | d4 | D |
| 24,311 | 0,494 | 0,529 | 0,998 | 3,03 | 0,99 | 100,0 | 1 | 0,84 |

Примітки: Y1 − плинність, с; Y2 − насипна густина суміші, г/мл; Y3 − розпадання, хв; Y4 − міцність гранул, %; D − узагальнена функція бажаності, dі − бажаність досліджуваних відгуків.

На підставі проведених досліджень з оптимізації складу грануляту для інкапсулювання встановлено оптимальний склад капсул під умовною назвою «Кардапан»:

**Склад на одну капсулу**

|  |  |
| --- | --- |
| Дипіридамол | 25 мг |
| Тіотриазолін  | 100 мг |
| Екстракт плодів глоду  |  50 мг |
| Екстракт трави меліси  |  50 мг |
| Целюлоза мікрокристалічна | 25 мг |
| Крохмаль картопляний | 245мг |
| Кальцію стеарат |  5 мг |
| **Маса вмісту капсули** |  500 мг |

**У четвертому розділі** «Розробка технології одержання маси для інкапсулювання» наведені результати експериментальних досліджень технології виготовлення капсул «Кардапан». Для забезпечення мікробної чистоти препарату був проведений вибір виду сушіння вологого грануляту з одночасною деконтамінацією.

Висушування зразків гранул проводили трьома способами – в експериментальній установці з УФ - випромінюванням (зразок 1); в сушарці з мікрохвильовим випромінюванням (зразок 2); в сушильній шафі після витримування в термостаті (зразок 3). Результати наведені у таблиці 9. На підставі отриманих даних нами був вибраний вид контактного сушіння. Наступним етапом досліджень був вибір параметрів сушіння гранул.

Для вибору температурного режиму сушіння вологих гранул було використано термогравіметричний аналіз, який дозволяє в динамічних умовах прослідкувати за тепловими ефектами, що виникають у речовинах та їх сумішах. Було встановлено, що температура сушіння не повинна перевищувати 60 ºС, у зв’язку з тим, що це найвища температура при якій залишаються стабільними діючі речовини рослинного походження та допоміжні речовини. Тому досліджувалися три температурні режими сушіння грануляту, яке проводилося в сушильній шафі – 40 ºС, 50 ºС, 60 ºС.

 З метою встановлення оптимального режиму сушіння (час, температура), при якому би не відбувалося змін властивостей діючих та допоміжних речовин, проводилося дослідження кінетики втрати вологи з використанням математичної моделі поліноминального виду за допомогою математичного пакета MathCad.

*Таблиця 9*

**Дослідження мікробної чистоти грануляту**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Номер зразка | Кількість КУО в 1 гпрепарату | Наявність бактерій Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus аureus | Наявність бактерій Salmonella |
| Бактерій | Грибів |
| Норми для категорії 3А | Не більше 103 | Не більше 102 | Не допускаються в 1 г | Не допускаються в 1 г |
| 1 | Більше 104 | Не виявлені | Не виявлені | Не виявлені |
| 2 | Більше 105 | -“- | -“- | -“- |
| 3 | Відповідає | -“- | -“- | -“- |

Для цього експериментально досліджувалася втрата вологи під час сушіння при температурах 40 ºС, 50 ºС, 60 ºС до незмінної маси зразка. Графічне зображення цього процесу подане на рис. 6, де наведені залежності вологості гранул від тривалості сушіння (крива сушіння) при температурах 40 ºС, 50 ºС, 60 ºС за регресивним рівнянням:





 2

 1

 3

Вологість, відн. од.

Час сушіння, хв

Рис. 6.Криві сушіння: 1 – при 40 ºС, 2 – при 50 ºС, 3 – при 60 ºС

На підставі одержаних даних були отриманні залежності швидкості сушіння від вологості у відносних одиницях (криві швидкості сушіння) (рис. 7).



Швидкість сушіння, 1/хв.

Вологість, відн. од.

 1

 3

 2

Рис. 7.Криві швидкості сушіння: 1 – при 40 ºС, 2 – при 50 ºС, 3 – при 60 ºС

Як бачимо, характер отриманих залежностей при 40 ºС відрізняється від кривих сушіння при 50 ºС та 60 ºС. Ця відмінність свідчить, що механізм виведення вологи різний. Вигляд кривої сушіння при 40 ºС характерний для капілярно-пористих матеріалів. Криві швидкості сушіння при 50 ºС, 60 ºС типові для матеріалів з великою питомою поверхнею випарювання вологи. Характер досліджуваних кривих показує, що структура гранул, висушених при температурі 40 ºС, відрізняється від гранул отриманих при 50 ºС, 60 ºС, що підтверджується даними термогравіметричного аналізу.

