

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**



**ДМИТРІЄВСЬКИЙ Д.І., РУБАН О.А., ХОХЛОВА Л.М.,  
БОБРИЦЬКА Л.О., ГРИЦЕНКО В.І., СПИРИДОНОВ С.В.,  
КОВАЛЕВСЬКА І.В.**

***СУЧАСНИЙ СТАН  
НАУКОВИХ ЗНАНЬ  
СПЕЦІАЛЬНОСТІ «ФАРМАЦІЯ»***

**НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК**

УДК

**Дмитрієвський Д.І., Рубан О.А., Хохлова Л.М. та ін.**

**Сучасний стан наукових знань спеціальності «Фармація» : навчальний посібник. – Х.: , 2016. – 98 с.**

Призначений для магістрів, аспірантів, студентів університетів (фармацевтичних факультетів).

## ЗМІСТ

|                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Передмова.....                                                                                                                | 4  |
| Основні принципи і підходи до розроблення складу та технології лікарських препаратів.....                                     | 5  |
| Тема 1. Методологічний підхід до розроблення складу та технології екстракційних лікарських препаратів з рослинної сировини... | 13 |
| Тема 2. Методологічний підхід до розроблення складу та технології лікарських препаратів у вигляді капсул.....                 | 22 |
| Тема 3. Обґрунтування загальної концепції створення таблеток.....                                                             | 35 |
| Тема 4. Основні принципи та підходи до розроблення складу і технології м'яких лікарських препаратів.....                      | 68 |
| Тема 5. Сучасні підходи до створення лікарських препаратів у формі супозиторіїв.....                                          | 78 |
| Тема 6. Основні принципи та підходи до розроблення складу та технології парентеральних лікарських препаратів.....             | 94 |

## ПЕРЕДМОВА

Забезпечення населення України якісними вітчизняними лікарськими препаратами (ЛП) є стратегічним завданням фармацевтичної науки та промисловості. Його реалізація пов'язана з вирішенням низки важливих проблем, втілення яких під силу фахівцям, які мають відповідну підготовку щодо розв'язування питань, що виникають у процесі створення нових ефективних ЛП та в подальшому, при їх впровадженні у виробництво.

Освітня складова освітньо-наукової програми підготовки магістра та аспіранта (обсягом 90-120 кредитів ЕКТС) спрямована на створення умов для творчого розвитку обдарованої особистості шляхом формування системи глибоких спеціальних знань, умінь інноваційного характеру, навичок науково-дослідницької, науково-педагогічної й організаторської діяльності, а також досвіду примноження нових знань та їх використання для виконання проблемних професійних завдань.

В даному посібнику наведено інформаційний матеріал про порядок створення і впровадження у виробництво ЛП в Україні, приведені основні етапи створення і алгоритм розроблення складів та технології ЛП у різних лікарських формах. У завданнях до лабораторної роботи пропонується на основі інформаційного пошуку з використанням доступних джерел, у тому числі мережі Інтернет, та основних принципів і підходів до розроблення складів та технології ЛП, які наведені у прикладах, запропонувати алгоритм обґрунтування складу та технологічну схему виробництва нового ЛП. У зв'язку з тим, що успішна розробка складу і технології нового ЛП та його біофармацевтична оцінка утруднена без широкого застосування математичних методів планування експерименту, для прикладу даний підхід використано при створенні таблеток ацетилсаліцилової кислоти з тіотриазоліном. Вибір ЛП у формі таблеток пов'язаний з безліччю факторів, які впливають на якість ЛП у формі таблеток і які повинні бути враховані. І нарешті, при вирішенні завдань останньої теми («Основні принципи та підходи до розроблення складу та технології парентеральних лікарських препаратів»), приклади втілення конкретних ЛП не наводяться. Приймається до уваги, що успішна робота з виконання завдань попередніх тем (№ 1-5) буде базою для успішного вирішення завдань останньої, більш складної.

Посібник призначений для самостійної, аудиторної та поза аудиторної роботи магістрів та аспірантів ВНЗ (факультетів) України при вивченні дисципліни «Сучасний стан наукових знань спеціальності «Фармація».



## ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ І ПІДХОДИ ДО РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Головним завданням фармацевтичної технології є створення нових ефективних лікарських препаратів (ЛП) та удосконалення складу і технології уже існуючих.

При цьому потрібно мати на увазі, що її вирішення можливе при залученні широкого кола фахівців (фармакологів, мікробіологів, хіміків-аналітиків, клініцистів та ін.) з поетапною реалізацією досить великого кола завдань. Загальні підходи даного поетапного дослідження визначені у керівництві «42-3.1:2004 Лекарственные средства. Фармацевтическая разработка».

Враховуючи наявність великої кількості ЛП на фармацевтичному ринку, усі ЛП перш за все поділяють на оригінальні або *інноваційні*, вдосконалені (переважно комбіновані), та відтворенні або *генеричні* (відповідно до інноваційних після закінчення терміну їх патентного захисту).

Аналіз практики діяльності провідних зарубіжних фармацевтичних компаній свідчить про те, що більшість з них сьогодні обрали інноваційний шлях розвитку, що по суті відкрило їм «друге дихання». Ця проблема є досить актуальною і для України, оскільки її невирішеність генерує загрозу подальшого нашого відставання у даному напрямку, а відтак, реальність поступового скорочення контрольованої частки вітчизняного фармацевтичного ринку внаслідок втрати конкурентоспроможності і неможливості виходу на зарубіжні ринки.

Які ж основні риси притаманні даним процесам у вітчизняній фармацевтичній промисловості? До них відносяться:

- орієнтація на генериковий тип виробництва;
- активне розширення асортименту ЛП, які виробляються;
- надання переваг методам цінової конкуренції;
- невисокі темпи оновлення основних фондів (ОФ) і впровадження нових технологічних процесів;
- підвищення уваги до питань виходу на перспективні ринки субстанцій;
- поступова модернізація виробничої бази у відповідності з правилами GMP;
- зростання вимог до рівня професійної підготовки кадрів;
- обмеженість інноваційних ресурсів;
- переважання в структурі інвестиційних витрат – витрати на технічне переозброєння виробництва та ін.

Оскільки професійна діяльність у фармації пов'язана з вирішенням широкого кола завдань, при якому майже на кожному кроці відбувається суміщення функцій медикаментозного забезпечення з науковою, виробничою,

