

## ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ

УДК 534:615.453.6

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.3.10>

### УЛЬТРАЗВУКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРЕСОВАНИХ ТАБЛЕТОК ЛІЗИНОПРИЛУ

**Бордюк Микола Анатолійович,**

кандидат фізико-математичних наук, доцент,  
доцент кафедри фундаментальних дисциплін

КЗВО «Рівненська медична академія»

ORCID: 0000-0001-7693-8343

Scopus-Author ID: 6602674793

**Шевчук Тетяна Миколаївна,**

кандидат фізико-математичних наук, доцент,  
доцент кафедри фізики, астрономії та методики викладання  
Рівненського державного гуманітарного університету

ORCID: 0000-0002-8351-2161

Scopus-Author ID: 5721987711

**Кривцов Валентин Валерійович,**

кандидат фізико-математичних наук, доцент,  
доцент кафедри фізики, астрономії та методики викладання  
Рівненського державного гуманітарного університету

ORCID: 0000-0002-8338-645X

Scopus-Author ID: 55678724200

Web of Science: AAA-3967-2022

**Мащенко Володимир Андрійович,**

кандидат фізико-математичних наук, доцент,  
доцент кафедри автоматизації електротехнічних та  
комп'ютерно-інтегрованих технологій

Національного університету водного господарства та природокористування

ORCID ID: 0000-0001-6968-762X

*У статті з позицій сучасної фундаментальної науки проаналізовано результати сучасних ультразвукових досліджень у галузях біофізики, медицини, фармакології, фармації. Показано можливості використання експериментальних ультразвукових методів для дослідження механічних властивостей пресованих фармацевтичних препаратів. Застосування ультразвукових методів ґрунтується на зв'язку між структурою препарату та їх пружними динамічними характеристиками – модулями пружності і внутрішнім тертям. Перевага ультразвукових методів полягає у тому, що вони дають змогу досліджувати силове поле гетерогенної структури, що зумовлює швидкість поширення ультразвуку, його поглинання, кінетику та динаміку руху структурних одиниць, й одержати дані про внутрішню структуру матеріалу без його руйнування.*

*Об'єктами дослідження були лікарські форми у вигляді пресованих таблеток лізиноприл-астрафарм (фармакотерапевтичної групи інгібіторів АПФ) різного вмісту діючої речовини. Густину досліджуваних зразків визначали методом гідростатичного зважування з відносною похибкою 0,3%. В основу роботи експериментальної установки з визначення акустичних параметрів пресованих фармацевтичних препаратів покладено методику імпульсного режиму.*

*Робота експериментальної установки базується на проходженні поздовжніх та поперечних ультразвукових хвиль (УЗ) через зразок, що занурений у імерсійну рідину. Умова хорошого акустичного контакту між рідиною і зразком, як правило, виконується автоматично. Це дає змогу вважати зразок еквівалентним відрізком визначеної довжини  $d$ , навантаженим на обох його кінцях на опір, рівний хвильовому опору рідини, що допустимо під час використання високочастотних імпульсів, оскільки при цьому в рідині не виникають стоячі хвилі. Середовищем поширення УЗ-хвиль у кюветі є силіконове масло марки ПФМС – 4.*

Результати експериментальних досліджень динамічних модулів  $\mu$ ,  $E$  показали, що їх значення вказує на різну структурну організацію мікро- та макrorівнів. Характер залежності динамічних модулів свідчить про структурні зміни на межі поділу фаз складників таблеток.

Визначення механічних характеристик пресованих фармацевтичних препаратів дає змогу прогнозувати їхню поведінку в умовах зберігання, транспортування, використання та в процесі виготовлення.

**Ключові слова:** пресовані таблетки, лізиноприл-астрафарм, поздовжня та поперечна хвиля, швидкість поширення, коефіцієнт Пуассона, модулі деформації.

### **Bordyuk Mykola, Shevchuk Tetyana, Krivtsov Valentyn, Mashchenko Volodymyr. Ultrasonis testing of pressed Lisinopril tablets**

*The article analyses the results of modern ultrasonic research in the fields of biophysics, medicine, pharmacology, and pharmacy from the standpoint of modern fundamental science. The possibilities of using experimental ultrasonic methods to study the mechanical properties of pressed pharmaceuticals are shown. The use of ultrasonic methods is based on the relationship between the structure of the drug and its elastic dynamic characteristics, i.e., elastic modulus and internal friction. The advantage of ultrasonic methods is that they allow to study the force field of a heterogeneous structure, which determines the speed of ultrasound propagation, its absorption, kinetics and dynamics of structural units and to obtain data on the internal structure of the material without its destruction.*

*The objects of the study were dosage forms in the form of pressed tablets of lisinopril-astrafarm (pharmaceutical group of ACE inhibitors) with different content of the active substance. The density of the test samples was determined by hydrostatic weighing with a relative error of 0.3%. The experimental setup for determining the acoustic parameters of pressed pharmaceuticals is based on the pulse mode method.*

*The operation of the experimental setup is based on the passage of longitudinal and transverse ultrasonic waves (ultrasound) through a sample immersed in an immersion liquid. The condition of a good acoustic contact between the liquid and the sample is usually fulfilled automatically. This makes it possible to consider the sample as an equivalent segment of a certain length  $d$ , loaded at both its ends with a resistance equal to the wave resistance of the liquid, which is permissible when using high-frequency pulses, since no standing waves occur in the liquid. The medium of propagation of ultrasonic waves in the cuvette is silicone oil of PFMS-4 grade.*

*The results of experimental studies of the real parts of the dynamic modules have shown that their values indicate a different structural organisation of the micro- and macrolevels. The nature of the dependence of the real parts of the dynamic moduli indicates structural changes at the interface of the tablet components.*

*The determined mechanical characteristics of pressed pharmaceuticals allow predicting their behaviour under conditions of storage, transportation, use, and manufacturing processes.*

**Key words:** compressed tablets, lisinopril-astrafarm, longitudinal and transverse waves, propagation velocity, Poisson's ratio, strain modul.

