*Рекомендована д. фармац. наук, проф. О. А. Рубан*
УДК 615.453.62: 615.281.9+57.021

# РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ВАЛАЦИКЛОВІРУ ГІДРОХЛОРИДУ

**©С. М. Гуреєва**

*ПАТ Фармак, Київ*

**Резюме**: розроблено склад і технологію таблеток Валацикловіру з використанням математичного планування експерименту і багатофакторного дисперсійного аналізу. За результатами проведених досліджень вибрано оптимальні допоміжні речовини для таблеток – ядер Валацикловіру гідрохлориду.

**Ключові слова**: тверда лікарська форма, таблетки, вкриті оболонкою; Валацикловіру гідрохлориду, якісний склад, математичне планування, фармацевтичні фактори, допоміжні речовини, експерименту, дисперсійний аналіз.

**Вступ**. Валацикловір являє собою L-валіновий ефір ацикловіру. Механізм дії препарату полягає в утворенні активного метаболіту – ацикловіру трифосфату, що інгібує фермент вірусів – ДНК-полімеразу – та гальмує синтез вірусної ДНК. До препарату чутливими є вірус герпесу людини, цитомегаловірус, вірус вітряної віспи, вірус Епштейна–Барр [4, 5, 6, 8].

Субстанція валацикловіру гідрохлориду – порошок білого або майже білого кольору. Валацикловіру гідрохлорид є гігроскопічною кристалічною субстанцією, що зумовило вибір методу виготовлення – вологе гранулювання для створення твердої лікарської форми – таблеток Валацикловіру гідрохлориду 0,5 г, вкритих оболонкою [11].

Мета роботи – розробка складу та технології таблеток з полімерною оболонкою з субстанцією Валацикловіру гідрохлорид.

**Методи дослідження**. Для реалізації мети досліджень було використано математичне планування експерименту за схемою гіпер-греко-латинського квадрату. Було реалізовано 25 дослідів і вивчено вплив 25 допоміжних речовин. [2, 3]. Результати досліджень оброблено за допомогою дисперсійного аналізу та ілюстровано стовпчиковими діаграмами [7]. Таблетки готували методом вологої грануляції. Модельні суміші досліджували за основними фармако-технологічними показниками згідно з методиками ДФУ [1].

**Результати й обговорення**. Фармацевтичні фактори та їх рівні, які було вивчено з метою реалізації плану експерименту, наведено у таблиці 1.

Для вивчення 5-ти факторів, кожен з яких взятий на 5-ти рівнях, використовували гіпер-греко-латинський квадрат третього порядку.

Таблетки Валацикловіру гідрохлориду 0,5 г виготовляли класичним методом вологої грануляції. При проведенні експериментальних досліджень змішували попередньо відважені і просіяні інгредієнти: валацикловіру гідрохлорид, наповнювач (фактор А) і розпушувач (фактор В). Суміш порошків зволожували розчином зв'язувального інгредієнта (фактор С) і проводили вологу грануляцію.

**Таблиця** 1. Фармацевтичні фактори та їх рівні

| Фактори | Рівні факторів |
|---|---|
| А – наповнювачі | $a_1$ – лактоза 200<br>$a_2$ – МКЦ101<br>$a_3$ – магнію карбонат основний<br>$a_4$ – сахароза<br>$a_5$ – кальцію гідрофосфат |
| В – розпушувачі | $b_1$ – натрію кроскармелоза<br>$b_2$ – крохмаль картопляний<br>$b_3$ – кросповідон XL<br>$b_4$ – крохмаль кукурудзяний<br>$b_5$ – натрію крохмалю гліколят |
| С – зв'язуючі речовини | $c_1$ – вода очищена<br>$c_2$ –10 % розчин ПВП 17 ПФ<br>$c_3$ – 3 % розчин ГПМЦ 15<br>$c_4$ – 5 % розчин повідону К90<br>$c_5$ – 3 % крохмальний клейстер |
| D – змащувальні речовини | $d_1$ – натрію стеарилфумарат<br>$d_2$ – кальцію стеарат<br>$d_3$ – магнію стеарат<br>$d_4$ – кислота стеаринова<br>$d_5$ – гліцеролдистеарат |
| Е – ковзкі речовини | $e_1$ – аеросил<br>$e_2$ – олія рицинова гідрогенізована<br>$e_3$ – тальк<br>$e_4$ – неуселін US 2<br>$c_5$ – ПЕО 4000 |

Вологу масу сушили. Після цього проводили регрануляцію, опудрювали змащувальними (фактор D) і ковзними (фактор Е) речовинам [11]. Досліджували основні технологічні властивості отриманих гранул і пресували двоопуклі таблетки продовгуватої форми.