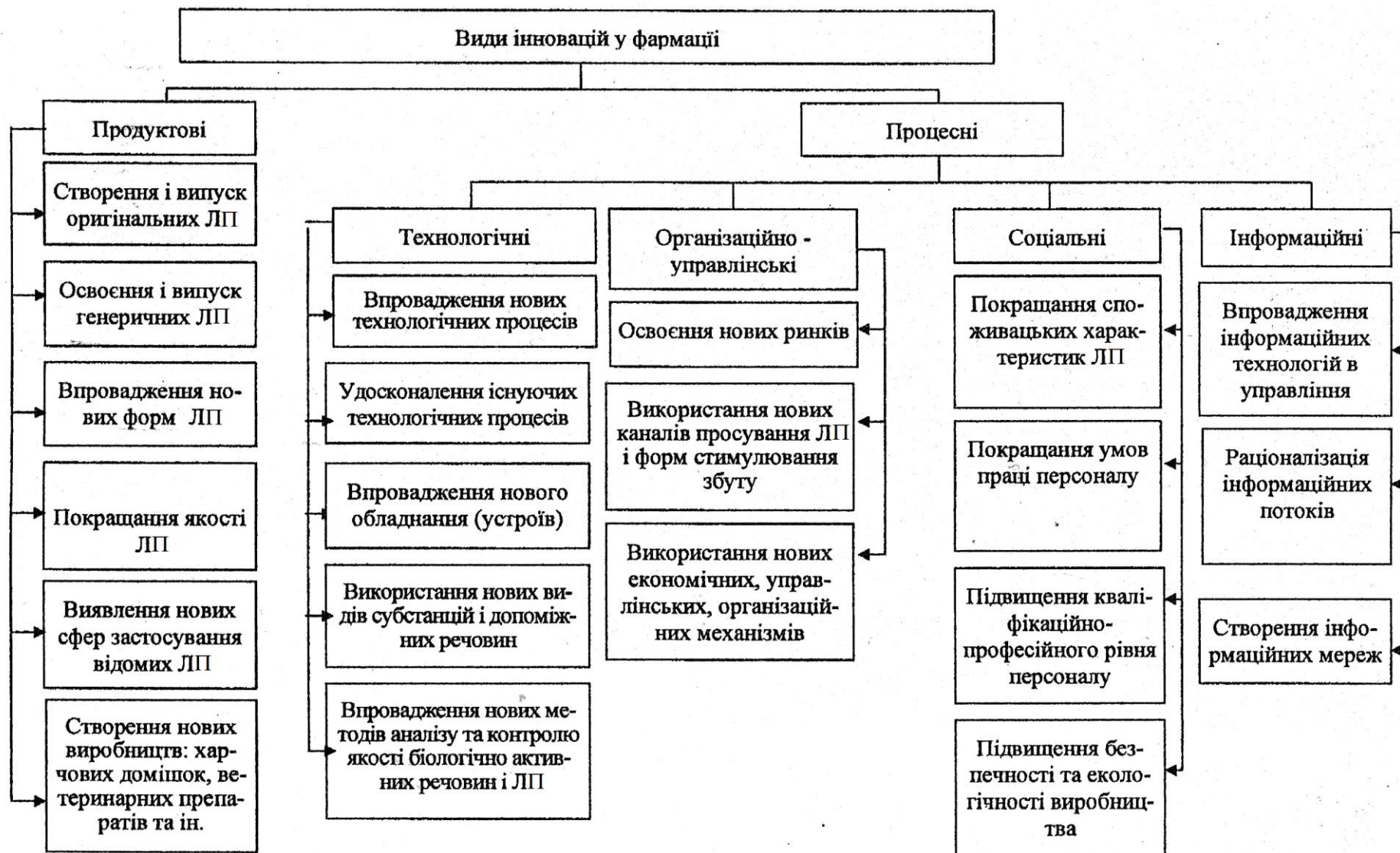


Рис. 1. Класифікація інновацій у фармації

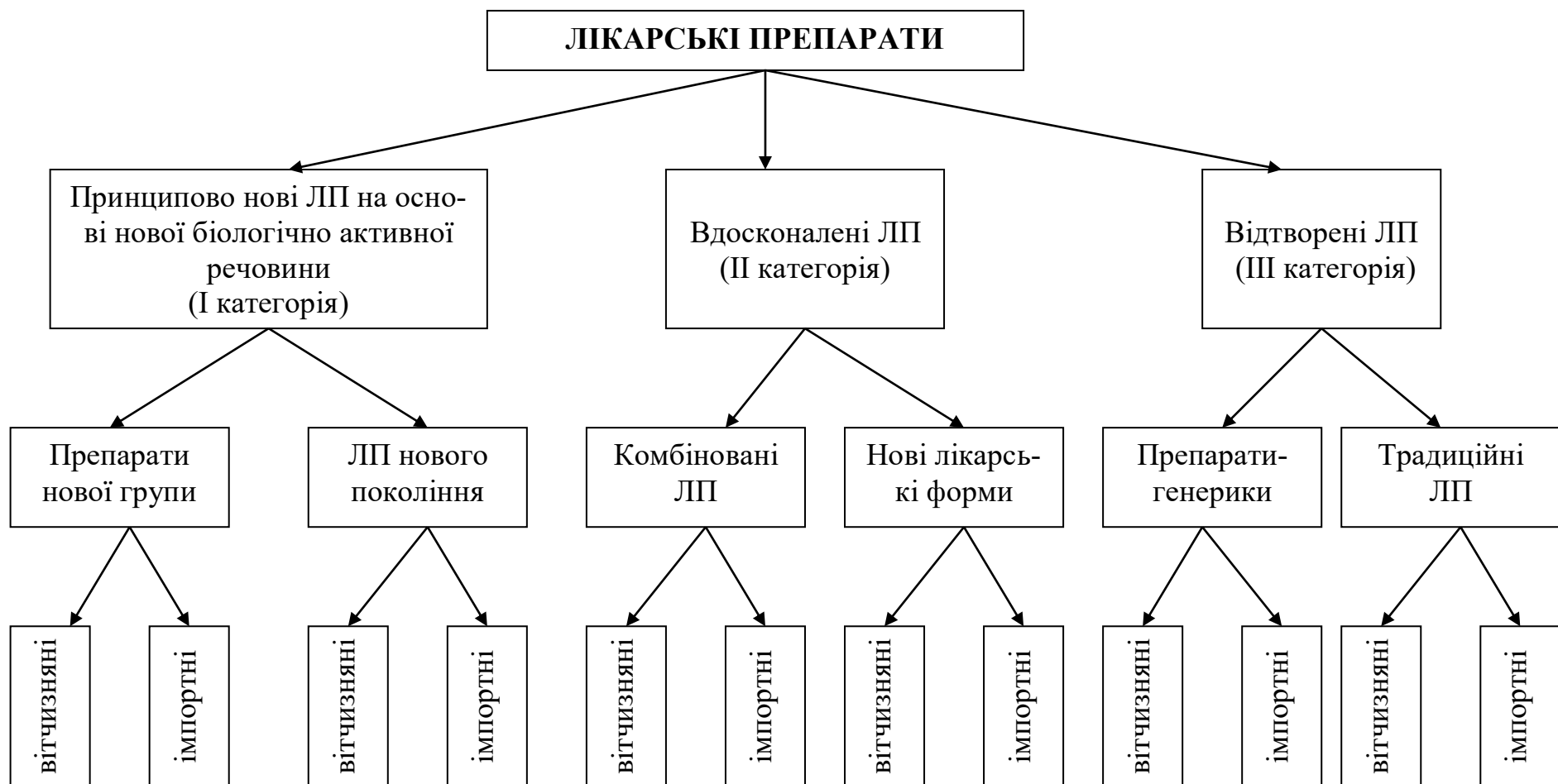
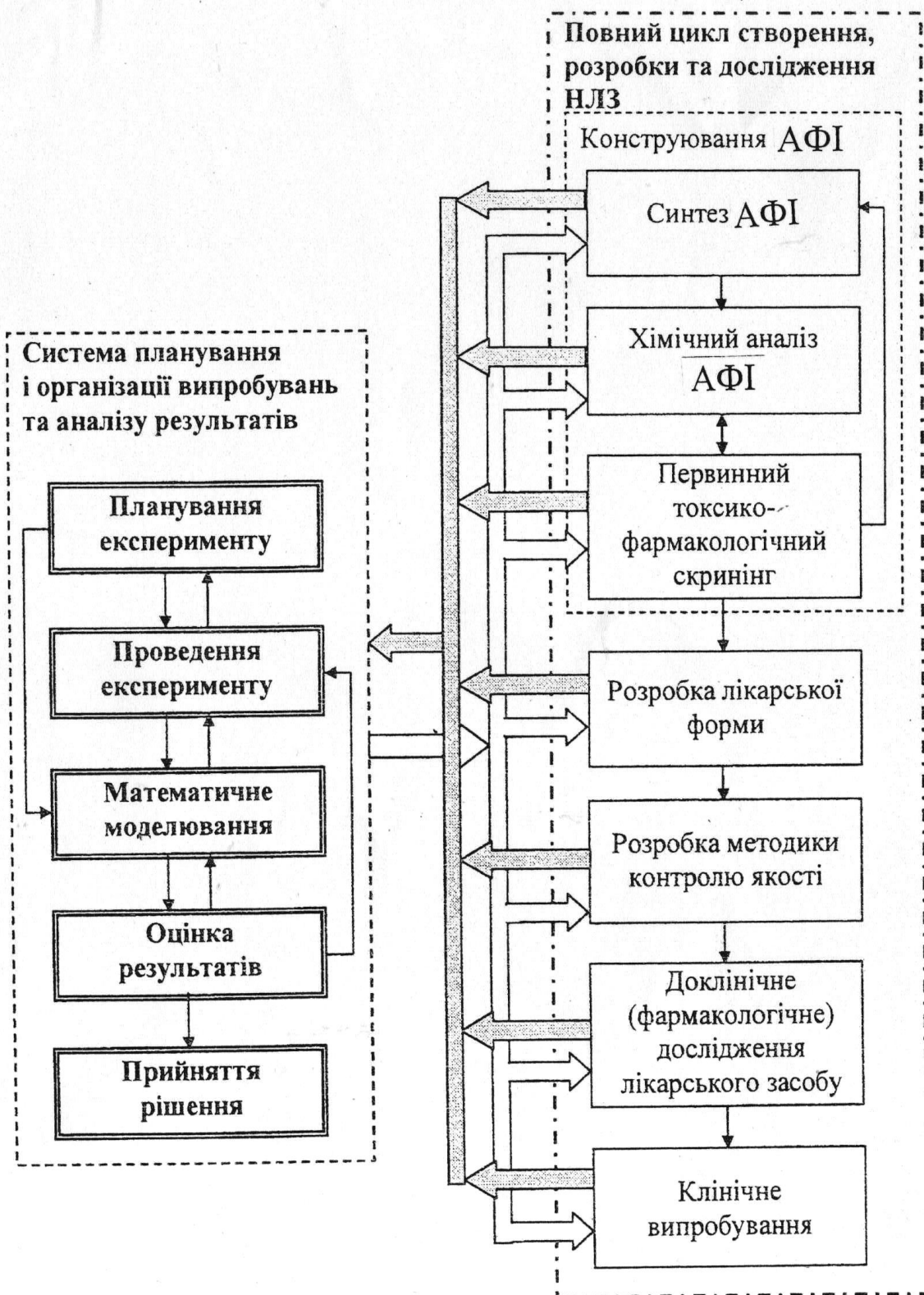
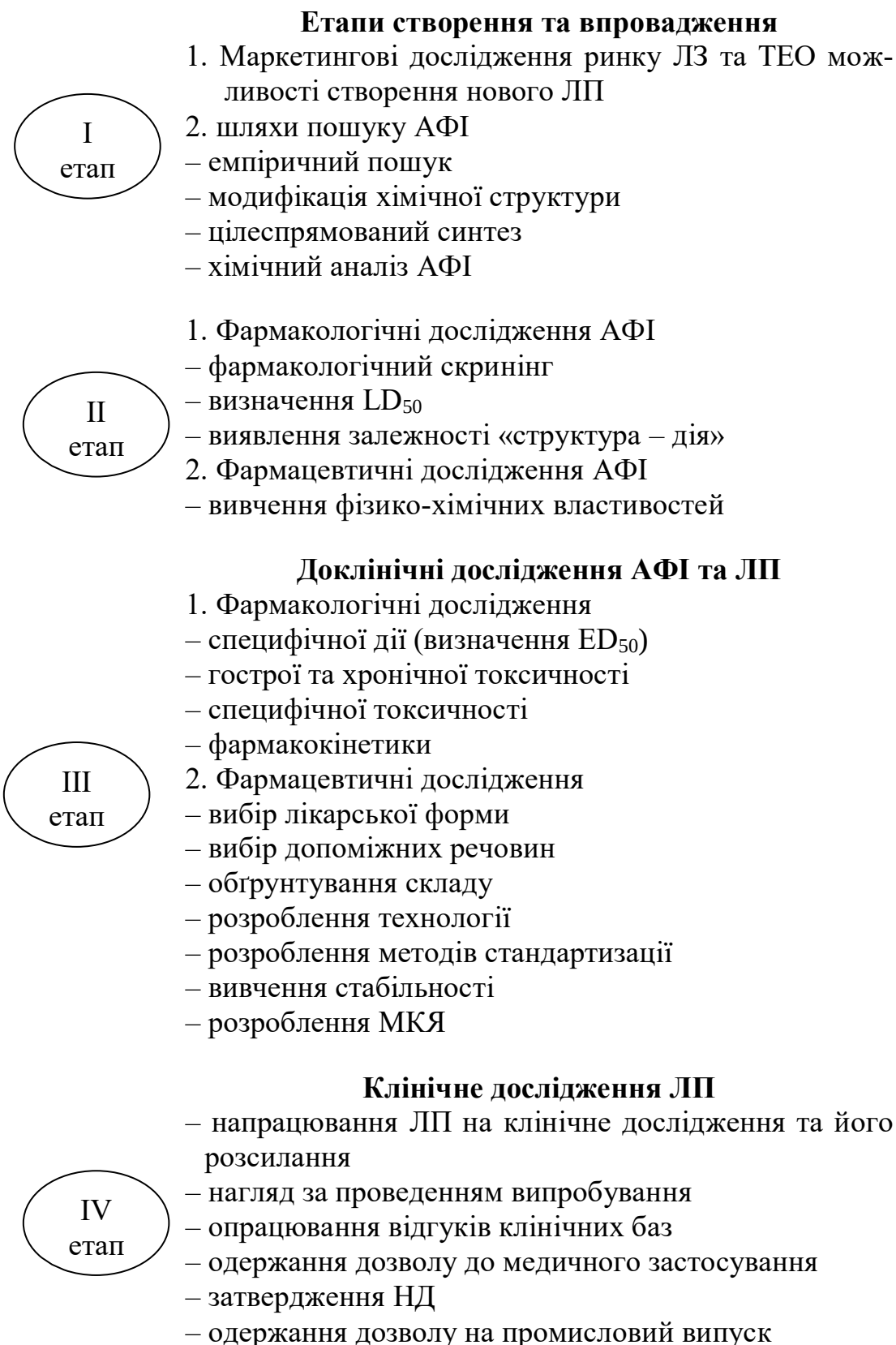


Рис. 2. Технологічні інновації





*Рис. 3. Модель повного циклу та етапи розроблення НЛЗ у комплексі з системою планування, управління та аналізу результатів випробувань*

контрольно-аналітичною, комерційною, медичною, інформаційною, контрольною та допоміжними функціями, це відкриває широкі можливості для інноваційної діяльності.

Класифікація інновацій у фармації у найбільш повному варіанті представлена на рис. 1, з якого видно, що до технології як специфічної сфери діяльності відносяться усі технологічні, більшість продуктивний та деякі соціальні види інновацій.

Із безпосередніх інновацій, які мають пряме відношення до розроблення складу і технології лікарських препаратів слід віднести (рис. 2):

- створення принципово нових ЛП на основі нової біологічно активної речовини (БАР) (I категорія);
- вдосконалення ЛП (II категорія);
- відтворення ЛП (III категорія).

Загальна комплексна модель повного циклу створення, розроблення і дослідження нового ЛП з системою планування і організації, проведення та аналізу результатів випробувань наведена на рис. 3. При цьому повний цикл дослідження стосується інновації I категорії, тобто створення принципово нових ЛП на основі нового активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ). Інновації II та III категорії починаються з планування експерименту з розроблення лікарської форми з використанням, як правило, відомих та добре вивчених АФІ та допоміжних речовин.

### *Принципи вибору АФІ*

За визначенням ВООЗ, АФІ – це стандартизована БАР або їх суміш (з певною терапевтичною активністю) одержана шляхом синтезу, біотехнології або з об'єктів людського, тваринного, рослинного чи мінерального походження і дозволена до медичного застосування з метою виробництва (виготовлення) ЛП. АФІ має відповідати вимогам ДФУ або МКЯ (ФС, АНД), затверджених уповноваженим державним органом.

За ступенем токсичності АФІ поділяють на отруйні, сильнодіючі та звичайні. Окремо виділяють наркотичні, психотропні та прекурсори.

Важлива класифікація АФІ, у т.ч. і для технолога, за такими ознаками: залежно від фармакотерапевтичної дії; можливості накопичуватись в організмі; молекулярної маси; стійкості до температури тощо.