**Вступ.** Ультразвук як медичний інструмент використовується у хірургії, діагностиці, терапії. Розгляд питань, пов'язаних із процесами поширення та дії механічних хвиль на живий організм, дає змогу аналізувати сучасні досягнення фізики ультразвуку і його використання у медичній та фармацевтичній практиці. У роботі [1] вивчено механізми впливу ультразвукових хвиль на біологічні тканини з використанням візуалізації процесів у тканині під дією ультразвуку. Показано, що відбиття і поглинання ультразвуку тканинами залежить від їхньої структури, властивостей і частоти коливань. Основу лікувальної дії ультразвуку становлять викликані ним механічний, тепловий і фізико-хімічний ефекти, співвідношення між якими залежить від інтенсивності впливу і умов його проведення. Важливу роль відіграє і нервово-рефлекторний механізм впливу на організм.

Використання ультразвукових хвиль у хірургії ґрунтується на двох принципах: на застосуванні властивості інтенсивних ультразвукових хвиль проникати в глибину живих тканин без їх пошкодження та на впливі на об'єкт спеціальним

хірургічним інструментом, який випромінює ультразвукові коливання з частотою від 20 до 70 кГц. Для неінвазивного руйнування пухлин різних внутрішніх органів: матки, печінки, нирок, щитовидної залози [2] використовується медична технологія фокусування ультразвуку високої інтенсивності – HIFU (від англ. *High Intensity Focused Ultrasound*). Запропоновано використовувати нелінійні імпульсно-періодичні режими опромінення. Показано, що ультразвуковий скальпель Harmonic здатний виробляти три типи впливу: кавітацію, коаптацію/коагуляцію і перетин [3].

На принципі відбиття ультразвукових хвиль, які генерує датчик, межами середовищ біологічних тканин, котрі мають різну ультразвукову проникність, що залежить від акустичного опору, та зворотним їх сприйняттям для побудови комп'ютерного зображення внутрішніх органів (тканин) ґрунтується ультразвукова діагностика (УЗД). Ультразвукова доплерографія використовується для діагностики пухлинного тромбозу нижньої порожнистої вени та стану гемодинаміки в ділянці тромбозу у хворих на нирково-клітин-

ний рак [4]. На основі сонограм, отриманих в ультразвукових апаратах із використанням ефекту Допплера, проведено оцінку швидкості кровотоку в доброякісних пухлинах. Доведено, що метод кольорового доплерівського картування в діагностиці новоутворень дає повністю достовірний результат [5].

Ультразвук за терапевтичного впливу на тканину викликає механічний, тепловий і фізико-хімічний ефекти, співвідношення між якими залежить від інтенсивності дії та зовнішніх умов. Важливу роль відіграє і нервово-рефлекторний механізм впливу на організм. Ультразвук прискорює процеси регенерації і репарації, відновлення провідності нервових волокон при травмах периферичних нервів, розсмоктуванні інфільтратів, травматичних набряках, ексудатах і крововиливах (первинні ефекти), має протизапальну, анагетичну, спазмолітичну, метаболічну, гіпотензивну, фібринолітичну і бактерицидну дії, підвищує адсорбційні властивості шкіри та регіонарний кровоток (вторинні ефекти) [6].

Важливим елементом використання ультразвуку є методи транспортування лікарських препаратів до вражених клітин біотканин. Канадські дослідники порушили цілісність гематоенцефалічного бар'єра пацієнтів, щоб доставити до мозкових пухлин протираковий препарат. Вплив ультразвукових хвиль на судини мозку дав змогу збільшити їх проникність, що посприяло проникненню лікарського засобу до тканин мозку [7]. Імуносупресивне мікросередовище великих пухлин, зокрема, створює сприятливу нішу для системно введених бактерій для приживлення і вивільнення терапевтичних корисних речовин. Однак такі корисні речовини можуть бути шкідливими, якщо вивільняються за межами пухлини у здорових тканинах, де бактерії також приживаються у меншій кількості. Щоб подолати це обмеження, створюються терапевтичні бактерії, якими керують за допомогою сфокусованого ультразвуку, яким неінвазивно впливають на певні анатомічні ділянки, такі як пухлини. Ця технологія забезпечує критично важливий інструмент для просторово-часового таргетування потужних бактеріальних терапевтичних препаратів у різних біологічних та клінічних сценаріях [8].

Інтенсивне перемішування рідин в ультразвуковому полі, здатність ультразвуку дробити за допомогою ударних хвиль тверді частинки і краплі нерозчинних у ній рідин на найдрібніші фрагменти роблять ультразвукові методи незамінними та вельми перспективними у виробництві ліків.