Гранули модельних сумішей з валацикловіру гідрохлоридом було вивчено за основними показника-

ми якості – насипна густина до усадки, насипна густина після усадки, плинність, кут природного укосу, а таблетки – стійкість до роздавлювання, стираність та розпадання [1].

Матриця планування експерименту за схемою гіпер-греко-латинського квадрату з метою вибору виду допоміжних речовин для складу ядра таблеток Валацикловіру гідрохлориду 0,5 г та результати експерименту наведено в таблиці 2.

Результати досліджень за кожним показником (відгуком) якості гранул та таблеток підлягали обрахунку методом дисперсійного аналізу. На підставі отриманих даних для значущих факторів здійснювали оцінку впливу їх рівнів за допомогою критерію Дункана і для наглядності такого порівняння будували стовпчикові діаграми [7].

Результати дисперсійного аналізу показали, що всі п'ять факторів виявились статистично значущими і суттєво впливають на вісім вивчених показників якості гранул і таблеток Валацикловіру гідрохлориду 0,5 г. Зауважимо, що для всіх показників якості поряд із значимістю вивчених п'яти факторів, проявляється значимість залишку (*res*≠0). Це вказує на те, що між рівнями п'яти факторів проявляється суттєва взаємодія, фізичний зміст якої полягає в тому, що залежно від того, які поєднання рівнів вивчаються, отримуємо дещо різні результати. Однак встановити міру цієї взаємодії між рівнями вивчених факторів неможливо. Можна тільки висунути деякі гіпотези з урахуванням фізичних і технологічних властивостей допоміжних речовин та діючої речовини.

Вплив якісних факторів на насипну густину до усадки можна представити наступним рядом переваг: B>A>D>C>E. Тобто найбільш значимими за впливом на цей показник якості є розпушувачі, а найменш значимими змащувальні речовини.

Ряд переваг для фактора C має наступний вигляд: $c_2>c_3>c_4>c_1>c_5$, і демонструє аналогічну залежність, тобто найбільшу величину насипної густини до усадки мають суміші з ПВП як зв'язувальної речовини, а найменшу – крохмального клейстеру. Серед наповнювачів найкращі результати має лактоза 200, на другому місці МКЦ 101, потім знаходиться кальцію гідрофосфат, магнію карбонат основний і на останньому – сахароза.

Вивчення в ряду змащувальних речовин (фактор D) дозволило побудувати наступний ряд переваг: $d_3>d_5>d_4>d_2>d_1$, тобто найбільшу густину мають модельні суміші з магнію стеаратом, а найменшу – з натрію стеарилфумаратом. Найбільш ефективним серед впливу ковзних речовин на насипну густину до усадки виявився аеросил, а найменш ефективною олія рицинова гідрогенізована.

Результати дисперсійного аналізу показали, що всі п'ять факторів статистично значущі та суттєво впливають на насипну густину після усадки гранул валацикловіру гідрохлориду: A>B>C>E>D. Величина цього показника якості коливалась від 0,596 до 0,805 г/мл.

Вплив зразків із групи наповнювачів на насипну густину після усадки можна розмістити в наступній послідовності: $a_1>a_2>a_5>a_4>a_3$, тобто найбільша насипна густина після усадки у модельних сумішей, які містять у складі лактозу 200 або МКЦ 101, а найменша – з магнію карбонатом основним.

Вивчення в ряду зв'язувальних речовин дозволило побудувати наступний ряд переваг: $c_2>c_4>c_5>c_3>c_1$, тобто найбільша густина після усадки у сумішей з ПВП 17 ПФ у складі, всі інші допоміжні речовини з цієї групи суттєво поступаються за цим показником якості.