Одержані дані дозволяють стверджувати, що оптимальні технологічні параметри процесу сушіння грануляту з рослинними екстрактами до залишкової вологості 1,5–2,0 % складають: температура сушіння 50 ºС, 60 ºС, термін – 2,14 –1,49 год.

При розробці комбінованих лікарських препаратів завжди існує можливість хімічних та фізичних перетворень речовин, що входять до їх складу. Тому для підтвердження незмінності структури отриманих гранул після механічної та термічної обробки нами був проведений рентгеноструктурний аналіз отриманих зразків маси для інкапсулювання, у результаті якого хімічна взаємодія між діючими та допоміжними речовинами не була виявлена.

**ТГ**

На підставі проведених досліджень розроблено технологію одержання капсул кардіотропної дії. Загальна схема технологічного процесу подана на рис. 8.

**П’ятий розділ** «Розробка методик якісного та кількісного аналізу діючих речовин, вивчення стабільності та обговорення результатів фармакологічних досліджень капсул «Кардапан» присвячений розробці методик якісного та кількісного аналізу діючих речовин, вивченню стабільності та обговоренню результатів фармакологічних досліджень капсул «Кардапан». Розробка методик аналізу капсул проводилася на базі науково-дослідної лабораторії ВАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» за участю доцента НФаУ, кандидата фармацевтичних наук В.О. Грудько. Кількісне визначення дипіридамолу та тіотриазоліну запропоновано проводити методом рідинної хроматографії,суму флавоноїдів та проціанідінів – спектрофотометричним методом.

Для вивчення стабільності капсули були закладені на зберігання в контурно-чарункові упаковки при двох температурних режимах. Спостереження, що проводилися кожні три місяці протягом двох років і трьох місяців (табл. 10), засвідчили, що такі явища як розшарування, грудкування чи відсирювання суміші для інкапсулювання не відбувалися. Капсули на всіх контрольних етапах експерименту давали чіткі позитивні якісні реакції на діючі речовини. За результатами проведених досліджень на капсули «Кардапан» розроблено проект аналітичної нормативної документації.

Фармакологічні дослідження були проведені в Харківському державному медичному університеті на кафедрі фармакології та медичної рецептури під керівництвом проф. Т. В. Звягінцевої. Результати проведених досліджень засвідчили, що новий комбінований препарат «Кардапан» має протиаритмичний, антиангінальний, антиоксидантний, кардіотонічний ефекти й у цілому виявляє позитивний вплив на серцево-судинну систему та може бути рекомендований при ії патології в складі комплексної терапії ІХС, підгострої серцевої недостатності, серцевої аритмії, міокардіопатії. Дослідження гострої токсичності препарату довели безпечність капсул.



Рис. 8.Технологічна схема процессу виготовлення капсул «Кардапан»