Розчинення, диспергування, емульгування й екстрагування можуть бути значно прискорені й полегшені за допомогою ультразвуку. Показано, що застосування ультразвукових технологій дає змогу суттєво інтенсифікувати процеси й одержувати лікарські препарати більш високої якості [9]. У роботі [10] вивчалися чинники впливу на ефективність ультразвукової обробки під час отримання нанокристалів мелоксикаму. Математичне моделювання впливу кожного чинника показало, що амплітуда і час виявилися найбільш важливими під час отримання препаратів найменшого розміру та найкращої однорідності внаслідок явища кавітації. Розмір кристалів сильно впливав на розчинення; сильна кореляція була відзначена між малими кристалами і швидким розчиненням після ліофілізації наносуспензій.

Використання ультразвуку для виробництва ліків вимагає розроблення нових технологічних пристроїв, зокрема генераторів ультразвукових коливань [11]. Такі генератори можуть використовуватися у потужних блендерах та гомогенізаторах. Прикладом застосування таких машин є Hielscher (Німеччина) – ультразвукові пристрої, що мають складне апаратне та програмне забезпечення, зручність для користувачів. Ультразвукові машини Hielscher для дисперсії, деагломерації, синтезу наночастинок та функціоналізації можуть працювати 24/7/365 за повного навантаження.

Проте, як засвідчує аналіз, зроблений у роботі [12], в Україні виник критичний розрив між фундаментальною фармакоорієнтованою наукою та фармвиробництвом, і дуже важливо зараз максимально швидко змінити цю негативну ситуацію. Для цього потрібно, наприклад, щоб академічна наука додатково взяла на себе функції, які раніше було покладено на галузеву фармацевтичну науку, а також суттєво підвищила свій потенціал щодо фармацевтичних розробок. В Україні атестовано два методи дослідження лікарських препаратів – це спектроскопія ядерного магнітного резонансу і рентгеноструктурний аналіз. Обидва методи є важливими для контролю якості препаратів і дуже затребувані фармацевтичними компаніями для аналізу структури, чистоти та відповідності фармацевтичних субстанцій чинним стандартам.

Важливим, на нашу думку, є метод ультразвукової діагностики лікарських препаратів.

**Мета статті** – здійснити ультразвукову діагностику пресованих таблеток та визначити їхні механічні характеристики.

**Матеріали та методи.** Дослідження густини та механічних властивостей пресованих таблеток

зумовлене використанням у медичній практиці поділу таких лікарських засобів [13], впливом допоміжних речовин на якість препарату [14], процесами їх виробництва [15].

Об'єктами дослідження були лікарські форми у вигляді пресованих таблеток лізиноприл-астрафарм (фармакотерапевтичної групи інгібіторів АПФ) із діючою речовиною lisinopril. Таблетки білого кольору плоскоциліндричної форми містили лізиноприлу 5 мг, 10 мг, 20 мг. Методика визначення розмірів та форми частинок лізиноприлу та допоміжних речовин запропонована в роботі [16]. У [17] визначено основні показники якості препарату-генерика антигіпертензивної дії лізиноприлом дозуванням 10 мг та 20 мг на одну таблетку для аналітичного забезпечення фармацевтичної розробки. Згідно з вимогами ДФУ, розроблено методики аналізу з використанням методу рідинної хроматографії для ідентифікації, визначення кількісного вмісту, оцінки однорідності дозованих одиниць та проведення випробування «Розчинення» для таблеток із лізиноприлом. Доведено придатність методики визначення супровідних домішок із використанням методу рідинної хроматографії для визначення ідентифікованих домішок лізиноприлу в лікарській формі. Відповідальним моментом у регулюванні якості таблеток є вибір оптимального тиску пресування. Процес пресування таблеток визначається вільним тиском на пуансонах, боковим тиском на стінки матриці, коефіцієнтом зовнішнього тертя пресованої таблетки до стінки матриці, температурою пресованого матеріалу [18]. Таблетування лізиноприл-астрафарму здійснювалося за тиску пресування 250 МПа з порошкоподібних матеріалів.

Густину досліджуваних зразків визначали методом гідростатичного зважування [19] за співвідношенням:

$$\rho_0 = \frac{m_0 - m_3}{m_0 - m_1} (\rho_1 - \rho) + \rho,$$

де  $m_0, m_1, m_3$  – маси різноважків, які зрівноважують тіло під час зважування його у повітрі, рідині та маса дротини,  $\rho_0, \rho_1, \rho$  – густина пресованих таблеток, рідини за заданої температури повітря. Відносна похибка становить 0,3%.

Експериментальний ультразвуковий метод, використаний для досліджень пресованих таблеток лізиноприл-астрафарм, ґрунтується на зв'язку між їхньою структурою і пружними динамічними характеристиками – модулями пружності і внутрішнім тертям. Перевага ультразвукових методів полягає у тому, що вони дають змогу досліджувати силове поле гетерогенної структури, що зумовлює швидкість поширення ультразвуку, його поглинання, кінетику та динаміку руху структурних одиниць, і одержати дані про внутрішню структуру матеріалу без його руйнування.