Вплив ефектів ковзких речовин на насипну густину після усадки ілюструє наступний ряд переваг: $e_1 > e_3 > e_5 > e_4 > e_2$. При аналізі ряду переваг для фактора E встановлено, що серед ковзких речовин найкраще для показника насипна густина після усадки проявляє вплив аеросил, а найгірше – олія рицинова гідрогенізована. Вплив змащувальних речовин на насипну густину після усадки ілюструє наступний ряд переваг: $d_3 > d_5 > d_2 > d_4 > d_1$. Найкращий результат мають модельні суміші валацикловіру гідрохлориду, які містять у складі магнію стеарат, а найгірший – натрію стеарилфумарат.

Результати дисперсійного аналізу показали, що всі п'ять факторів виявились статистично значущими: E>C>B>A>D за впливом на показник плинності. Найбільший вплив на значення плинності мають фактори з групи ковзних та зв'язувальних речовин, а найменший – наповнювачі та змащувальні речовини.

У групі ковзких речовин найкращу плинність мають таблеткові маси з аеросилом, а найгіршу – з олією рициновою гідрогенізованою.

За результатами дисперсійного аналізу найкращу плинність мають таблеткові маси, зволожені розчином ПВП 17 ПФ або ГПМЦ, а найгіршу з розчином повідону К 90.

Для показника якості кут природного укосу результати дисперсійного аналізу показали, що всі 5 факторів виявились статистично значущими: B>E>C>D>A. На першому місці за впливом на кут природного укосу знаходиться група розпушувачів, а на останньому – група наповнювачів.

Вивчені види розпушувачів за їх впливом на кут природного укосу можна розташувати в наступний ряд переваг: $b_1> b_3 > b_5 > b_2 > b_4$. Натрію кроскармельоза та кросповідон XL 10 мають істотну перевагу над 3-ма іншими допоміжними речовинами з цієї групи. Величина кута природного укосу у вивчених серіях дослідів знаходилась в межах від 28,9 до 38,4°.

Аналіз ряду переваг для фактора E встановив наступне: $e_1>e_4>e_2>e_3>e_5$, тобто використання аеросилу як ковзної речовини дає найкращий результат за відгуком $y_4$, а ПЕО 4000 – найгірший результат.

**Таблиця 2.** П'ятифакторний експеримент за схемою гіпер-греко-латинського квадрату 5х5 та результати дослідження гранул та таблеток Валацикловіру гідрохлориду 0,5 г