Для систематики та ідентифікації ЛП, які знаходяться на фармацевтичному ринку переважно у вигляді торгових марок, для АФІ використовується класифікаційна система міжнародних непатентованих назв (МНН) International Nonproprietary Names (INN), за якою кожному АФІ надається тільки одна назва, це й дозволяє ідентифікувати фармацевтичні препарати за складом, здійснювати контроль за обігом та оптимізувати їх використання.

Вибір АФІ з відомими фізико-хімічними властивостями та фармакологічними характеристиками (спектр біологічної активності, фармакокінетичні параметри, токсичність та ін.) вирішується при створенні комбінованого ЛП для надання йому конкретної фармакологічної дії або при розробленні нової лікарської форми. Параметрами, які при цьому підлягають дослідженню є об-

грунтування дози, а також сумісність з іншими активними та допоміжними речовинами лікарської форми та його стабільність при тривалому зберіганні. При цьому контролю також повинні підлягати ключові біофармацевтичні параметри АФІ у новому складі – розчинність, коефіцієнт розподілу о/в, поліморфізм та ін.

### ***Принципи вибору допоміжних речовин***

У складі лікарських препаратів використовуються допоміжні речовини (ДР) дозволені до медичного застосування МОЗ України. Останній наказ № 339 видано 19.06.2007 року.

При виборі ДР необхідно теоретично та експериментально обґрунтувати необхідність застосування кожної ДР, її кількість та функціональне призначення. У багатокомпонентних ЛП повинна бути досліджена сумісність та доведена раціональність поєднання одних ДР з іншими (наприклад, комбінація консервантів в емульсіях, природа олійної фази та тип і концентрація емульгатора).

До загальних вимог, які необхідно приймати до уваги при виборі ДР відносяться:

- не повинні взаємодіяти з АФІ;
- не повинні перешкоджати прояву біологічної активності;
- технологічні властивості повинні забезпечувати необхідний ефект;
- хімічна і бактеріологічна чистота повинна бути не нижча за норми, встановлені для даного виду ЛП;
- не повинні взаємодіяти один з одним, укупорювальними та пакувальними матеріалами лікарських препаратів.

Нова ДР, яка вводиться до складу ЛП, підлягає такому ж ретельному розгляду, як і новий АФІ. При цьому у реєстраційному досьє рекомендується розмістити про неї всю необхідну інформацію (див. керівництво 42-3.6:2004). Виключенням є речовини, що раніше були дозволені відповідними дозвільними структурами для застосування у харчовій промисловості (у випадку, коли ЛП розробляється для зовнішнього застосування).

### ***Основні принципи і підходи до вибору лікарських форм***

Сьогодні вже ні в кого не виникає сумніву, що оптимальна дія АФІ може бути досягнута тільки у складі раціональної лікарської форми (ЛФ). А критерієм раціональності тієї чи іншої лікарської форми може бути тест біологічної доступності ЛП, що складається із визначення його розчинності та часу вивільнення з лікарської форми (досліди *in vitro*), визначення його концентрації у біологічних рідинах і тканинах організму (досліди *in vivo*), терміну його перебування (находження) в організмі та елімінації. Тому при розробленні кожного ЛП з конкретним АФІ, а також при розробленні ЛП для лікування конкретного захворювання одним з важливих завдань у фармацевтичній технології є вибір раціональної лікарської форми.

У класифікаторі сучасних лікарських форм нараховується біля 44 основних видів і більше 300 різновидів ЛФ. При чому з одним АФІ може бути зроблено декілька ЛФ.

До найбільш важливих факторів, які приймаються до уваги при виборі ЛФ (для конкретного АФІ або нозології) є:

- терміновість дії або навпаки, її пролонгація;
- біодоступність АФІ при парентеральному та інших шляхах застосування;
- необхідність впливу на весь організм або переважно на окремі органи і «тканини-мішені»;
- вплив рН, ферментів та інші.

Термінову дію (через 2-5 секунд) можуть забезпечити розчини для ін'єкцій, аерозольна лікарська форма або сублінгвальне застосування навіть твердих ЛФ (наприклад, таблетки нітрогліцерину). При хорошій біодоступності АФІ при пероральному застосуванні і необхідності системного впливу на організм в цілому, раціональними ЛФ будуть таблетки, капсули та ін. Існує велика група захворювань, фармакотерапія яких може здійснюватися переважно лікарськими препаратами для місцевого застосування. До таких ЛФ відносяться мазі, супозиторії, краплі та інші. Це дуже важливо, так як при цьому вдається безпосередньо впливати на органи і «тканини-мішені» оберігаючи організм від можливого небажаного впливу ЛП.



## **Тема 1: МЕТОДОЛОГІЧНИЙ ПІДХІД ДО РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЕКСТРАКЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ З РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ**

**Мета:** Засвоїти основні принципи та підходи до розробки основних положень технологічного процесу одержання екстракційних лікарських препаратів (у вигляді рідких ЛП); складати алгоритм розробки складів та технології комплексних екстракційних препаратів у вигляді складних настоек, екстрактів, бальзамів, сиропів та ін.; проводити обґрунтований вибір екстрагенту для одержання екстракційних препаратів залежно від складу БАР лікарської рослинної сировини; обирати раціональний спосіб одержання витягів з урахуванням впливу на нього значущих факторів.

### ***Вихідний (початковий) рівень***

1. Основні принципи теорії екстрагування БАР з рослинної сировини.
2. Фактори, що впливають на процес екстрагування.
3. Фармакопейні способи одержання екстракційних препаратів.

### ***Інформаційний матеріал***

Серед величезного арсеналу існуючих ЛП рік від року дедалі більшої популярності набувають препарати природного, зокрема рослинного походження. Нині у розвинених країнах світу ЛП рослинного походження (ЛПРП) займають суттєву частину загального фармацевтичного ринку. Зокрема частка фітопрепаратів у США становить близько 26% внутрішнього ринку ЛП. У Німеччині частка зареєстрованих ЛПРП становить близько 13% від всіх зареєстрованих ЛП. Український ринок ЛПРП також характеризується значним асортиментом рослинних ЛП. Зокрема, згідно з дослідженнями, серед зареєстрованих в Україні ЛП рослинні препарати займають близько 10%. Підвищення попиту споживачів на ЛП саме рослинного походження зумовлено низкою факторів, насамперед таких, як незначна кількість побічних ефектів, мала токсичність, наявність ендогенних БАР, досить висока ефективність, успішний багатовіковий досвід використання багатьох з них у народній медицині тощо. Суттєву частку фармпрепаратів становлять багатокомпонентні ЛП рослинного походження (БЛПРП). Зокрема на фармацевтичному ринку України зареєстровано та добре зарекомендували себе понад 200 БЛПРП. Дані препарати з кожним роком здобувають все більшу популярність у всьому світі у зв'язку з широким спектром фармакологічної дії, низькою токсичністю та можливістю використання протягом тривалого часу.

Найчастіше екстракційні препарати одержують шляхом екстрагування сухої рослинної сировини. До процесу її екстрагування входять такі стадії: 1) проникнення екстрагенту в сировину; 2) змочування речовин, що містяться в середині сировини; 3) розчинення речовин, що містяться на стінках клітин і вимивання їх із зруйнованих клітин і відкритих пор; 4) масоперенесення БАР

крізь пористі стінки клітини шляхом молекулярної дифузії; 5) передача БАР від поверхні матеріалу в розчин.

Мірою кількості речовини, яка розчинилася в екстрагенті є її концентрація – маса речовини в одиниці об'єму розчину.

Будова пор твердого тіла в більшості визначає механізм витягання БАР і швидкість його протікання. Наявність пор в оболонці клітини пояснює проникність останньої для речовин, які дифундують. Пористість відіграє чималу роль в процесі екстрагування – в умовах екстрагування масо вміст пористих частинок безперервно зменшується протягом часу або по довжині екстрактору, що використовується для вибору раціональної технології виробництва екстракційних препаратів.

До основних фізико-хімічних характеристик процесу екстрагування належить питома поверхня сировини, проникнення рідини до неї, величина поверхні контакту фаз та ін. Величина питомої поверхні збільшується зі зменшенням розміру частинок сировини; на активну поверхню контакту фаз має вплив також щільність укладання сировини.

При сумісному екстрагуванні різних видів сировини однакового розміру швидкість процесу визначається швидкістю виснаження матеріалу. Тому необхідно підібрати такий розмір частинок сировини, щоб час виснаження був однаковий.

Безумовно на перебіг екстрагування великий вплив має рідка фаза: її характер, фізико-хімічні та біофармацевтичні властивості, поверхневий натяг, доступність та економічність. Для витягання БАР з ЛРС застосовуються різноманітні екстрагенти: екстрагент в кожному випадку вибирається з урахуванням наявності цільового компоненту і супутніх речовин.

Таким чином, при виборі раціональної технології процесу екстрагування ЛРС необхідно враховувати фізико-хімічні і технологічні властивості твердої та рідкої фаз, що дозволить знизити втрати активних речовин при виробництві фітопрепаратів.

У зв'язку з тим, що технологія традиційних екстракційних (моно) препаратів детально розглядалася в курсі технології ліків, наводимо приклади розроблення складів і технології багатокомпонентних екстракційних препаратів – настойки «Венотон» і рідкого екстракту піжмо з горобиною, обґрунтування складу і технології яких потребує всебічного інформаційного та експериментального дослідження.

**Приклад 1. Методичний підхід до розроблення складу та технології настойки «Венотон» для лікування варикозної хвороби.**

Останніми роками відмічається чітка тенденція до зростання кількості хворих з патологією поверхнево розташованих судин у вигляді варикозної хвороби.

Флеботропна терапія є дуже тривалим процесом, який потребує чималих коштів і застосування одночасно декількох препаратів для впливу на всі ланки патологічного процесу. Доцільно використання комплексних препаратів, які матимуть високу фармакологічну активність та мінімальні побічні ефекти при довготривалому застосуванні, а саме – ангіопротекторних препа-

ратів з ЛРС, тому розроблення нових оригінальних препаратів рослинного походження для терапії варикозного розширення вен є актуальним напрямком фармацевтичної технології.

Для створення рослинних препаратів для терапії варикозної хвороби був проведений аналіз літературних джерел з питань розповсюдження, етіології, патогенезу і фармакотерапії варикозної хвороби вен та виявлені сучасні підходи до технології екстракційних препаратів, які є базовими при створенні комплексних ЛП для лікування даної групи захворювань. Пропонується для ознайомлення розроблений методологічний підхід з обґрунтування складу та розроблення технології складної настойки «Венотон» з активними компонентами лікарських рослин для лікування варикозної хвороби вен, який складається з трьох етапів: 1) інформаційно-пошукового; 2) дослідницького; 3) визначення показників якості та фармакологічної ефективності. Загальний системний алгоритм обґрунтування оптимального складу настойки базувався на детальному аналізі наявної інформації як патології даного захворювання так і досвіду його лікування в традиційній та народній медицині за допомогою лікарських рослин (рис. 1.1.).

У процесі систематизованого відбору було враховано ступінь поширеності використання лікарської сировини при варикозній хворобі вен як при супутній фармакотерапії, так і окремо; характеристику типового профілю споживачів та враховані фактори, які відповідають за використання рослинних препаратів на різних стадіях захворювання, ідентифіковані найбільш вживані рослини, показання для використання та можливий вплив на перебіг хвороби.

На підставі проведеного всебічного аналізу значної кількості ЛРС з урахуванням хімічного складу БАР до складу рослинного комплексу для лікування варикозної хвороби вен включено 7 видів ЛРС, що мають достатню сировинну базу в Україні. Співвідношення компонентів у складі рослинного комплексу обґрунтовано за результатами клініко-економічної оцінки фармакотерапії на варикозну хворобу вен за допомогою методів інтегрованого аналізу, а також з урахуванням коефіцієнтів їх терапевтичної ефективності, %:

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| плоди гіркокаштану звичайного | 40 |
| плоди софори японської        | 15 |
| плоди вівса посівного         | 15 |
| листя ліщини звичайної        | 10 |
| плоди горобини звичайної      | 10 |
| трава буркуну лікарського     | 5  |
| трава чистотілу великого      | 5  |

На наступному етапі досліджень було обґрунтовано вибір основних факторів, які впливають на повноту екстракції обраного рослинного комплексу: ступінь подрібнення ЛРС, вид екстрагенту, час екстракції, співвідношення сировина : екстрагент та інші.