У разі коли кут падіння хвилі на зразок із строго паралельними поверхнями дорівнює нулю, у ньому поширюється тільки поздовжня хвиля. За збільшення кута повороту у зразку будуть поширюватися дві хвилі – поздовжня і поперечна. За досягнення критичного кута  $\theta_{кр.}$  (кут Брюстера) поздовжня хвиля буде поширюватися по поверхні, а у зразку поширюється тільки поперечна хвиля:

$$\frac{\sin(\theta_{кр.})}{v} = \frac{\sin(\theta_t)}{v_t}$$

В основу роботи експериментальної установки з визначення акустичних параметрів пресованих таблеток покладено методику, запропоновану в роботах [20; 21].

Робота експериментальної установки базується на проходженні поздовжніх та поперечних ультразвукових хвиль (УЗ) через зразок, що

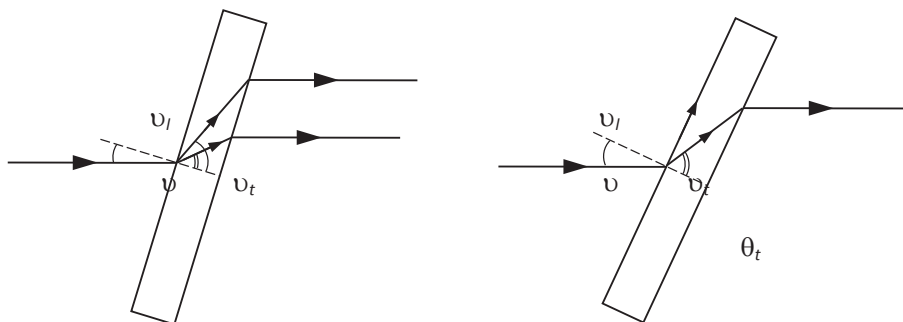


Рис. 1. Схема визначення кута Брюстера

занурений в імерсійну рідину. Умова хорошого акустичного контакту між рідиною і зразком, як правило, виконується автоматично. Це дає змогу вважати зразок еквівалентним відрізком визначеної довжини  $d$ , навантаженим на обох його кінцях на опір, рівний хвильовому опору рідини, що допустимо під час використання височастотних імпульсів, оскільки при цьому в рідині не виникають стоячі хвилі. Середовищем поширення УЗ-хвиль у кюветі є силіконове масло марки ПФМС – 4.

Експериментальна установка складається з кювети (рис. 2), електронного блоку та персонального комп'ютера для обробки та візуалізації результатів вимірювань.

У кюветі (1), яка зроблена зі склотекстоліту, у фіксованому положенні знаходяться нерухомо металічні тримачі (2, 3), у яких за допомогою ізоляційних прокладок (4) і електродів (5) кріпляться п'єзовипромінювач і п'єзоприймач. Під кюветою на спеціальних кріпленнях (6) знаходиться крокуючий двигун (7). На вал двигуна посажений тримач (9), де розміщується досліджуваний зразок (10). Під час повороту осі валу (8), що перпендикулярна до напрямку поширення ультразвукової хвилі, у таблетці збуджуються поздовжні та поперечні коливання. Електронний блок установки розроблено на базі монокристалного мікроконтролера Atmega 48.

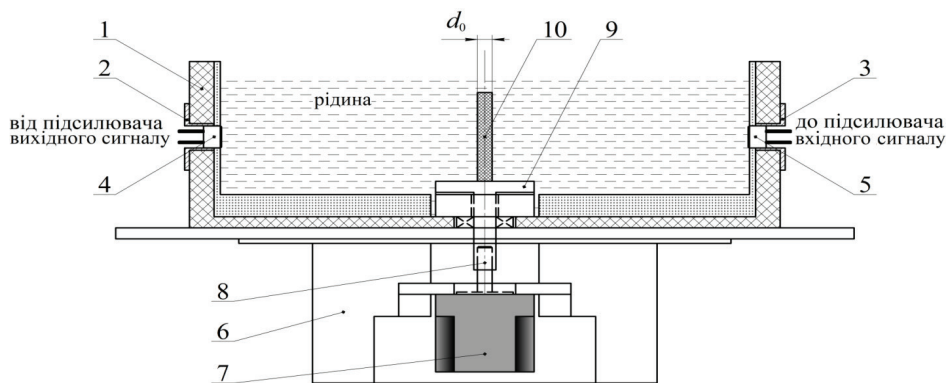


Рис. 2

Без зразка таблетки першочергово визначається швидкість поширення ультразвукової хвилі у імерсійній рідині ( $v_p$ ):

$$v_p = \frac{l}{\tau},$$

де  $l$  – відстань між випромінювачами.

Визначення швидкості поширення поздовжньої УЗ-хвилі базується на порівнянні результатів прямих вимірювань часу поширення зондувального імпульсу через імерсійну рідину за відсутності зразка ( $\tau$ ) та за наявності зразка ( $\tau_l$ ) між випромінювачем і приймачем сигналу. За відомої різниці між часовими інтервалами  $\Delta\tau_l$  ( $\Delta\tau_l = \tau - \tau_l$ ) значення  $v_l$  визначають за співвідношенням:

$$v_l = \frac{v_p d}{d - \Delta\tau_l v_p},$$

де  $v_p$  – швидкість поширення УЗ-хвилі в імерсійній рідині;  $d$  – товщина зразка матеріалу зі строго паралельним поверхнями.