*Таблиця 10*

# Дослідження стабільності капсул «Кардапан» при зберіганні в контурно-чарункових упаковках

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Температура | Термін зберігання, міс. | Опис | Однорідністьмаси вмістукапсул | Розчинення | Ідентифікація | Мікробіологічначистота | Вмістдипіридамолу | Вміст тіотриазоліну | Вміст кверцетину та проціанідину хлориду |
| Тверді желатинові капсули з ковпачком та корпусом світло-зеленого кольору. Вміст капсули – гранульований порошок світло-коричневого кольору | Від 0,535г до 0,465г | Протягом 45 хв у розчин повинно перейти не менше 75 % і не більше 115 % дипіридамолу | ТШХ. Пляма жовтого кольору на рівні плями розчину порівняння 2 (дипіридамол) та пляма рожевого кольору на рівні плями розчину порівняння 1 (тіотриазолін). Пляма синього кольору (поліфеноли), пляма оранжевого кольору (флавоноїди) | Загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 103 бактерій і не більше 102 грибів в 1 г | Від 23,1 мг до 26,9 мг | Від 95,0 мг до 105,0 мг | Не менше 3,0 мг та1,41 мг відповідно |
| 8–150С | 3691215182427 | Відповідає-″--″--″--″--″--″--″- | Відповідає-″--″--″--″--″--″--″- | Відповідає-″--″--″--″--″--″--″- | Відповідає-″--″--″--″--″--″--″- | Відповідає-″--″--″--″--″--″--″- | 25,08 ± 0,7524,98 ±0,6625,05 ± 0,4224,97 ± 1,0725,02 ± 0,9625,16 ± 1,0224,90 ± 0,4624,99 ± 0,57 | 98,89± 2,97103,67± 2,59100,45± 4,02101,23± 3,4997,78± 3,91100,46± 3,01101,07± 3,5097,36± 2,39 | Відповідає-″--″--″--″--″--″-Не відповідає |
| 15–250С | 3691215182427 | Відповідає-″--″--″--″--″--″--″- | Відповідає-″--″--″--″--″--″--″- | Відповідає-″--″--″--″--″--″--″- | Відповідає-″--″--″--″--″--″--″- | Відповідає-″--″--″--″--″--″--″- | 25,00 ± 0,3424,47 ±0,6226,24 ± 0,3123,65 ± 0,6124,27 ± 1,1526,13 ± 0,5323,78 ± 1,1025,67 ± 0,52 | 99,93± 2,9996,01± 3,1398,07± 2,94100,07± 2,5099,09± 2,43102,10± 4,08101,12± 1,5299,00± 0,99 | Відповідає-″--″--″--″--″--″-Не відповідає |

**ВИСНОВКИ**

Уперше на підставі проведених технологічних, фізико-хімічних та фармакологічних досліджень науково обґрунтовано та експериментально підтверджено раціональний склад та технологію виробництва кардіотонічного лікарського засобу у формі капсул на основі поєднання речовин синтетичного та рослинного походження.

1. Проаналізовано та узагальнено сучасні дані літератури щодо фармакотерапії серцево-судинних захворювань. Обґрунтована загальна концепція проведення досліджень з розробки складу та технології нового комбінованого препарату.

2. Досліджено фізико-хімічні й технологічні властивості діючих речовин, що дозволило обґрунтувати вибір технології одержання капсул із застосовуванням методу вологої грануляції. Результати вивчення вологовмісту, вологопоглинання порошків та їх суміші підтвердили доцільність створення препарату у формі капсул.

3. За допомогою методу математичного планування і моделювання експерименту встановлено, що одержання якісного грануляту можливе за умови застосування крохмалю картопляного (49%) як наповнювача, гелю мікрокристалічної целюлози (5%) як зволожувача. На підставі отриманих результатів встановлено оптимальний склад маси для інкапсулювання.

4. Досліджено вплив виду сушіння на мікробну чистоту одержаних гранул. Встановлено, що в технологічному процесі доцільно використовувати контактне сушіння. За допомогою термогравіметричного та математичного методів обґрунтовано вибір параметрів сушіння вологого грануляту. Встановлено, що оптимальна температура сушіння складає 60ºС, час перебігу процесу – 1,49 год.

5. Рентгеноструктурним аналізом встановлено, що під час технологічної обробки хімічні перетворення у діючих та допоміжних речовинах не відбуваються. На підставі проведених досліджень було розроблено технологію одержання капсул кардіотропної дії.

6. Розроблено методики кількісного визначення суми фенольних сполук спектрофотометричним методом. Кількісне визначення дипіридамолу та тіотриазоліну запропоновано проводити методом рідинної хроматографії. Досліджена стабільність препарату в процесі зберігання ротягом двох років.

7. Визначено показники якості капсул. На підставі проведених досліджень розроблено проект аналітичної нормативної документації на капсули «Кардапан».

8. Досліджена фармакологічна активність препарату. Встановлено, що лікарська форма у дозі 1,5 мг/кг виявляє кардіотропний вплив у вигляді різноспрямованої фармакологічної дії на серце та гемодинаміку. Вивчена безпечність капсул при внутрішньошлунковому введенні.

**Список опублікованих праць за темою дисертації**

1. Перспективи створення нових лікарських засобів для лікування захворювань серцево-судиної системи / І.В. Ковалевська, О.А. Рубан, В.І. Чуєшов, О.С. Кухтенко, І.В. Трутаєв // Вісник фармації. – 2008. − № 3. − С. 52 − 54. (*Особистий внесок:* аналіз та узагальнення даних літератури, оформлення статті*).*

2. Вивчення фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей лікарських порошків, які володіють кардіотонічною дією / І.В. Ковалевська, О.А. Рубан, В.І. Чуєшов, І.В. Сайко // Запорізький медичний журнал. − 2008. − № 3. − С. 124−127. (*Особистий внесок:* підготовка зразків, аналіз та узагальнення результатів досліджень, оформлення статті*)*.