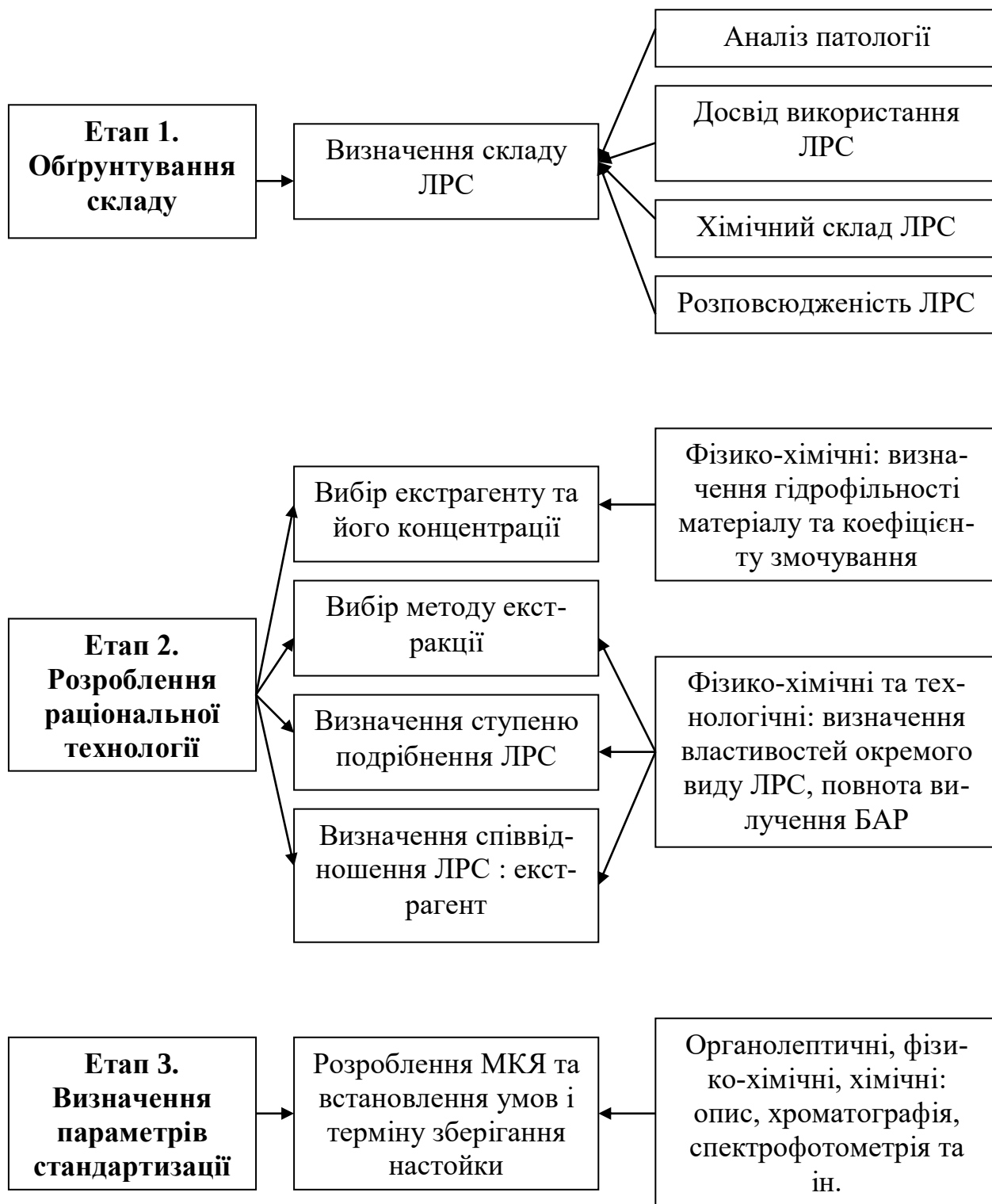


Рис. 1.1. Алгоритм створення складної настойки «Венотон»

Для вилучення БАР з ЛРС застосовуються різні екстрагенти, які піділяють залежно від в'язкості, температури кипіння, складу та міри полярності. Враховуючи склад БАР лікарської сировини, який необхідно було вилучити (кумаринові глікозиди, флавоноїди, дубільні речовини, органічні кислоти та ін.) та ступінь фільності поверхні частинок ЛРС було встановлено, що в даному випадку доцільно використовувати як екстрагент водно-етанольні суміші.

Для визначення критеріїв процесу екстракції ЛРС було вивчено основні її параметри – розмір частинок, ступінь подрібнення, вологість, якісний та кількісний склад БАР, вміст екстрактивних речовин. Одержані дані дозволили стверджувати про необхідність проведення досліджень з визначення оптимальних умов екстрагування збору. Для визначення оптимальної концентрації етанолу, часу екстрагування та співвідношення сировини до екстрагенту було застосовано метод математичного планування експерименту з використанням трифакторного плану.

План експерименту будували з використанням методу найменших квадратів у програмі MathCad. Для повного факторного експерименту було проведено 8 дослідів, що дорівнює  $2^3$ . Умови екстрагування повинні задовольняти кільком показникам одночасно, які ґрунтувалися на експериментальних даних:

- вміст етанолу в межах 40-70°;
- час екстрагування – від 24 до 48 годин;
- співвідношення сировина : екстрагент – 0,1-0,2.

У процесі проведеного дослідження з наступним математичним аналізом отриманих даних були розраховані оптимальні значення показників для неподрібненої сировини: повнота виснажування рослинного матеріалу забезпечується екстракцією 40% етанолом – оптимальний час отримання витяжки складає 24 години – при співвідношенні екстрагенту до сировини 1 : 10 показники вмісту БАР та сухого залишку є максимальними.

Наступним важливим етапом дослідження було визначення оптимального ступеню подрібнення рослинної сировини, яке залежить від її анатомічної будови. Подрібнення повинно бути таким, щоб досягнення рівноважної концентрації БАР для всіх видів ЛРС відбувалось одночасно.

Для визначення часу досягнення рівноважної концентрації всіх складових обраної сировини проведено визначення впливу розміру часток кожного виду сировини на процес екстракції. Як екстрагент використовували етанол 40% концентрації. У дослідях вивчали динаміку екстракції сировини з розмірами 1, 3, 5 і 7 мм. Оцінку результатів проводили за виходом екстрактивних та баластних речовин при різному співвідношенні сировини і екстрагенту та часу екстракції. В результаті математичної обробки одержаних даних методом найменших квадратів за допомогою програми MathCad і наступного аналізу одержаних рівнянь регресії підтверджено, що оптимальний час екстракції складає 24 години, а розрахований розмір частинок для кожного виду сировини складає:

|                               |                     |
|-------------------------------|---------------------|
| плоди гіркокаштану звичайного | – 4,965 (~ 5,0) мм; |
| плоди софори японської        | – 4,965 (~ 5,0) мм; |
| плоди горобини звичайної      | – 3,799 (~ 4,0) мм; |
| плоди вівса посівного         | – 4,761 (~ 5,0) мм; |
| листя ліщини звичайної        | – 4,997 (~ 5,0) мм; |
| трава буркуну лікарського     | – 4,438 (~ 4,0) мм; |
| трава чистотілу великого      | – 4,824 (~ 5,0) мм. |

На підставі проведених технологічних та фізико-хімічних досліджень було розроблено технологічну схему виробництва настоянки «Венотон». Для визначення методів стандартизації препарату як у процесі приготування, так і в процесі зберігання, а також з метою створення МКЯ на препарат під назвою «Венотон» були розроблені методики його ідентифікації та кількісного аналізу.

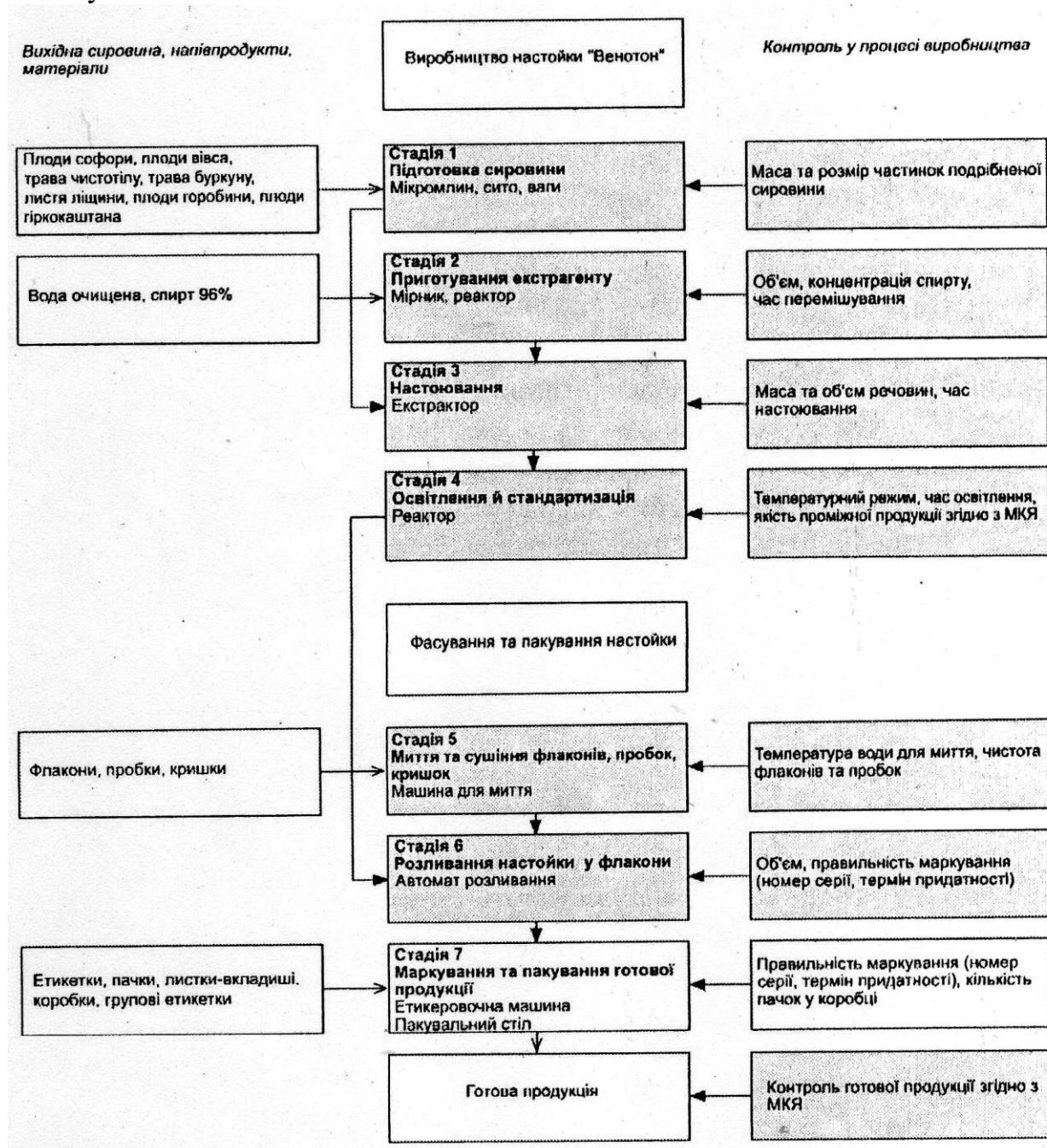


Рис. 1.2. Технологічна схема виробництва настоянки «Венотон»

**Приклад 2.** Визначення впливу технологічних факторів на виробництво комплексного рідкого екстракту пижмо та горобини.

Вивчення ринку фармацевтичних фітопрепаратів показало, що в Україні відсутні ЛПРП для лікування гельмінтозів.