Величину  $v_l$  розраховують за співвідношенням:

$$v_l = \frac{v_p}{\sqrt{\sin^2(\theta_{кр.}) + \left(\cos(\theta_{кр.}) - \frac{v_p \Delta\tau_l}{d}\right)^2}},$$

де  $\Delta\tau_l$  – різниця між часом проходження зондувального імпульсу за відсутності зразка та за наявності зразка ( $\tau_l$ ), розміщеного кутом  $\theta_{кр.}$  до напрямку падіння.

Ураховуючи, що вимірювальні величини швидкостей поширення ультразвукових коливань є функціями багатьох змінних  $y = (x_i)$ , середню квадратичну похибку можна оцінити за таким співвідношенням:

$$\delta_y = \sqrt{\sum_i \left(\frac{\partial f}{\partial x_i} \delta_{x_i}\right)^2},$$

де для величин  $v_l$  і  $v_p$  змінні  $x_i$  відповідно рівні  $x_i = \{l, d, \tau, \tau_l\}$  та  $x_i = \{l, d, \tau, \tau_l, \theta_{кр.}\}$

Оцінка величин  $\delta_{v_l}$ ,  $\delta_{v_p}$  на основі проведених експериментів та похибок відповідно для швидкості поширення поздовжніх коливань не переви-

щує 5 м/с, поперечних коливань – 10 м/с. Перевірка установки проводилася на дистильованій воді  $v_p = 1484$  м/с при температурі  $T = 290$  К та плавленому кварці  $v_l = 5750$  м/с  $v_t = 3810$  м/с при частоті  $\omega = 1,884$  МГц, результати вимірювання знаходилися у межах похибок.

**Результати.** На рис. 3 подано залежність швидкості поширення поздовжніх та поперечних УЗ-хвиль від умісту діючої речовини в пресованих таблетках лізиноприл-астрафарм.

Аналіз цих залежностей указує на те, що швидкість поширення поздовжніх деформацій у пресованих таблетках у 1,7–1,8 рази перевищує швидкість розповсюдження деформацій зсуву. Уміст діючої речовини за масою у таблетках лізиноприл-астрафарм суттєво не впливає на зміну швидкостей і в межах похибок вимірювання величини  $v$ ,  $v_l$  не залежать від  $m$ . Це вказує на те, що на процеси поширення УЗ-хвиль впливають уміст допоміжних речовин у пресованих таблет-

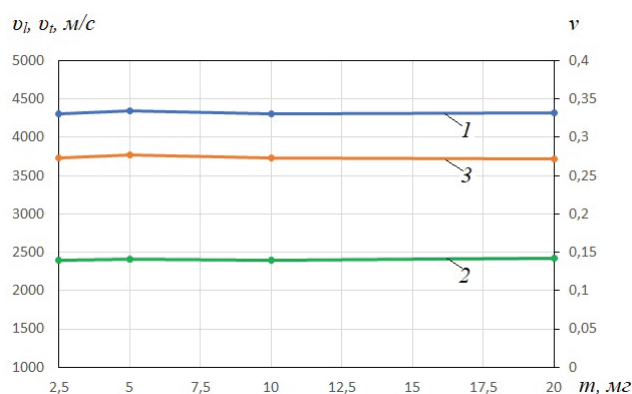


Рис. 3. Залежність  $v_l$ (1),  $v_t$ (2) та  $v$ (3) від  $m$

ках та технологічні процеси їх отримання (тиск пресування).

Прояви гармонійних ефектів у таких системах можна описати за допомогою макроскопічної характеристики – коефіцієнта Пуассона. Коефіцієнт Пуассона є параметром лінійної теорії пружності і визначається за відомими значеннями швидкості поширення поздовжніх та поперечних ультразвукових хвиль:

$$v = \frac{2 - \left(\frac{v_l}{v_t}\right)^2}{2 \left(1 - \left(\frac{v_l}{v_t}\right)^2\right)}$$

Ангармонізм теплових коливань квазірешітки, міжатомних (міжмолекулярних) зв'язків і нелінійність сил міжмолекулярної взаємодії в пресованих таблетках оцінювали на основі параметра Грюнайзена. При цьому термодинамічний параметр Грюнайзена  $\gamma_T$  відтворює ангармонічність, усереднену за всіма коливальними модами, а решітковий  $\gamma_L$  відображає ангармонічність, усереднену за міжланцюговими коливальними модами.

Для визначення решіткового параметра Грюнайзена використали два підходи. Згідно з пер-

шим підходом, квазірешітковий параметр Грюнайзена визначили як:

$$\gamma_L = -\frac{d \ln \bar{v}}{d \ln V} + \frac{1}{2},$$

де  $\bar{v}$  – середня швидкість фононів у системі;  $V$  – питомий об'єм.

Згідно з ідентичністю потенціалу міжатомної і міжмолекулярної взаємодії для гетерогенних полімерних систем, коефіцієнт Пуассона пов'язаний із параметром Грюнайзена співвідношенням [22]:

$$\gamma_L = \frac{1 + \nu}{1 - 2\nu}.$$

Результати розрахунків коефіцієнта Пуассона залежно від маси діючої речовини для таблеток лізиноприл-астрафарм подано на рис. 3. Аналіз цієї залежності засвідчує незалежність  $\nu$  від  $m$ , а середнє значення коефіцієнта Пуассона для пресованих таблеток рівне  $0,27 \pm 0,01$ . Відповідні значення параметра Грюнайзена –  $2,78 \pm 0,03$ .