| № з/п | А | В | С | Д | Е | $y_1$ | $y'_1$ | $y_2$ | $y'_2$ | $y_3$ | $y'_3$ | $y_4$ | $y'_4$ | $y_5$ | $y'_5$ | $y_6$ | $y'_6$ | $y_7$ | $y'_7$ | $y_8$ | $y'_8$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $a_1$ | $b_1$ | $c_1$ | $d_1$ | $e_1$ | 0,572 | 0,575 | 0,733 | 0,739 | 10,0 | 10,6 | 29,8 | 29,2 | 2,26 | 2,43 | 231 | 243 | 0,24 | 0,25 | 9,1 | 9,5 |
| 2 | $a_1$ | $b_2$ | $c_2$ | $d_2$ | $e_2$ | 0,630 | 0,631 | 0,801 | 0,805 | 7,7 | 7,9 | 31,7 | 31,3 | 0,75 | 0,98 | 248 | 238 | 0,24 | 0,25 | 9,3 | 9,5 |
| 3 | $a_1$ | $b_3$ | $c_3$ | $d_3$ | $e_3$ | 0,602 | 0,604 | 0,734 | 0,731 | 8,9 | 8,8 | 31,9 | 31,6 | 0,59 | 0,74 | 194 | 188 | 0,40 | 0,42 | 10,0 | 10,5 |
| 4 | $a_1$ | $b_4$ | $c_4$ | $d_4$ | $e_4$ | 0,585 | 0,582 | 0,731 | 0,737 | 6,2 | 6,4 | 31,8 | 31,5 | 2,27 | 2,49 | 200 | 212 | 0,30 | 0,31 | 16,5 | 16,0 |
| 5 | $a_1$ | $b_5$ | $c_5$ | $d_5$ | $e_5$ | 0,552 | 0,557 | 0,721 | 0,723 | 7,5 | 7,3 | 34,0 | 34,8 | 0,97 | 1,32 | 195 | 201 | 0,32 | 0,30 | 18,1 | 18,5 |
| 6 | $a_2$ | $b_1$ | $c_2$ | $d_3$ | $e_4$ | 0,624 | 0,628 | 0,731 | 0,734 | 10,3 | 10,9 | 28,9 | 28,5 | 0,49 | 0,65 | 176 | 180 | 0,29 | 0,27 | 31,0 | 30,0 |
| 7 | $a_2$ | $b_2$ | $c_3$ | $d_4$ | $e_5$ | 0,656 | 0,651 | 0,717 | 0,712 | 10,4 | 10,7 | 33,8 | 33,6 | 1,79 | 1,99 | 241 | 249 | 0,26 | 0,25 | 24,3 | 24,5 |
| 8 | $a_2$ | $b_3$ | $c_4$ | $d_5$ | $e_1$ | 0,591 | 0,595 | 0,714 | 0,710 | 9,6 | 9,8 | 33,7 | 33,5 | 1,10 | 1,34 | 194 | 199 | 0,25 | 0,22 | 16,0 | 16,5 |
| 9 | $a_2$ | $b_4$ | $c_5$ | $d_1$ | $e_2$ | 0,520 | 0,522 | 0,678 | 0,673 | 7,4 | 7,1 | 38,1 | 38,6 | 0,53 | 0,87 | 200 | 204 | 0,25 | 0,23 | 7,0 | 7,4 |
| 10 | $a_2$ | $b_5$ | $c_1$ | $d_2$ | $e_3$ | 0,515 | 0,519 | 0,685 | 0,681 | 3,7 | 3,6 | 36,6 | 36,0 | 1,61 | 1,93 | 189 | 183 | 0,32 | 0,30 | 12,4 | 12,1 |
| 11 | $a_3$ | $b_1$ | $c_3$ | $d_5$ | $e_2$ | 0,534 | 0,533 | 0,638 | 0,633 | 7,1 | 7,3 | 35,3 | 35,5 | 2,71 | 2,89 | 176 | 184 | 0,26 | 0,29 | 34,0 | 35,0 |
| 12 | $a_3$ | $b_2$ | $c_4$ | $d_1$ | $e_3$ | 0,582 | 0,580 | 0,676 | 0,672 | 9,0 | 9,4 | 34,5 | 34,9 | 1,27 | 1,44 | 151 | 158 | 0,22 | 0,24 | 32,0 | 34,0 |
| 13 | $a_3$ | $b_3$ | $c_5$ | $d_2$ | $e_4$ | 0,513 | 0,510 | 0,605 | 0,600 | 6,4 | 6,8 | 35,4 | 35,0 | 3,50 | 3,66 | 160 | 164 | 0,31 | 0,30 | 33,0 | 36,0 |
| 14 | $a_3$ | $b_4$ | $c_1$ | $d_3$ | $e_5$ | 0,561 | 0,565 | 0,655 | 0,652 | 8,3 | 8,6 | 34,5 | 34,2 | 1,05 | 1,24 | 100 | 105 | 0,31 | 0,33 | 32,0 | 35,0 |
| 15 | $a_3$ | $b_5$ | $c_2$ | $d_4$ | $e_1$ | 0,551 | 0,554 | 0,654 | 0,659 | 7,2 | 7,5 | 32,4 | 32,1 | 1,21 | 1,44 | 80 | 84 | 0,40 | 0,42 | 32,0 | 35,0 |
| 16 | $a_4$ | $b_1$ | $c_4$ | $d_2$ | $e_5$ | 0,511 | 0,514 | 0,670 | 0,672 | 3,0 | 3,5 | 37,5 | 37,7 | 1,16 | 1,37 | 211 | 222 | 0,25 | 0,28 | 15,2 | 15,5 |
| 17 | $a_4$ | $b_2$ | $c_5$ | $d_3$ | $e_1$ | 0,601 | 0,606 | 0,720 | 0,723 | 8,0 | 8,4 | 35,4 | 35,9 | 1,04 | 1,33 | 163 | 175 | 0,30 | 0,31 | 20,5 | 20,0 |
| 18 | $a_4$ | $b_3$ | $c_1$ | $d_4$ | $e_2$ | 0,512 | 0,515 | 0,601 | 0,605 | 7,4 | 7,6 | 32,4 | 32,6 | 1,96 | 2,33 | 244 | 252 | 0,27 | 0,24 | 11,5 | 11,0 |
| 19 | $a_4$ | $b_4$ | $c_2$ | $d_5$ | $e_3$ | 0,593 | 0,595 | 0,712 | 0,717 | 7,8 | 7,4 | 36,6 | 36,2 | 0,74 | 0,98 | 180 | 185 | 0,30 | 0,31 | 12,0 | 12,2 |
| 20 | $a_4$ | $b_5$ | $c_5$ | $d_1$ | $e_4$ | 0,495 | 0,498 | 0,596 | 0,592 | 7,8 | 7,5 | 35,9 | 35,7 | 1,63 | 1,88 | 221 | 226 | 0,32 | 0,31 | 13,2 | 13,5 |
| 21 | $a_5$ | $b_1$ | $c_5$ | $d_4$ | $e_3$ | 0,538 | 0,535 | 0,701 | 0,702 | 5,2 | 5,8 | 35,4 | 35,8 | 1,48 | 1,65 | 200 | 208 | 0,21 | 0,23 | 7,0 | 7,5 |
| 22 | $a_5$ | $b_2$ | $c_1$ | $d_5$ | $e_4$ | 0,577 | 0,572 | 0,701 | 0,704 | 6,9 | 6,6 | 38,4 | 38,0 | 0,75 | 0,97 | 185 | 178 | 0,58 | 0,55 | 30,0 | 30,5 |
| 23 | $a_5$ | $b_3$ | $c_2$ | $d_1$ | $e_5$ | 0,530 | 0,535 | 0,681 | 0,684 | 6,9 | 6,6 | 37,2 | 37,0 | 0,97 | 1,33 | 209 | 203 | 0,36 | 0,34 | 12,0 | 12,0 |
| 24 | $a_5$ | $b_4$ | $c_3$ | $d_2$ | $e_1$ | 0,571 | 0,574 | 0,719 | 0,713 | 5,4 | 5,8 | 36,2 | 36,4 | 0,62 | 0,88 | 182 | 183 | 0,36 | 0,34 | 34,0 | 37,0 |
| 25 | $a_5$ | $b_5$ | $c_4$ | $d_3$ | $e_2$ | 0,541 | 0,544 | 0,685 | 0,682 | 4,8 | 4,9 | 34,1 | 34,5 | 0,63 | 0,76 | 159 | 164 | 0,46 | 0,44 | 35,0 | 32,0 |