Лікування гельмінтозів відбувається синтетичними ЛП, які мають низку побічних ефектів та викликають алергічні реакції. Крім того антигельмінтні препарати на фармацевтичному ринку України представлені твердими лікарськими формами – таблетками та капсулами, що ускладнює можливість їх прийому для дітей та людей похилого віку.

Враховуючи дані обставини, на кафедрі ЗТЛ НФаУ розроблено рідкий екстракт з пижмо та горобини для лікування гельмінтозів.

Методологія даних досліджень базувалася на основних технологічних та біофармацевтичних умовах створення ЛП з означеною фіто композицією. Враховуючи ряд недоліків сухих та густих екстрактів (наявність у технології їх одержання випарювання та сушіння, складність розрахунку дозування та ін.) проводилось розроблення технології рідкого екстракту з пижмо звичайного та горобини звичайної.

Дослідження проводилися по традиційній схемі одержання екстракційних ЛП: визначення раціонального ступеню подрібнення лікарської сировини, вибір екстрагенту (етанолу), обґрунтування методу екстрагування та розрахунок необхідної кількості його ступенів; дослідження основних показників одержаних екстрактів.

Згідно даних літератури для вилучення БАР з квітів пижмо та плодів горобини використовуються водно-спиртові суміші із застосуванням відповідних способів екстрагування.

Вибір методу екстрагування диктується ефективністю виробництва і залежить від властивостей екстрагента і рослинного матеріалу. Екстрагування лікарської рослинної сировини здійснюють методом дробової мацерації в різних модифікаціях, перколяцією, різними видами реперколяції, протитечійним екстрагуванням.

Важливим фактором, що впливає на вибір раціональної технології ЛП, є властивості субстанцій, які використовуються – в даному випадку це БАР обраної ЛРС.

На першому етапі були проведені досліді по виборі оптимального ступеню подрібнення сировини «Квіти пижмо» і «Плоди горобини» для отримання екстракту та обрана сировина, подрібнена до 2-5 мм тому, що при її використанні вилучається найбільша кількість діючих речовин, під час екстрагування сировина не збивається в грудки та добре екстрагується, одержується прозорий витяг.

З метою подальшого проведення процесу екстрагування в промислових умовах також були досліджені інші технологічні властивості даної сировини: визначення насипної маси та коефіцієнту поглинання, які свідчать про малу насипну масу та середнє значення коефіцієнта поглинання.

На наступному етапі проведені досліді з вибору оптимальної концентрації екстрагента. Як екстрагент під час виробництва рідких екстрактів звичайно застосовують 50-70% етанол, подеколи іншої концентрації.

Витяги готували в лабораторних умовах методом перколяції із подальшим випарюванням до співвідношення 1 : 1. Результати впливу концентрації

етанолу на якість одержаного екстракту були оцінені за кількістю витягування екстрактивних речовин.

Аналіз одержаних даних дозволив визначити, що оптимальним екстрагентом, за допомогою якого можна вилучити суму екстрактивних речовин з квітів пижмо та плодів горобини є спирт етиловий 70%.

Далі був проведений вибір оптимального методу одержання екстракту. Для цього були приготовані витяги з використанням 70% етилового спирту традиційними методами, рекомендованими для одержання рідких екстрактів – перколяція та ремацерація (бісмацерація) з подальшим випарюванням до співвідношення сировина : екстрагент 1 : 1. Максимальний ступінь вилучення екстрактивних речовин спостерігається при використанні методу ремацерації.

Згідно даним літератури, ефективність ре мацерації залежить від числа ступенів екстракції, тому були проведені досліді по підборі їх оптимальної кількості для екстракту пижмо та горобини і обрана трьохстадійна екстракція.

Таким чином, були визначені технологічні фактори, які мають вплив на технологію рідкого екстракту пижмо та горобини 1 : 1 обрана оптимальна концентрація спирту етилового в якості екстрагента – 70%; досліджена раціональна технологія обраного методу екстрагування – ре мацерація; розрахована кількість ступенів екстракції.

Визначені основні показники якості рідкого екстракту пижмо і горобини та розроблена його технологічна схема виробництва.

### ***Завдання до лабораторної роботи***

1. Користуючись алгоритмом розробки складу та технології складної настойки «Венотон» (приклад 1) теоретично обґрунтувати склад комплексного екстракційного препарату імуностимулюючої дії; провести необхідні фізико-хімічні та технологічні дослідження розробляемого ЛП; здійснити контроль його якості; скласти технологічну схему виробництва.
2. Розробити алгоритм виробництва сиропу жовчогінної та протигельмінтної дії для використання у педіатрії, застосовуючи в якості АФІ комплексний рідкий екстракт пижмо та горобини (приклад 2). Провести підбір необхідних допоміжних речовин; здійснити контроль якості; скласти технологічну схему виробництва.

### ***Список літератури***

1. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 1. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 520 с.
3. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Х.: РІРЕГ, 2008. – 620 с.
4. Державна фармакопея України / ДП «Український науково-фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнен-



- ня 3. – Х.: ДП «Український науково-фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.
5. Компендиум 2015 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: Морион, 2015. – 2270 с.
6. Куркина А. В. Исследование флавоноидного состава цветков пижмы обыкновенной / А. В. Куркина // ХПС. – 2011. – № 4. – С. 2019-212.
7. Куркин В. А. Фармакогнозия: учеб. Для студ. фармац. вузов (факультетов) / А. В. Куркин. – 2-е изд., перераб. и доп. – Самара: ООО «Офорт»; ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрави», 2007. – 1239 с.
8. Мнушко З. Н. Менеджмент и маркетинг в фармации. Ч. II. Маркетинг в фармации: учебн. для студ. вузов / З. Н. Мнушко, Н. М. Дихтярева; под ред. З. Н. Мнушко. – 2-е изд. – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2008. – 536 с.
9. Проблеми діагностики та лікування дискінезій жовчовивідних шляхів у дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, Б.А. Тарасюк, Р. В. Марушко, Т. Л. Марушко // Периналогія и педиатрия. – 2011. – № 4(48). – С. 55-59.
10. Романюк Б. П. Лікарські рослини в народній та науковій медицині (енциклопедичний довідник) / Б. П. Романюк, В. М. Фролов. – Луганськ: ЛДМУ, 2012. – 212 с.
11. British Herbal Compendium. – London: Peter Bradley, 2006. – 409 p.
12. European Pharmacopoeia. – 6<sup>th</sup> ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. – 3308 p.
13. Palliative Care Essential medicines for pharmacological management in palliative care for children. Constipation // Essential Medicines List for Children [Aindow Anita, Brook Lynda], World Health Organization. – Liverpool, 2008, June. – P. 89-94.
14. The United States Pharmacopoeia / The National Formulary. USP 30/NF25. – Rockville: United States Pharmacopoeia Convention Inc., 2007. – 3553 p.
15. USP Pharmacists Pharmacopoeia. – II ed. – Rockville: United States Pharmacopoeia Convention Inc., 2008. – 1519 p.
16. <http://www.drlz.kiev.ua/>
17. <http://compendium.com.ua/atc>
18. [http://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2012/09/UEK\\_2-16\\_2011\\_48-53.pdf](http://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2012/09/UEK_2-16_2011_48-53.pdf)
19. [http://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2013/10/News\\_pharmacy\\_3\\_2013\\_64-68.pdf](http://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2013/10/News_pharmacy_3_2013_64-68.pdf)
20. <http://www.mif-ua.com/archive/article/17920>
21. <http://dspace.ukrfa.kharkov.ua/bitstream/.pdf>
22. <http://194.44.157.38/bitstream/123456789/5632/1/79-80.pdf>
23. [www.apteka.ua](http://www.apteka.ua) – еженедельник «Аптека».
24. [www.fao.org/](http://www.fao.org/) – Довідник харчових добавок (Англійською мовою).
25. [www.mozdocs.kiev.ua](http://www.mozdocs.kiev.ua) – Нормативно-директивні документи МОЗ України.
26. [www.theplantlist.org/](http://www.theplantlist.org/) – Енциклопедія рослин (Англійською мовою).
27. [www.provisor.com.ua](http://www.provisor.com.ua) – журнал «Провизор».
28. [www.uazakon.com/](http://www.uazakon.com/) – Затверджені протоколи лікування.

## **Тема 2: МЕТОДОЛОГІЧНИЙ ПІДХІД ДО РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ У ВИГЛЯДІ КАПСУЛ**

**Мета:** Навчитися основним принципам і підходам до розробки технологічного процесу отримання ЛП у вигляді капсул, створювати алгоритм розроблення складу і технології капсул, проводити вибір допоміжних речовин у складі капсульованих препаратів залежно від фізико-хімічних властивостей активного фармацевтичного інгредієнту.

### ***Вихідний (початковий) рівень***

1. Фізико-хімічні та технологічні властивості порошків, методи їх визначення відповідно вимогам ДФУ.
2. Характеристика капсул, їх види та методи отримання.
3. Контроль якості капсул згідно вимог ДФУ.
4. Пакування і зберігання капсул

### ***Інформаційний матеріал***

Одна з головних умов виробництва сучасних ЛП та успішного їх виведення на ринки країн близького і далекого зарубіжжя, а також участі вітчизняних підприємств у міжнародних трендах – забезпечення якості ЛП, у першу чергу за рахунок дотримання принципів та норм GMP.

Лікарські форми для застосування всередину займають вагому частку ринку порівняно з інтраназальними, інгаляційними та м'якими формами препаратів, що викликано зручністю їх застосування. Підвищення рівня знань технологів у галузі фармакокінетики та фармакодинаміки надає можливість виконувати дослідження з різними за властивостями діючими речовинами для створення більш ефективних ЛП.

Методологічний підхід до розроблення фармацевтичного препарату у вигляді капсул включає три основних блока:

1. Інформаційно-пошуковий.
2. Дослідницький.
3. Визначення показників якості й фармакологічної ефективності розроблених препаратів.

На першому етапі необхідно виявити потребу практичної медицини і фармацевтичного ринку України в препаратах для терапії даного захворювання. Рішення про розроблення і визначення стратегії створення ЛП приймається з урахуванням дослідження сучасних пріоритетних підходів до терапії патології зазначеного напрямку та визначення потреби у препаратах обраної групи.

Завершується даний етап вибором АФІ або їх комбінації та техніко-економічною оцінкою (ТЕО) можливості створення конкретного ЛП у обраній лікарській формі. При цьому, вибір оптимальної форми випуску препарату потрібно проводити, враховуючи фізико-хімічні, біофармацевтичні і технологічні властивості діючих речовин.

Після завершення інформаційно-пошукового етапу починається дослідницький, у якому важливим кроком є вибір допоміжних речовин, комбінація яких дозволяє забезпечити максимальний терапевтичний ефект діючих компонентів ЛП, зменшити побічні ефекти, а в деяких випадках посилити дію введеної субстанції.

На сьогоднішній час існує різноманіття твердих капсул, що дозволяє включати до складу маси для інкапсулювання як тверді так і рідкі АФІ. При отриманні маси для інкапсулювання важливу роль відіграють допоміжні речовини. Раціональний вибір допоміжних речовин істотно впливає на структурно-механічні показники маси і умови проведення технологічного процесу.

Тому є доцільним дослідження впливу допоміжних речовин на технологічні показники, біодоступність АФІ та стабільність препарату протягом терміну зберігання.

Технологія отримання препарату має бути відтворюваною і надійною, кількість стадій виробництва мінімальною, з використанням невеликої кількості обладнання, а сам процес має бути якомога менш енергоємним. Дотримання цих вимог дозволить отримати безпечну, ефективну і доступну для широких верств населення лікарську форму.