За значеннями густини та відповідних швидкостей УЗ-хвиль визначалися динамічні модулі поздовжньої деформації:

$$E = \rho v_l^2,$$

поперечної деформації:

$$\mu = \rho v_t^2,$$

об'ємної деформації:

$$K = E - 4/3 \mu$$

Залежності значень динамічних модулів від умісту діючої речовини для досліджуваних таблеток подано на рис. 4.

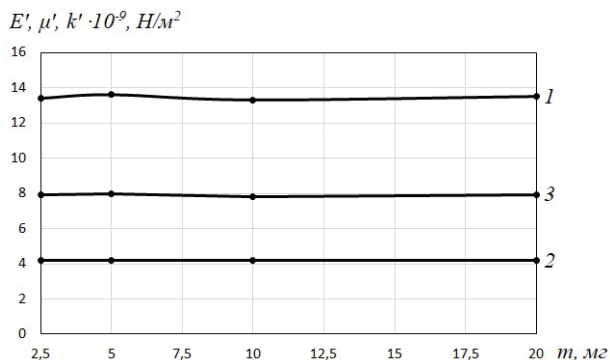


Рис. 4. Залежність E(1), μ(2), K(3) від m

Порівняння значень динамічних модулів указує на різні механізми таких деформацій не лише на макроскопічному рівні, а й на мезо- та мікроскопічному, тобто фізико-механічні процеси в таких системах відбуваються на різних рівнях структурної організації. Це потребує як розгляду макроскопічного напружено-деформованого стану у різних локаціях пресованих таблеток, що деформуються, так і аналізу про-

цесів у масштабах структуроутворень гетерогенних систем. Оскільки для таких матеріалів невідома залежність мікропараметрів структуроутворень, то оцінити поведінку пресованих таблеток у механічних та теплових полях складно. Для визначення напружено-деформованого стану всередині пресованих таблеток можна скористатися моделлю пружності різноопірних матеріалів із розподіленими мікроефектами [23].

Якщо структуроутворення пресованих таблеток розглядати як неоднорідні (матриця-дефекти з урахуванням кластерної структури), то це дає змогу проаналізувати її на основі перколяційного підходу [24]. У такій системі структуроутворення характеризуються критичними перколяційними індексами. Області ближнього порядку в матриці та міжфазному шарі утворюють каркас перколяційного кластеру, і така підмножина описується критичним індексом перколяції  $\beta$ . Іншу підмножину в структурній організації становлять неупорядковані області, що характеризуються критичним індексом перколяції  $\nu_0$ .

**Висновки.** Визначені фізико-механічні характеристики пресованих фармацевтичних лікарських препаратів дають змогу прогнозувати їхню поведінку в умовах зберігання, транспортування, використання та в процесах виготовлення. Перспективним напрямом вивчення таких систем є визначення мікро- та мезопараметрів за результатами ультразвукових досліджень.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Lukavenko I.M. Features of Ultrasonic Waves Influence on Different Types Biological Tissues. *J. of Nano- and Electronic Physics*. 2020. Vol. 12. № 5. 05005 (4pp).
2. Ramaekers P., De Greef M., Van Breugel Moonen C.T.W., Ries M. Increasing the HIFU ablation rate through an MRI-guided sonication strategy using shock waves: feasibility in the in vivo porcine liver. *Phys. Med. Biol.* 2016. Vol. 61. P. 1057–1077.
3. Lukavenko I.M., Andryushchenko V.V., Yazykov O.V. Effect of Ultrasound Radiation on Biological Tissues: Physical Bases and Technological Principles. *J. of Nano- and Electronic Physics*. 2019. Vol. 11. № 3. 03008(4pp).
4. Ультразвукова діагностика пухлинного тромбозу нижньої порожнистої вени при нирково-клітинному раку на етапах планування операції / В.І. Русин та ін. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. 2015. Вип. 1(51). С. 158–162.
5. Lukavenko I.M., Kyrychenko M.O., Matuznyi V.M., Psaryova O.V. Ultrasonic Method of Blood Flow Velocity Determination: Physical Bases and Vector Visualization. *J. of Nano- and Electronic Physics*. 2023. Vol. 15. № 2. 02027 (4pp).
6. Льовкін О.А. Ультразвук-асистована техніка в невідкладній травматології. *Медицина невідкладних станів*. 2018. № 1(88). С. 127–130.
7. Ying Meng, Raymond M. Reilly, Rossanna C. Pezo, Maureen Trudeau, ets. MR-guided focused ultrasound enhances delivery of trastuzumab to Her2-positive brain metastases. *Sci. Transl. Med.* 2021. № 13 (615). eabj4011 (8pp).
8. Mohamad H. Abedi, Michael S., David R. Mittelstein, ets. Ultrasound-controllable engineered bacteria for cancer immunotherapy. *Nature Communications*. 2022. 13:1585 (11pp).
9. Використання ультразвукових технологій в фармації / В.М. Гунчак та ін. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького*. 2008. Т. 10. № 3(38). Ч. 1. С. 60–66.
10. Iurian S., Tomuta I., Rus L., Achim M., Leucuta S.E. Optimization of the Sonication Process for Meloxicam Nanocrystals Preparation. *Clujul Medical*. 2015. Vol. 88. № 3. P. 366–372.