Примітки: $y_1$ – насипна густина гранул до усадки першої і другої серії дослідів відповідно, г/мл;
$y_2$ – насипна густина гранул після усадки першої і другої серії дослідів відповідно, г/мл;
$y_3$ – плинність гранул першої і другої серії дослідів відповідно, г/с;
$y_4$ – кут природного укосу гранул першої і другої серії дослідів відповідно, °;
$y_5$ – однорідність дозування таблеток першої і другої серії дослідів відповідно,%;
$y_6$ – стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії дослідів відповідно, Н;
$y_7$ – стираність таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, %;
$y_8$ – розпадання таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, хв.

Вивчені зразки зв'язувальних речовин за їх впливом на кут природного укосу модельних сумішей можна розташувати у наступний ряд переваг:

$c_2 > c_1 > c_4 > c_3 > c_5$. Тобто кут природного укосу має найменше значення для сумішей, до складу яких входить ПВП 17 ПФ, а найбільше з 3 % крохмальним клейстером.

Вплив змащувальних речовин на кут природного укосу модельних сумішей валацикловіру показує, що магнію стеарат та кислота стеаринова мають найкращі показники $y_4$.

Результати дисперсійного аналізу показали, що всі вивчені фактори виявились статистично значущими за впливом на однорідність дозування таблеток Валацикловіру гідрохлориду 0,5 г: E>B>C>D>A.

Аналіз ряду переваг для факторів групи С має наступний вигляд: $c_2 > c_4 > c_3 > c_5 > c_1$, тобто використання ПВП 17 ПФ порівняно з водою очищеною має суттєву перевагу перед повідоном К 90, ГПМЦ Е 15, крохмальним клейстером та водою очищеною.

Вплив змащувальних речовин на однорідність дозування таблеток Валацикловіру гідрохлориду ілюструє наступний ряд переваг: $d_3 > d_5 > d_1 > d_2 > d_4$. Найменше відхилення в масі таблеток Валацикловіру гідрохлориду отримували при використанні магнію стеарату, застосування якого є дещо кращим від гліцеролдистеарату та натрію стеарилфумарату, які використовуються не дуже часто порівняно з кальцію стеаратом та стеариновою кислотою.