Вибір способу отримання препарату з суміші речовин різного походження залежить від основних фізико-хімічних та технологічних характеристик окремих порошків, які визначаються їх фізичними властивостями. Тому перший етап при розробленні складу і технології інкапсулювання препаратів є досконале вивчення фізико-хімічних властивостей діючих речовин. Цей етап включає у разі застосування твердих субстанцій вивчення розчинності, втрати маси при висушуванні, ступеня волого поглинання, плинності, насипної густини ( $\rho_0$ ,  $\rho_{\max}$ ), форми, розміру та характеру поверхні частинок, дисперсність, ущільненість. При вирішенні поставлених завдань використовують фізико-хімічні, технологічні випробування, мікроскопічний аналіз.

Розмір частинок, який визначає взаємодію між ними, та величина поверхні розділення фаз, через яку в порошках протікають усі фізико-хімічні процеси. Від властивостей поверхні частинок залежить її гідрофільність та здатність утримувати вологу. Тому як основні показники розглядаються форма і розмір, дисперсність, змочування, вологість та адсорбція парів води. Саме ці властивості кристалів порошку та матеріалу в цілому визначають їх технологічні характеристики.

Від форми та розміру порошків діючих речовин залежить фракційний склад порошків. Тому наступним етапом є вивчення фракційного складу, який впливає на технологічні властивості, точність дозування лікарської речовини.

Значну долю в розроблюваній лікарській формі можуть займати гігроскопічні речовини. Тому для вибору раціональної технології є важливим визначити вміст води та кінетику вологопоглинання діючих речовин та їх суміші.

Взаємодія води з порошками може мати різну природу. Вода, яка міститься в них, може бути як гідратаційною, що міцно утримується на пове-

рхні речовини молекулярними силами та волога, яка утримується речовиною слабкими водневими зв'язками. Одна і та сама речовина може містити різну вологу, яка утримується за допомогою різних сил. Залежно від зовнішніх умов змінюється загальна кількість води в речовині, а також співвідношення різних її форм, які утримуються порошком. У зв'язку з цим доцільно проводити дослідження природи взаємодії води з порошком, застосовуючи термогравіметричний метод аналізу.

На процес виробництва твердих лікарських форм значно впливають технологічні властивості порошків: плинність, насипний об'єм, густина, ущільненість.

У літературі описуються два основні методи *визначення плинності* – з використанням нерухомої та віброуючої лійок. У фармацевтичній промисловості нерухому лійку звичайно використовують для визначення плинності гранулятів. Застосовувати нерухому лійку для дрібнодисперсних порошків практично неможливо – більшість з них у таких умовах не має плинності.

Разом із показником плинності визначають кут природного відкосу ( $\alpha$ ). Величина кута дає уявлення про характер плинності порошків і характеризує рівновагу всіх сил, які діють на частинки порошку. Це комплексний показник, який залежить від форми та розміру частинок, густини та вологовмісту матеріалу, величини загальної поверхні частинок.

Також одним із необхідних показників для визначення параметрів технологічного процесу є здатність ущільнюватися.

*Ущільненість* показує, наскільки можна ущільнити даний порошок порівняно з його об'ємом при вільному засипанні. У статичних умовах між частинками насипаного порошку зберігається повітряний простір. Технологічний процес супроводжується динамічними ефектами, що виявляється у вигляді струсів і вібрацій устаткування, тому необхідним є дослідити, як ущільнюються речовини та їх суміш за цих умов.

Якщо проведений комплекс досліджень показує, що технологічні властивості діючих речовин не відповідають вимогам до порошкових сумішей, які можна капсулювати на капсулонаповнювальних машинах безперервної дії, то це зумовлює проведення подальших досліджень із використанням допоміжних речовин. З метою покращання технологічних показників у фармацевтичному виробництві застосовують метод грануляції. На першому етапі доцільно проводити вибір зволожувача для суміші діючих речовин, використовуючи визначення показника змочування.

*Змочування* – явище, що відбувається на межі трьох фаз: твердої, рідкої і газоподібної (повітря) або твердої та двох рідких. Змочування порошкоподібних лікарських речовин – їх здатність взаємодіяти з різними рідинами, у тому числі з водою. Знання процесів, що протікають на межі фаз дозволяє зробити правильний вибір допоміжних речовин для отримання гранул методом вологої грануляції. Розрізняють три ступені контактної взаємодії рідини з поверхнею твердих тіл:

- 1) незмочування, якщо  $180^\circ > \theta > 90^\circ$ ;
- 2) обмежене змочування, якщо  $90^\circ > \theta > 0^\circ$ ;

3) повне змочування, якщо крапля розтікається у тонку плівку,  $\cos\theta \rightarrow 1$ .

Змочування виявляє значний вплив на велику кількість технологічних та природних процесів. Змочувальні рідини утворюють у капілярах увігнуті меніски, завдяки чому рідина піднімається на певну висоту. При незмочуванні утворюється опуклий меніск і виявляється капілярна депресія (отпускання рідини). Таким чином, від ступеня змочування залежить просотування та сушіння пористих матеріалів.

Змочування також впливає на рівень перегрівання та переохолодження під час фазових переходів (кипінні, конденсації, плавленні, кристалізації).

Кількісно змочування твердої поверхні рідиною оцінюється крайовим кутом змочування  $\theta$ . Для визначення  $\theta$  використовують метод краплі. На заздалегідь затаблетовані зразки порошків наносять краплю рідини (2-4 мкл), фотографують її відразу, а також через 15 с та через 10 хв після початку експерименту.

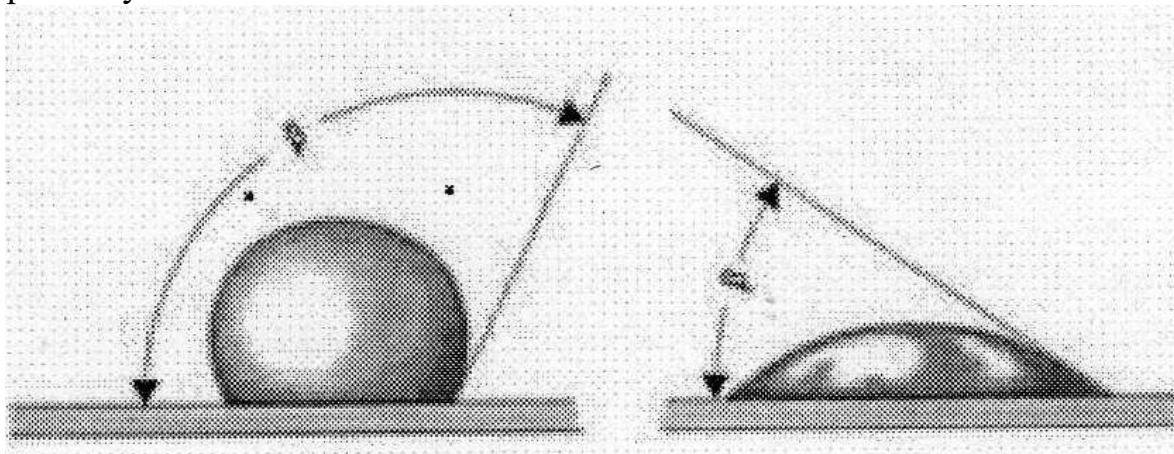


Рис. 2.1. Визначення кута змочування

Зміну кута змочування визначають за формулою:

$$\Delta\theta = \theta - \theta_i,$$

де:  $\theta$  – початкова величина кута змочування;  
 $\theta_i$  – величина кута протягом експерименту.

На основі отриманих даних зміни кута змочування ( $\Delta\theta$ ),  $\cos\theta$  досліджують вплив зволожувачів на спресовану суміш діючих речовин. Після остаточного вибору виду зволожувача проводять випробування, які були зазначені при дослідженні фізико-хімічних і технологічних властивостей діючих та допоміжних речовин.

На підставі проведених досліджень можна розробити склад капсул. Але як це буде показано на окремих прикладах, алгоритм розробки, методичні підходи та об'єм дослідження можуть змінюватися в залежності від властивостей використаних АФІ.

Заключним блоком з розроблення капсульованих препаратів є визначення показників якості і фармакологічної ефективності, етапи якого з визначенням кінцевого результату наведені на рис. 2.2.

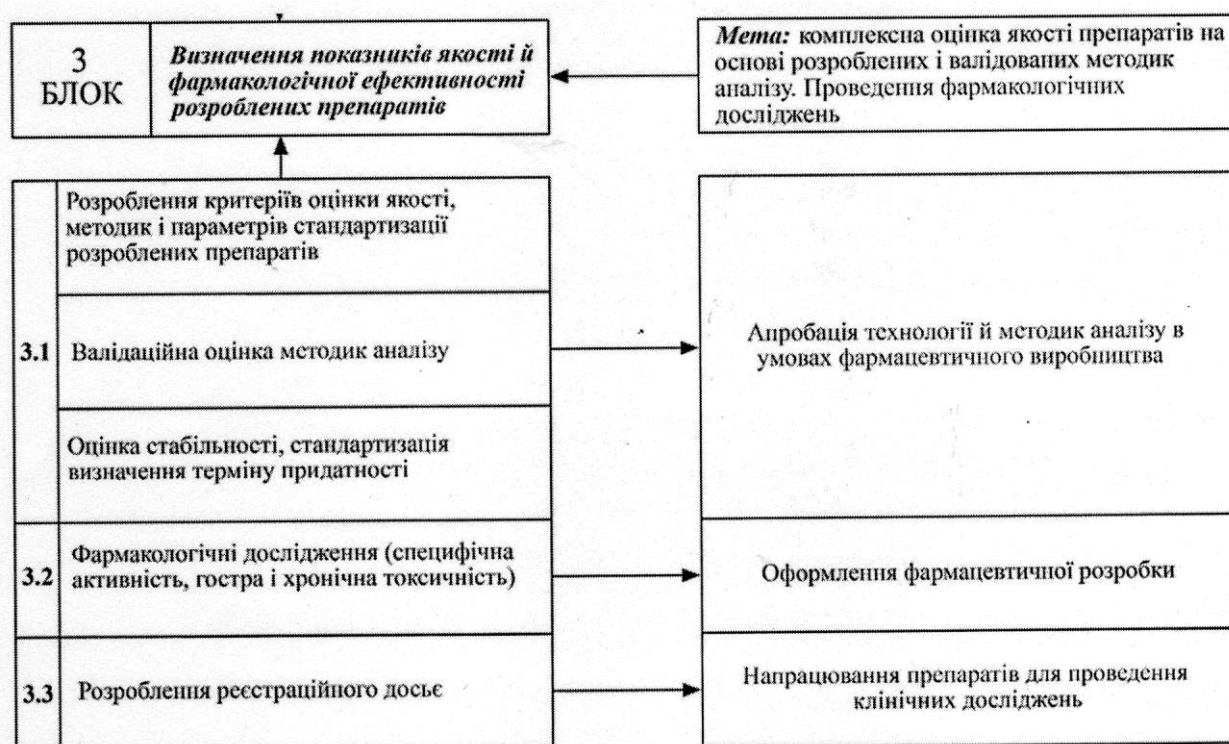


Рис. 2.2. Етапи заключного блоку з розроблення капсул

**Приклад 1.** Розроблення складу і технології капсул «Прополтин» для застосування в комплексній терапії виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки

Дана розробка була втілена на кафедрі аптечної технології ліків НФаУ з використанням фенольного гідрофільного препарату прополісу (ФГПП) як АФІ.

Актуальність даної розробки була обґрунтована на результатах аналізу низької ефективності існуючих ЛП, що містять антибіотики, препарати колоїдного вісмуту, похідні нітроїмідазолу та ін. Потрібні були нові противиразкові препарати з іншим механізмом дії. Перспективною в даному аспекті виявилась БАР природного походження – ФГПП, що має протизапальну, антимікробну, антиоксидантну і репаративну дію.

Розроблення складу і технології капсул з ФГПП було здійснено за загальною схемою: інформаційно-пошуковий аналіз ринку ЛП України та визначення потреби і ТЕО можливості створення даного ЛП; експериментальне дослідження з розроблення складу і технології капсул; розроблення методів стандартизації запропонованого ЛП та обґрунтування шляхів його впровадження в медичну практику. Алгоритм створення даних капсул наведено на рис. 2.3.