11. Базіло К.В., Заїка В.М., Бондаренко Ю.Ю., Петрушко Ю.А. Використання ультразвукового пристрою для інтенсифікації біохімічних процесів у фармацевтиці. *Вісник Черкаського державного технологічного університету. Серія «Технічні науки»*. 2017. № 4. С. 70–73.
12. Чебанов В.А. Хімічні дослідження для вітчизняної фармації як складова національної безпеки. *Вісник НАН України*. 2022. № 9. С. 15–21.
13. Кривовяз О.В. Визначення відхилення вмісту діючих речовин у разі поділу таблеток. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 2. С. 66–70.
14. Бегей Н.С., Тригубчак О.В. Дослідження впливу кількісних характеристик допоміжних речовин на основні показники якості таблеток амлодипіну з еналаприлом. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 2(63). С. 24–29.
15. Тригубчак О.В., Грошовий Т.А., Бегей Н.С., Найда Ю.В. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 2. С. 102–110.
16. Салій О.О., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І., Бабенко А.О. Дослідження розміру та форми частинок лізіноприлу дигідрату та допоміжних речовин із метою отримання оптимальних фармакотехнологічних властивостей маси для таблетування. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 4(61). С. 9–16.
17. Назарова О.С. Аналітичне забезпечення фармацевтичної розробки препарату-генерика антигіпертензивної дії з лізіноприлом у формі таблеток. *Фармаком*. 2015. № 2. С. 49–54.
18. Гуреева С.М. Вплив питомого тиску на фармакотехнологічні показники якості таблеток антралю. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 4. С. 24–29.
19. Бордюк М.А., Шевчук Т.М., Колупаєв Б.С. Фізика полімерів. Спеціальний курс. Практикум. Програми : навчальний посібник. Рівне : О. Зень, 2014. 280 с.
20. Shevchuk T.M., Bordyuk M.A., Krivtsov V.V., Mashchenko V.A. Fractal Percolation Approach in Determining Structured and Mechanical Properties of Polyurethane Auxetics. *Metallophysics and Advanced Technologies*. 2020. Vol. 42. № 9. P. 1293–1302.
21. Shevchuk T.M., Bordyuk M.A., Krivtsov V.V., ets. Viscoelastic Properties of Filled Polyurethane Auxetics. *Physics and Chemistry of Solid State*. 2021. Vol. 22. № 2. P. 328–335.
22. Акустичні властивості і структурні характеристики пластифікованих композицій на основі лінійних гнучколанцюгових полімерів / М.А. Бордюк та ін. *Доповіді НАН України*. 1997. № 8. С. 141–145.
23. Кузьмов А.В., Штерн М.Б., Коробко П.О. Моделювання впливу площинних дефектів на пластичність порошкових матеріалів обчислювальними методами мікромеханіки. *Успіхи матеріалознавства*. 2021. № 3. С. 77–85.
24. Shevchuk T.M., Bordyuk M.A., Mashchenko V.A., ets. Percolation characteristics of filled polyurethane auxetics. *Physics and Chemistry of Solid State*. 2022. Vol. 23. № 3. P. 590–596.

#### REFERENCES

1. Lukavenko I.M. (2020). Features of Ultrasonic Influence on Different Types Biological Tissues. *J. of Nano- and Electronic Physics*. Vol. 12. No 5. 05005(4pp).
2. Ramaekers P., De Greef M., Van Breugel Moonen C.T.W., Ries M. (2016). Increasing the HIFU ablation rate through an MRI-guided sonication strategy using shock waves: feasibility in the in vivo porcine liver. *Phys. Med. Biol.* Vol. 61. P. 1057–1077.
3. Lukavenko I.M., Andryushchenko V.V., Yazykov O.V. (2019). Effect of Ultrasound Radiation on Biological Tissues: Physical Bases and Technological Principles. *J. of Nano- and Electronic Physics*. Vol. 11. No 3. 03008(4pp).
4. Rusyn V.I., Korsak V.V., Bojko S.O., Popovych Ja.M., Levchak Ju.A. (2015) Uljtrazvukova diaghnostyka pukhlynnogho trombozu nyzhnjoji porozhnystoji veny pry nyrkovo-klitynnomu raku na etapakh planuvannja operaciji. *Naukovyj visnyk Uzhgorodskogho universytetu, serija «Medycyna»*. випуск 1 (51). С. 158–162. [in Ukrainian]
5. Lukavenko I.M., Kyrychenko M.O., Matuznyi V.M., Psaryova O.V. (2023). Ultrasonic Method of Blood Flow Velocity Determination: Physical Bases and Vector Visualization. *J. of Nano- and Electronic Physics*. Vol. 15. No 2. 02027(4pp).
6. Ljovkin O.A. (2018). Uljtrazvuk-asystovana tekhnika v nevidkladnij travmatologhiji. «Medycyna nevidkladnykh staniv. # 1 (88). С. 127–130. [in Ukrainian]
7. Ying Meng, Raymond M. Reilly, Rossanna C. Pezo, Maureen Trudeau, ets. (2021). MR-guided focused ultrasound enhances delivery of trastuzumab to Her2-positive brain metastases. *Sci. Transl. Med.* 13 (615). eabj4011 (8pp).
8. Mohamad H. Abedi, Michael S., David R. Mittelstein, ets. (2022). Ultrasound-controllable engineered bacteria for cancer immunotherapy. *Nature Communications*. 13:1585. (11pp).
9. Ghunchak V.M., Ghrymaljuk B.T., Chajkovskij B.P., Aleksandrjuk O.Gh., Zhuravljov O.Ju. (2008). Vykorystannja uljtrazvukovykh tekhnologhij v farmaciji. *Naukovyj visnyk LNUVMBT imeni S.Z. Gzhycjkogho*. Tom 10. # 3(38) Chastyna 1. С. 60–66. [in Ukrainian]
10. Iurian S., Tomuta I., Rus L., Achim M., Leucuta S.E. (2015). Optimization of the Sonication Process for Meloxicam Nanocrystals Preparation. *Clujul Medical*. Vol. 88. No 3. P. 366–372.
11. Bazilo K.V., Zajika V.M., Bondarenko Ju.Ju., Petrushko Ju.A. (2017). Vykorystannja uljtrazvukovogho prystroju dlja intensyfikaciji biokhimichnykh procesiv u farmaceutyци. *Visn. Cherkasjkogho derzhavnogho tekhnologhichnogho universytetu. Serija :Tekhnichni nauky*. № 4. С. 70–73. [in Ukrainian]
12. Chebanov V.A. (2022). Khimichni doslidzhennja dlja vitchyznjanoji farmaciji jak skladova nacionaljnoji bezpeky. *Visn. NAN Ukrainy*. № 9. С. 15–21. [in Ukrainian]