Стійкість до роздавлювання значимо залежить від всіх п'яти вивчених факторів: A>D>B>E>C. Оскільки цей показник характеризувався дуже високою величиною – від 80 до 248 Н, а при дуже високій міцності таблетки мали погане розпадання, то найкращими визнано ті фактори, присутність яких у таблетці давала величину стійкості в межах від 100 до 150 Н. У групі наповнювачів це такі фактори, як магнію карбонат основний, кальцію гідрофосфат та МКЦ.

У групі змащувальних речовин, як видно з рисунка 1, стійкість до роздавлювання в межах від 100 до 150 Н мають таблетки Валацикловіру гідрохлориду з магнію стеаратом.

Стираність є дуже важливим показником якості для таблеток, які будуть в результаті технологічного процесу покриті оболонкою. Серед вивчених факторів маємо наступний ряд переваг для цього показника якості: C>E>D>B>A. Тобто найбільш значущим був вплив зв'язуючих речовин, а найменш значущим – наповнювачів.

На рисунку 2 представлено діаграму впливу вивчених факторів із групи наповнювачів на показник стираності. Вміст МКЦ 101 дає найміцніші за стираністю таблетки, а кальцію гідрофосфат – найслабші до стираності таблетки.

Результати дисперсійного аналізу показали, що всі п'ять факторів виявились статистично значущими: B>C>E>D>>A для показника якості розпадання.

На рисунку 3 показано вплив розпушувачів на розпадання таблеток, з якого видно, що кросповідон XL 10 дає найкращі результати з розпадання таблеток Валацикловіру гідрохлориду, а крохмаль картопляний найгірші.

Вивчення кінетики вивільнення діючої речовини валацикловіру гідрохлориду з таблеток вкритих оболонкою в 3-х середовищах показало, що найближчі результати за кінетикою вивільнення до референтного препарату мають досліджувані таблетки з тих серій, де розпадання має величину 22-25 хв, тому цей факт взято за основу при проведенні подальших досліджень.

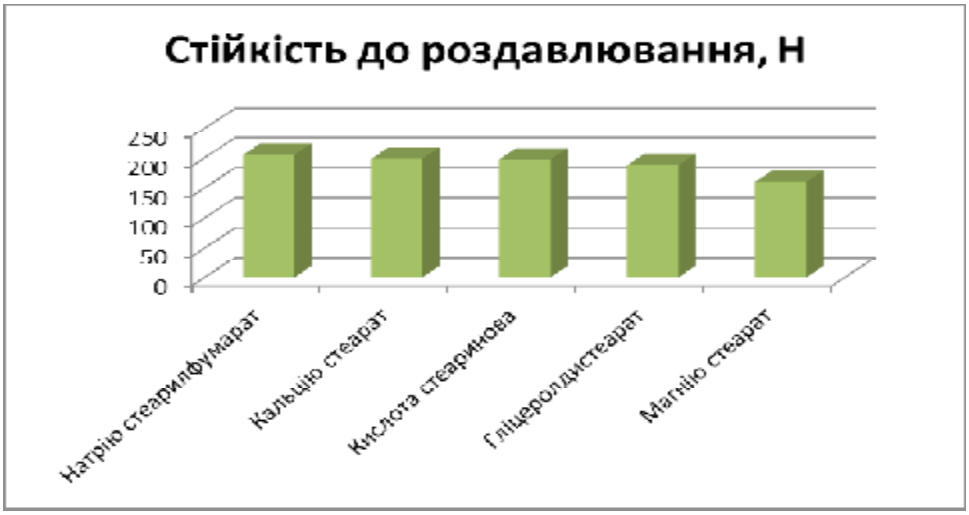


**Рис**. 1. Діаграма впливу якісних факторів експерименту з групи змащувальних речовин на стійкість таблеток до роздавлювання.