Капсульована лікарська форма, на відміну від інших, не завжди потребує введення допоміжних речовин, якщо АФІ має задовільні технологічні властивості і її доза заповнює желатинову оболонку. Коли дана умова не виконується, необхідно вводити допоміжні речовини, які б покращували технологічні характеристики маси для капсулювання.

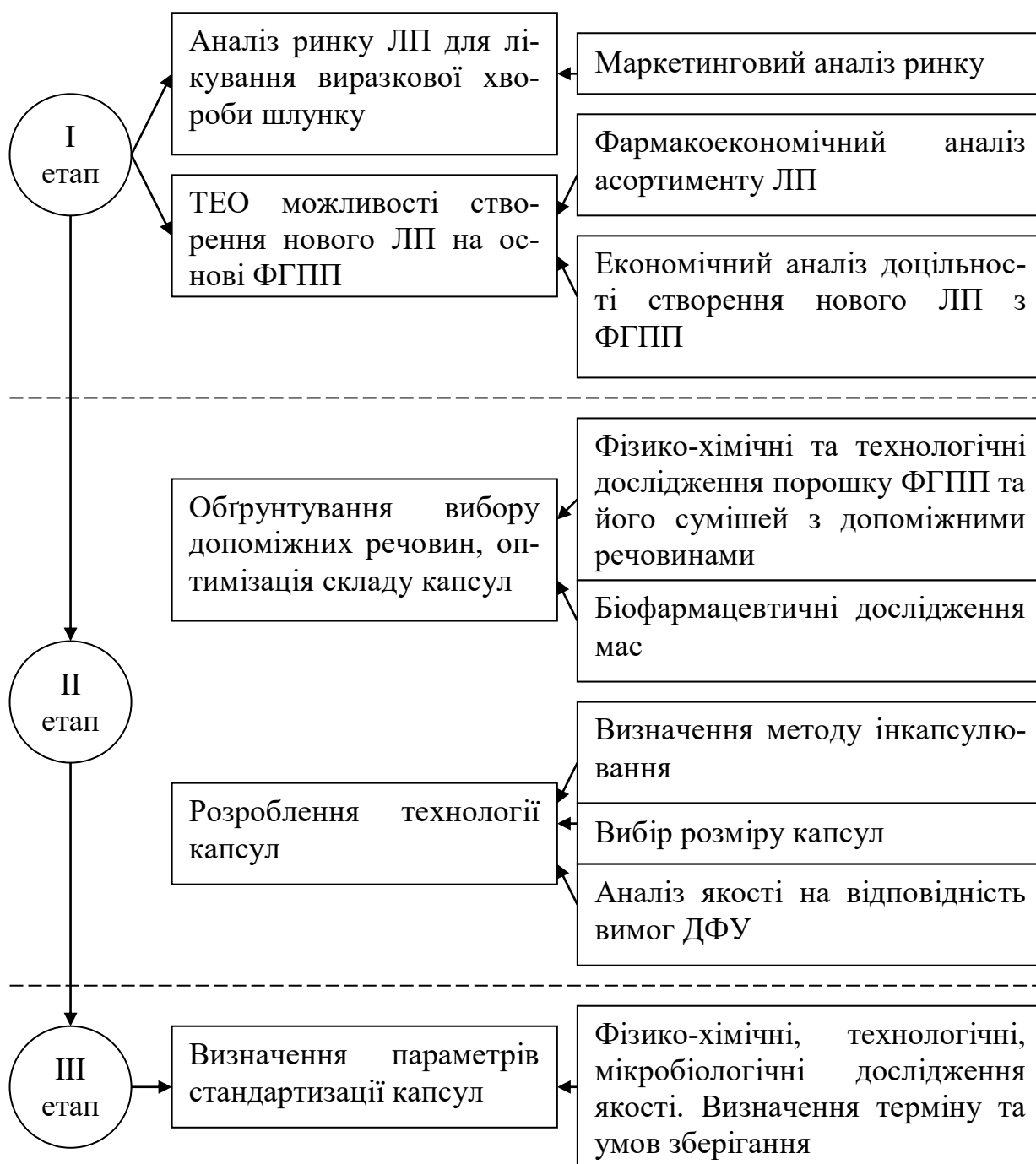


Рис. 2.3. Алгоритм розроблення капсул «Прополтин»

При розробленні маси для інкапсулювання з ФГПП необхідно було підібрати допоміжні речовини, які б забезпечували терапевтичну активність препарату, високу біодоступність, мікробну чистоту та необхідні параметри якості в процесі зберігання.

Проведений аналіз кристалографічної характеристики ФГПП свідчив про те, що його частки мають ізодіаметричну форму. Цей факт зумовлює добру сипучість порошку АФІ ( $5,69 \pm 0,26$  г/с). Вона була підтверджена малим значенням кута звичайного відкосу ( $33,45 \pm 0,45^\circ$ ) та високою вологосорбційною властивістю ( $9,60 \pm 0,63\%$ ), що можна пояснити його гідрофільною природою. Різниця в параметрах насипної маси ( $0,56 \pm 0,25$  г/см<sup>3</sup>) і об'ємної щільності ( $0,83 \pm 0,17$  г/см<sup>3</sup>) прогнозувала здатність порошку до грудкування

з утворенням досить стійких до руйнування систем, що є небажаним в технологічному процесі капсульованих лікарських форм. Таким чином, існує необхідність застосування допоміжних речовин, які б зменшували грудкування діючої речовини, знижували вологосорбційну активність та не змінювали його сипучість. Терапевтична доза ФГПП (0,1 г) була встановлена у фармакологічному дослідженні.

Для встановлення оптимального складу маси для інкапсулювання було проведено дослідження технологічних параметрів сумішей ФГПП з різними за функціональним призначенням допоміжними речовинами. Одержані експериментальні дані (табл. 2.1) свідчать, що на сипучість та вологопоглинання маси найбільш суттєво впливає присутність аеросилу (склад № 6). Крім того близькі значення насипної маси та об'ємної щільності прогнозують, що дана суміш не буде ущільнюватися при зберіганні.

Таблиця 2.1

**Технологічні характеристики сумішей ФГПП  
з допоміжними речовинами**

| № п/п | Склад композицій з 0,100 г ФГПП, г | Сипучість, г/сек | Кут звичайного відкосу, ° | Насипна маса, г/см <sup>3</sup> | Об'ємна щільність, г/см <sup>3</sup> | Вологопоглинання, % |
|-------|------------------------------------|------------------|---------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------|
| 1.    | Цукор-пісок 0,0450                 | 5,30±0,09        | 37±5                      | 0,56±0,05                       | 0,80±0,03                            | 8,59±0,14           |
| 2.    | Лактоза 0,0375                     | 6,95±0,08        | 30±5                      | 0,59±0,02                       | 0,79±0,01                            | 8,82±0,11           |
| 3.    | Крохмаль картопляний 0,0445        | 5,90±0,12        | 36±5                      | 0,56±0,07                       | 0,76±0,04                            | 8,60±0,16           |
| 4.    | Магнію оксид 0,0155                | 4,85±0,14        | 48±5                      | 0,52±0,02                       | 0,84±0,01                            | 5,49±0,15           |
| 5.    | Магнію карбонат основний 0,0145    | 5,06±0,10        | 40±5                      | 0,50±0,04                       | 0,78±0,02                            | 4,83±0,12           |
| 6.    | Аеросил 0,0035                     | 6,92±0,12        | 32±5                      | 0,49±0,07                       | 0,56±0,04                            | 3,65±0,13           |
| 7.    | Кальцію карбонат 0,0470            | 6,80±0,14        | 33±5                      | 0,57±0,03                       | 0,80±0,02                            | 5,60±0,16           |

Примітка: n=5.

Отримані дані були підтверджені результатами вивчення залежності сипучості сумішей ФГПП з різними допоміжними речовинами від їх вологовмісту. Найкращі значення сипучості сумішей ФГПП з аеросилом пояснюються здатністю останнього зв'язувати вологу в кількості до 40% відносно своєї маси без втрати сипучості. Зв'язування води відбувається за механізмом хемосорбції, в результаті присутності на поверхні і частково всередині часток силанолових груп (Si—OH) і їх взаємної взаємодії за допомогою водневих місточків, які не дозволяють волозі проникнути до частинок ФГПП.

В процесі подальшого дослідження впливу різних концентрацій аеросилу на вологосорбційні та інші технологічні властивості ФГПП та його сумішей було встановлено, що оптимальною концентрацією аеросилу у складі капсул є 2%.





Рис. 2.4. Схема технологічного процесу виготовлення капсул

Наступні дослідження були присвячені вибору наповнювача. Вони проводилися під контролем визначення швидкості вивільнення суми фенольних сполук ФГПП з різними наповнювачами на приладі «Кошик, що обертається» у воді очищеній і, враховуючи місце локалізації препарату, у модельному шлунковому соку при постійній швидкості обертання кошика (100

об/хв.). Реєстрацію концентрації фенольних сполук проводили дискретно спектрофотометричним методом.

Результати експериментальних досліджень свідчать, що як у воді очищених, так і кислому середовищі найбільш швидко розчиняються капсули при застосуванні в якості наповнювача магнію карбонату основного.

Таким чином, на підставі проведених фармакологічних, фізико-хімічних, технологічних та біофармацевтичних досліджень обґрунтовано раціональний склад капсул з ФГПП: ФГПП – 0,1 г; магнію карбонату основного – 0,008 г; аеросилу – 0,002 г. Оболонка: тверді желатинові капсули № 4 з кришечкою, середньою масою 0,04 г. Середня маса однієї наповненої капсули – 0,15 г. Розробленому ЛП надано назву «Прополтин».

Приготування капсульованого препарату без гранулювання – прямим наповненням – представляє великий практичний інтерес, перш за все, в силу своєї економічності (не вимагає додаткового устаткування, скорочує енерговитрати, підвищує продуктивність праці). При розробленні технології капсул враховували кристалічний стан порошків, втрати при подрібненні та кількісне співвідношення інгредієнтів. Схема технологічного процесу представлена на рис. 2.4.

### ***Приклад 2. Розроблення складу і технології капсул «Венотон-капс» для лікування варикозної хвороби***

Особливістю даної розробки є застосування рідкої діючої речовини – складної настойки «Венотон», яка виготовлена з використанням етанолу 40% концентрації. Необхідність в розробленні капсульовано форми даної діючої речовини пов'язана з фармакологічною неіндиферентністю спиртовмісних препаратів й неможливістю їх застосування при лікуванні вагітних та пацієнтів, які мають алкогольну залежність. Для отримання маси для інкапсулювання зі складною настоякою найбільш важливим завданням було вибір допоміжних речовин, застосування яких дозволить забезпечити необхідні структурно-механічні показники маси. Із великого набору фармацевтичних допоміжних речовин, які застосовуються у технології твердих лікарських форм, були обрані речовини з великою питомою поверхнею і адсорбційними властивостями: крохмаль картопляний, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), магнію карбонат основний і силікатизована мікрокристалічна целюлоза (ProSolv). В процесі дослідження їх вологоутримуючих властивостей у відношенні до настойки «Венотон» кращими за даним показником виявилися зразки МКЦ та силікатизованої целюлози (320% та 220% відповідно), які й були обрані для подальших досліджень. В процесі дослідження сушіння та кінетики набрякання обраних допоміжних речовин, які характеризують їх адсорбційні властивості перевага була на боці зразків МКЦ.

Таким чином, на підставі проведених досліджень за сумою показників фізико-хімічних та технологічних властивостей для подальших досліджень було обрано мікрокристалічну целюлозу, яка має виражену поглинаючу здатність, задовільну пористість, монодисперсний склад, що буде сприяти одержанню капсул зі складною настоякою «Венотон» належної якості.

Алгоритм розроблення капсул «Венотон-капс» для лікування варикозної хвороби вен з рідинним компонентом (настойкою «Венотон») наведений на рис. 25.