3. Ковалевська І.В. Дослідження технології отримання гранул з рослинними екстрактами методом вологої грануляції / І.В. Ковалевська, О.А. Рубан, В.І. Чуєшов // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 6. – С. 103 – 106. (*Особистий внесок:* проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень, оформлення статті*)*.

4. Ковалевська І.В. Визначення технологічних параметрів одержання капсул з рослинними екстрактами / І.В. Ковалевська, О.А. Рубан, О.В. Кутова // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2009. – № 1 (4). – С. 22–25. (*Особистий внесок:* планування та проведення експериментальних досліджень, оформлення статті*)*.

5. Ковалевська І.В. Визначення параметрів режиму сушіння гранул з рослинними екстрактами в комбінації з синтетичними речовинами /
І.В. Ковалевська, О.А. Рубан, А.М. Чернов // Фармаком. – 2009. − № 1. –
С. 78 – 82. (*Особистий внесок:* проведення досліджень, оформлення статті*)*.

6. Ковалевська І.В Обґрунтування технології одержання гранул з рослинними екстрактами / І.В. Ковалевська, О.А. Рубан, В.І. Чуєшов // Фармацевтична технологія. Історія розвитку та погляд у майбутнє : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 26 листоп. 2008 р.– Х.: НФаУ, 2008. – С. 174 – 178. (*Особистий внесок:* проведення експерименту, оформлення статті*)*.

7. Оптимизация состава многокомпонентной лекарственной смеси / О.В. Кутовая, И.В. Ковалевская, А.В. Шаповалов, Н.Б. Маркова // Вісник Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» : зб. наук. пр. тематичний вип. «Хімія, хімічна технологія та екологія». – 2008. – № 39. – С. 144 – 148. (*Особистий внесок:* проведення експериментальних досліджень, оформлення статті*)*.

8. Ковалевська І.В. Оптимізація складу гранул для інкапсулювання / І.В. Ковалевська, О.В. Кутова, О.А. Рубан, О.В. Шаповалов // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали І наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20 - 21 листоп. 2008 р.– Х. : Вид-во НФаУ, 2008. – С. 66.

9. Ковалевська І.В. Пошук нових лікарських засобів для лікування захворювань серцево-судинної системи / І.В. Ковалевська, О.А. Рубан, В.І. Чуєшов // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених, 16–17 квіт. 2008 р.– Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 133.

10. Ковалевська І.В. Термографічне дослідження лікарських порошків кардіотонічної дії / І.В. Ковалевська, О.А. Рубан, В.І. Чуєшов // Сьогодення та майбутнє фармації : тез. доп. Всеукр. конгр., м. Харків, 16-19 квіт. 2008 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2008. – С. 268.

11. Определение продолжительности процесса сушки / О.В. Кутова, А.М. Чернов, І.В. Ковалевська, К.А. Чернов // Створення, виробництво, та стандартизацiя та фармакоекономiчнi дослiдження нових лiкарських засобiв та бiологiчно активних добавок : тез. доп. II Мiжнар. наук.-практ. конф., м. Харкiв, 12-13 жовт. 2006 р.– Х., 2006. – С. 165.

**Ковалевська І.В. Розробка складу та технології препарату кардіотонічної дії в капсулах. – Рукопис.**

Дисертацiя на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи. – Національний фармацевтичний університет, Міністерство охорони здоров’я України, Харків, 2009.

В дисертації наведено теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології отримання нового лікарського препарату під умовною назвою «Кардапан» у формі капсул для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань. Проведено комплексне дослідження діючих речовин по встановленню факторів, що впливають на процес одержання маси для інкапсулювання. За результатами досліджень з використанням методу математичного планування та моделювання експерименту обґрунтований склад багатокомпонентного лікарського засобу. Запропонована математична модель процесу сушіння грануляту, яка дозволяє розрахувати кінетичні параметри сушки аналітичним шляхом.