**Рис**. 2. Діаграма впливу якісних факторів експерименту з групи наповнювачів на стираність таблеток.

**Рис**. 3. Діаграма впливу якісних факторів експерименту з групи розпушувачів на розпадання таблеток.

**Висновки**. За результатами проведених досліджень для наступного етапу було обрано оптимальні допоміжні речовини для створення ядер таблеток Валацикловіру гідрохлориду: з групи – наповнювачів – МКЦ 101($a_2$), розпушувачів – кросповідон XL 10( $b_3$), зв'язувальних речовин – ПВП 17 ПФ ($c_2$), змащувальних речовин – магнію стеарат ($d_3$), з групи ковзних речовин – аеросил ($e_1$).

**Література**

1. Государственная фармакопея Украины / Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр». – 1-е изд. – Харьков : РІРЕГ. –2001. –556 с.
2. Гуреєва С. М. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повідомлення 2. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток-ядер з оболонкою / С. М. Гуреєва, М. Б. Демчук, Т. А Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 1(25). – С. 63–68.
3. Гуреєва С. М. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повідомлення 3. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються у виробництві таблеток, вкритих оболонкою / С. М. Гуреєва, Т. А. Грошовий, М. Б. Демчук // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 2(26). – С. 34–40.
4. Зайченко Л. А. Використання валацикловіру для лікування генітального герпесу (огляд літератури) / Л. А. Зайченко // Український науково-медичний

молодіжний журнал. – 2012. – № 3. – С. 56–58.
5. Казмирчук В. Е. Рекомендации по лечению герпес-вирусных инфекций человека / В. Е. Казмирчук, Д. В. Мальцев // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 5 (91). – С. 94–106.
6. Короленко В. В. Застосування валацикловіру в лікуванні хворих на лабільний герпес / В. В. Короленко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – № 2(37). – С. 80-82.
7. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / за заг. ред. Т. А. Грошового. – Тернопіль : ТДМУ, 2008. – 368 с.
8. Міхеєв О. Г. Оперізувальний герпес та постгерпетична невралгія: мета лікування та раціональна фармакотерапія / О. Г. Міхеєв // Ліки України. – 2014. – № 2 (178). – С. 55-59.
9. Пат. 87771 Україна A61K 9/20, A61K 31/522 (2009.01), A61K 47/04 (2009.01), A61*P* 31/12 (2009.01) Лікувальний засіб у формі таблетки на основі валацикловіру гідрохлориду моногідрату / Жебровська Ф. І., Костюк Г. В., Літка В. В., Гуреєва С. М.; заявл.10.08.2009; опубл. 10.08.2009, бюл. № 15/2009
10. Пат. 90325 Україна C07D 473/00, *A61K 31/52* (2006.01) Спосіб отримання валацикловіру гідрохлориду / Жебровська Ф. І., Костюк Г. В., Літка В. В., Гуреєва С. М.; заявл. 26.04.2010; опубл. 26.04.2010, бюл. № 8/2010.
11. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблеткованих лікарських препаратів. Повідомлення 1. Фізичні та технологічні властивості лікарських і допоміжних речовин та їх вплив на вибір схеми виробництва таблеток / Белей Н. М., Васенда М. М., Грошовий Т. А., Гуреєва С. М. // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 4(12). – С.77–80.

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ВАЛАЦИКЛОВИРА ГИДРОХЛОРИДА

**С. Н. Гуреева**

*ПАО «Фармак», Киев*

**Резюме**: разработаны состав и технология таблеток Валацикловира с использованием математического планирования эксперимента и многофакторного дисперсионного анализа. За результатами проведенных исследований выбраны оптимальные вспомогательные вещества для таблеток – ядер Валацикловира гидрохлорида.

**Ключевые слова**: твердая лекарственная форма, таблетки, покрытые оболочкой; Валацикловира гидрохлорид, качественный состав, математическое планирование, фармацевтические факторы, вспомогательные вещества, эксперимента, дисперсионный анализ.

## DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF TABLETS OF VALACYCLOVIR HYDROCHLORIDE

S. M. Hureyeva

*JSC “Farmak”, Kyiv*

Summary: composition and technology of tablets of Valacyclovir hydrochloride were worked out with the use of the mathematical planning of experiment and multivariable analysis of variance. As a result of undertaken studies optimal auxiliary substances were chosen for the tablets-kemels Valacyclovir of hydrochloride.

Key words: hard medicinal form, pills tunicate, Valacyclovir hydrochloride, quality composition, mathematical planning, pharmaceutical factors, auxiliary substances, experiment, dispersible analysis.

Отримано 11.03.2015