13. Kryvovjaz O.V. (2013) Vyznachennja vidkhylennja vmistu dijuchykh rehovyn u razi podilu tabletok. *Farmacevtychnyj zhurnal*. № 2. S. 66–70. [in Ukrainian]
14. Beghej N.S., Tryghubchak O.V. (2020). Doslidzhennja vplyvu kiljksnykh kharakterystyk dopomizhnykh rehovyn na osnovni pokaznyky jakosti tabletok amlodypinu z enalaprylom. *Ukrajinsjkyj biofarmacevtychnyj zhurnal*. № 2 (63). S. 24–29. [in Ukrainian]
15. Tryghubchak O.V., Ghroshovyj T.A., Beghej N.S., Najda Ju.V. (2018). Suchasnyj stan stvorennja, vyrobnytva ta doslidzhennja tabletovanykh likarsjkykh preparativ. *Farmacevtychnyj chasopys*. № 2. S. 102–110. [in Ukrainian]
16. Salij O.O., Bessarabov V.I., Kuzjmina Gh.I., Babenko A.O. (2019). Doslidzhennja rozmiru ta formy chastynok lizynoprylu dyghidratu ta dopomizhnykh rehovyn z metoju otrymannja optymaljnykh farmakotekhnologichnykh vlastyvostej masy dlja tabletuvannja. *Ukrajinsjkyj biofarmacevtychnyj zhurnal*. № 4(61). S. 9–16. [in Ukrainian]
17. Nazarova O.S. (2015). Analitychne zabezpechennja farmacevtychnoji rozrobky preparatu-gheneryka antyghipertenzyvnoji diji z lizynoprylom u formi tabletok. *Farmakom*. № 2. S. 49–54. [in Ukrainian]
18. Ghurejeva S.M. (2015). Vplyv pytomogho tysku na farmakotekhnologichni pokaznyky jakosti tabletok antralju. *Farmacevtychnyj zhurnal*. № 4. S. 24–29. [in Ukrainian]
19. Bordjuk M.A., Shevchuk T.M., Kolupajev B.S. (2014). *Fyzyka polimeriv. Specialjnyj kurs. Praktykum. Prohramy: Navchaljnyj posibnyk dlja vyshhykh navchaljnykh zakladiv*. Rivne: O Zenj, 280 s. [in Ukrainian]
20. Shevchuk T.M., Bordjuk M.A., Krivtsov V.V., Mashchenko V.A. (2020). Fractal Percolation Approach in Determining Structured and Mechanical Properties of Polyurethane Auxetics. *Metallophysics and Advanced Technologies*. Vol. 42. № 9. P. 1293–1302.
21. Shevchuk T.M., Bordjuk M.A., Krivtsov V.V., ets. (2021). Viscoelastic Properties of Filled Polyurethane Auxetics. *Physics and Chemistry of Solid State*. Vol. 22. № 2. P. 328–335.
22. Bordjuk M.A., Ivanishhuk S.M., Kolupajev B.S. ta in. (1997). Akustychni vlastyvosti i strukturni kharakterystyky plastyfikovanykh kompozycij na osnovi linijnykh ghnuchkolancjughovykh polimeriv. *Dopovidi NAN Ukrainy*. № 8. S. 141–145. [in Ukrainian]
23. Kuzjmov A.V., Shtern M.B., Korobko P.O. (2021). Modeljuvannja vplyvu ploshhynnykh defektiv na plastychnistj poroshkovykh materialiv obchysljuvaljnymy metodamy mikromekhaniky. *Uspikhy materialoznavstva*. № 3. S. 77–85. [in Ukrainian]
24. Shevchuk T.M., Bordjuk M.A., Mashchenko V.A., ets. (2022) Percolation characteristics of filled polyurethane auxetics. *Physics and Chemistry of Solid State*. 2022. Vol. 23. № 3. P. 590–596.