Доведена відсутність хімічної взаємодії між речовинами у складі лікарської форми*.*

Розроблені методики ідентифікації і кількісного визначення діючих речовин. Доведена стабільність препарату в процесі зберігання. Досліджена кардіотропна активність та нешкідливість капсул.

*Ключові слова:* серцево-судинні захворювання, гранулят, капсули, сушка, технологія.

**Ковалевская И.В. Разработка состава и технологии препарата кардиотонического действия в капсулах. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2009.

В диссертации дано теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии получения нового лекарственного препарата под условным названием «Кардапан» в форме капсул для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследованы технологические и физико-химические свойства действующих веществ. С помощью метода математического планирования эксперимента установлено влияние различных вспомогательных веществ на технологические свойства массы для инкапсулирования, что обусловило выбор метода влажной грануляции в технологии получения капсул.

В качестве вспомогательных веществ изучены: бентонит, лактоза, крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, поливинилпиролидон, метилцеллюлоза. Обработку результатов изучения влияния вспомогательных веществ на показатели качества полученного гранулята проводили с помощью математического пакета MathCad. С помощью функции желательности в качестве вспомогательных веществ выбраны крахмал картофельный и микрокристаллическая целлюлоза. Для исследования влияния количественных факторов на технологические свойства гранулята использовали линейные и регрессионные зависимости с помощью как кодовых, так и натуральных факторов, что позволило получить адекватную модель с ошибкой 0%. По результатам исследований обоснован качественный и количественный состав многокомпонентного лекарственного средства.

С целью установления критических параметров термической обработки гранулята проведен термогравиметрический анализ действующих и вспомогательных веществ. При изучении кинетики сушки был изучен механизм высвобождения влаги при различных температурах (40ºС, 50ºС, 60ºС). Было установлено, что температура сушки влажного гранулята не должна превышать 60ºС. На основании проведенных исследований предложена математическая модель процесса сушки гранулята, позволяющая рассчитать ее кинетические параметры аналитическим путем.

Экспериментально подтверждено использование контактной сушки для достижения микробной чистоты препарата.

Для подтверждения целостности структуры веществ после термической и механической обработки был проведен рентгеноструктурный анализ полученных образцов гранулята для инкапсулирования. Сравнение дифракционного спектра гранул с эталонами не выявило образования новых структур, что доказывает отсутствие химического взаимодействия между веществами после термического и механического воздействия. На основании проведенных исследований разработаны проекты технологического регламента и аналитической нормативной документации, которые апробированы в условиях производства – ОАО «ХФЗ «Красная Звезда».

Установлена стабильность в процессе хранения. Препарат сохраняет свои свойства в течении двух лет в контурной ячейковой упаковке при комнатной температуре.

Предложены методики идентификации и количественного определения действующих веществ при их совместном присутствии.

Результаты проведенных исследований показали, что новый комбинированный препарат «Кардапан» имеет противоаритмическое, атиангинальное, антиоксидантное, кардиотоническое действие и в целом проявляет позитивное влияние на сердечно-сосудистую систему и может быть рекомендован в составе комплексной терапии ИБС, сердечной аритмии, миокардиопатии. Препарат принадлежит к классу относительно безвредных при внутрижелудочном введении.

*Ключевые слова:* сердечно-сосудистые заболевания, гранулят, капсулы, сушка, технология.

**Kovalevskaya I.V. Development of composition and technology of cardiotonic action preparation in form of capsules. – Manuscript.**

Dissertation for Candidate of pharmaceutical degree in speciality 15.00.01 – “Technology of drugs and organization of pharmacy”. – National University of Pharmacy, Kharkov, 2009.

In the dissertation theoretical and experimental grounding of composition and obtaining technology of new medicine under code name “Cardapan” in form of capsules for preventing and treatment of cardiovascular diseases has been given. Complex study of active substances for investigating of all factors influencing incapsulating mass obtaining process has been conducted. The composition of multicomponent medicine has been substantiated according to the results of studies with the use of mathematical planning method and modeling of experiment. The mathematical model of granular material the drying process has been proposed which makes it possible to calculate its kinetic parameters analytically. Absence of chemical interaction between substances after thermal and mechanical influence has been proved.

Methods of identification and quantification of active substances with their joint presence have been proposed. Stability of preparation in the process of storage has been proved. Methods of capsules standardization have been developed.

*Keywords:* cardiovascular diseases, granules, capsules, drying, techno logy.

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