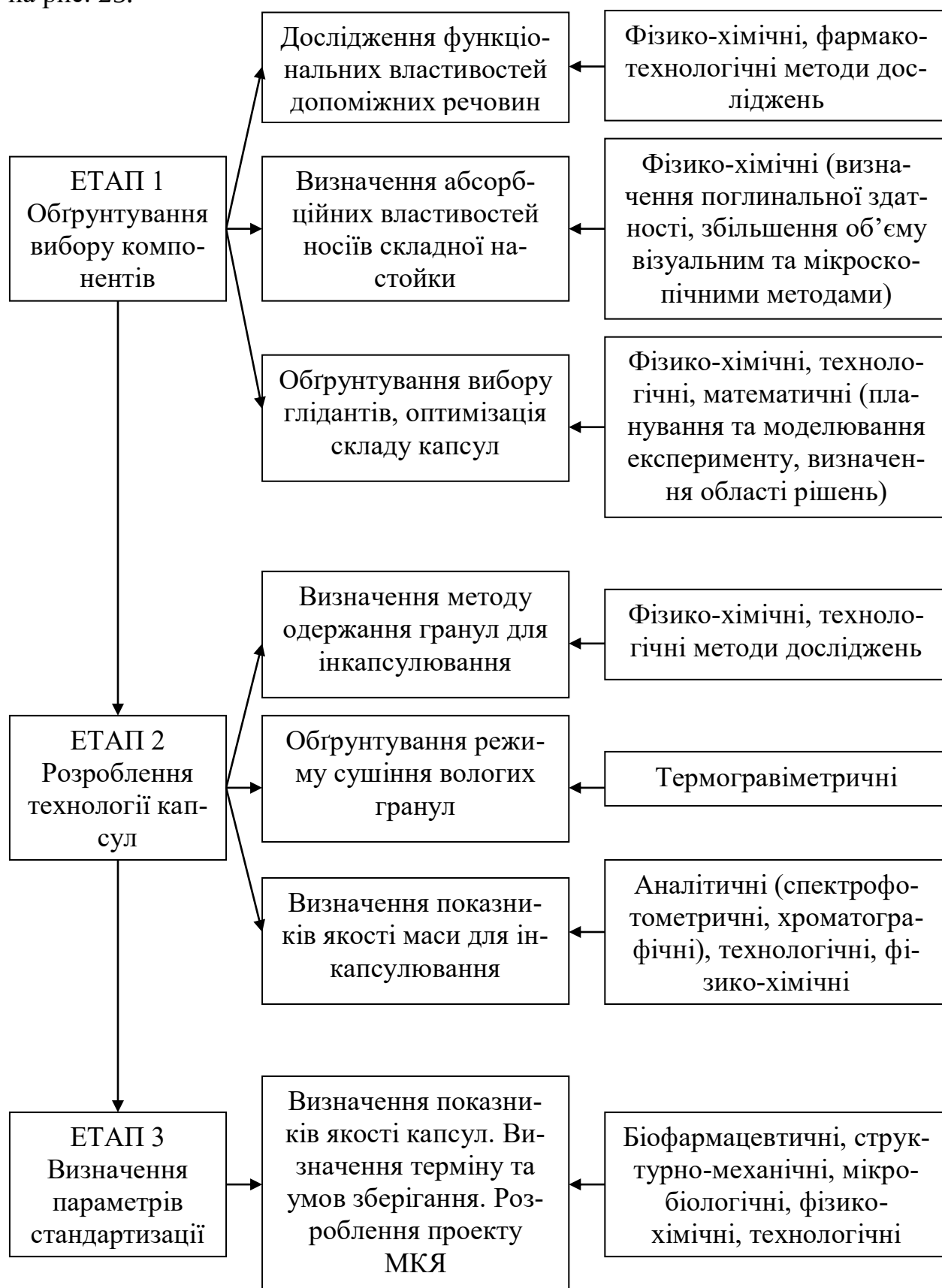


Рис. 2.5. Алгоритм розроблення капсул «Венотон-капс» зі складною настойкою

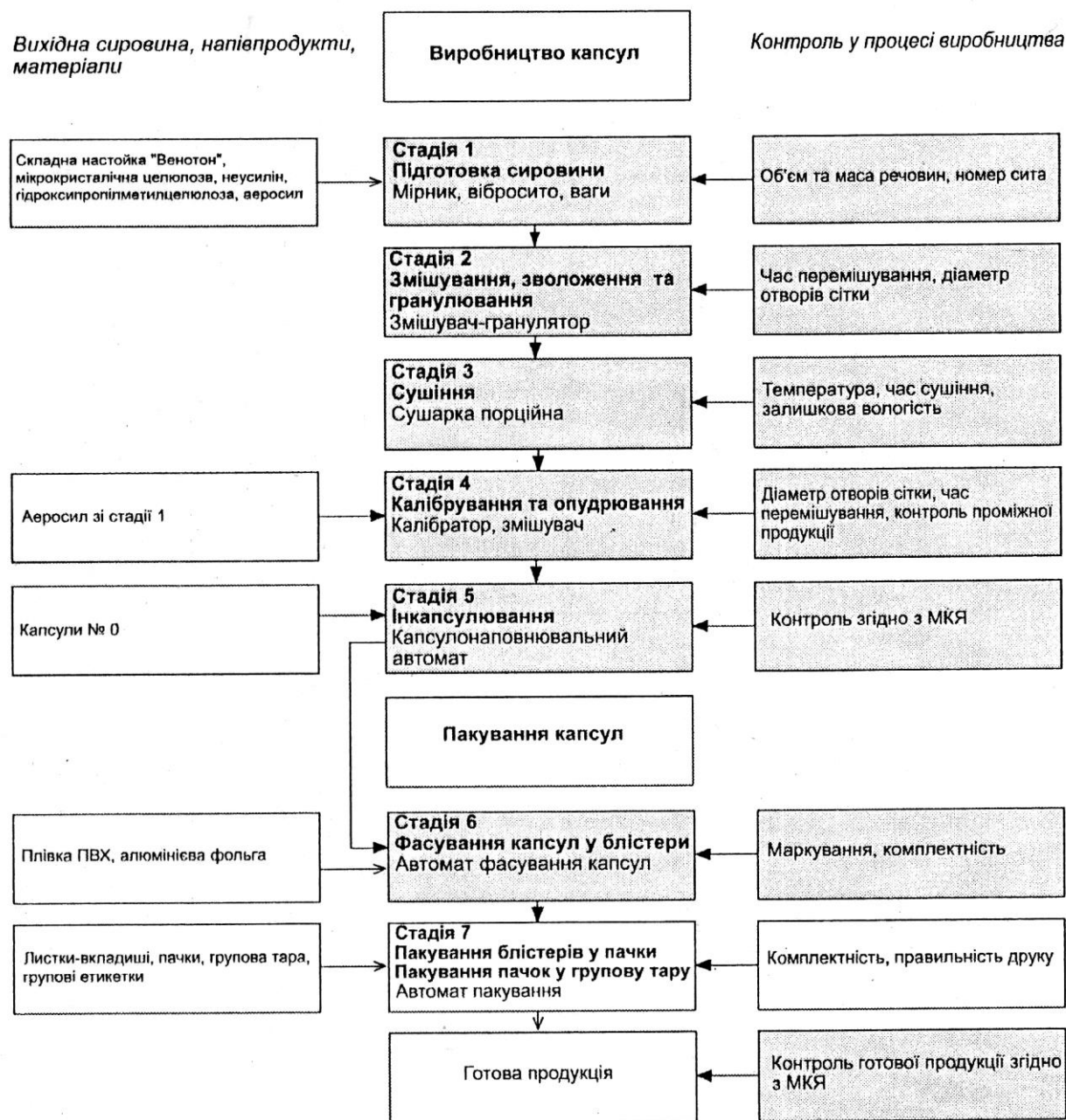


Рис. 2.6. Технологічна схема виробництва капсул «Венотон-капс»

Масу для інкапсулювання виготовляли методом вологої грануляції комплексу допоміжних речовин, зволжених складною настоянкою «Венотон» шляхом продавлювання крізь перфоровану пластину з розміром отворів 1 мм. Настоянку вводили в кількості 100, 200, 300% від кількості допоміжних речовин. У складі додаткових допоміжних речовин було введено магнію алюмосилікат (неусилін) у кількості 10% від вмісту МКЦ. Неусилін є багатофункціональним наповнювачем, який широко використовується при вологій грануляції як зв'язуючий агент, дезінтегрант, для покращання плинності порошків. Крім того, для забезпечення необхідних механічних властивостей гранул до їх складу обґрунтовано введення гідроксипропілметилцелюлози у кількості 13%. Аеросил у складі капсул було використано як речовину, що поліпшує технологічні властивості маси для інкапсулювання. На підставі

проведених досліджень розроблено склад і технологію капсул «Венотон-капс», технологічна схема якої наведена на рис. 2.6:

|                                                           |       |
|-----------------------------------------------------------|-------|
| Складна настойка «Венотон» в перерахунку на суху речовину | 3,0%  |
| МКЦ                                                       | 73,0% |
| ГПМЦ                                                      | 13,0% |
| Неусилін                                                  | 10,5% |
| Аеросил                                                   | 0,5%  |

### **Завдання до лабораторної роботи**

1. Дослідити вплив води, етанолу 40%, 90%, крохмального клейстеру 3%, 5%, 7%, розчину метилцелюлози 1%, 3%, 5% на змочування суміші екстрактів глоду та кропиви собачої (а), тіотриазоліну (б).

Для виконання завдання сформуєте шар порошку (5-10 мм), нанесіть на поверхню 1 краплю зволожувача; сфотографуйте зразок одразу, через 15 с, 10 хв. Зробіть висновок про ступень змочування зразків кожним видом зволожувача, використовуючи теоретичний матеріал і результати зміни косинуса кута змочування.

2. Визначте кристалографічні характеристики екстрактів глоду та кропиви собачої, тіатриазоліну. Для виконання завдання нанесіть визначну кількість порошку на предметне скло. Визначте кількість частинок у полі зору та їх геометричні розміри. Розрахуйте середнє значення фактору форми, використовуючи формулу:

$$F = \frac{D}{Ш},$$

де: Ш – ширина, мкм;

Д – довжина, мкм.

Форму частинок встановлюють по відношенню середньої довжини частинок до середньої ширини. При цьому методи частки умовно поділяються на три основні види: видовжені – відношення довжини до ширини – більш ніж 3 : 1; пластинчасті – довжина перевищує ширину і товщину, але не більше ніж в 3 рази; рівноосні – мають кулясту, багатогранну форму близько до ізодіаметричної.

Зробіть висновок про можливість застосування методу грануляції, якщо відомо, що тільки речовини, що належать до ізодіаметричної форми, пресуються в таблетки безпосередньо, тобто прямим пресуванням, без грануляції і допоміжних речовин.

3. Отримайте зразки гранул суміші екстрактів глоду та кропиви собачої (а) та зі складною настоякою (б) за наступними прописами.

#### **Склад однієї капсули з сухими екстрактами**

|                                                         |        |
|---------------------------------------------------------|--------|
| Екстракт плодів глоду в перерахунку на суху речовину    | 50 мг  |
| Екстракт кропиви собачої в перерахунку на суху речовину | 50 мг  |
| Целюлоза мікрокристалічна                               | 25 мг  |
| Крохмаль картопляний                                    | 245 мг |
| Кальцію стеарат                                         | 5 мг   |
| Маса вмісту капсули                                     | 375 мг |

### Склад капсул з настойкою

|                                                           |        |
|-----------------------------------------------------------|--------|
| Складна настойка «Венотон» в перерахунку на суху речовину | 3,00%  |
| МКЦ                                                       | 73,00% |
| ГПМЦ                                                      | 13,00% |
| Неусилін                                                  | 10,50% |
| Аеросил                                                   | 0,50%  |

Оцініть якість отриманого грануляту та визначте номер капсули для інкапсулювання. Складіть технологічну схему.

### Список літератури

1. Езерский М. Л. Основные характеристики порошкообразных материалов и методы их измерения / М. Л. Езерский. – М., 1989. – 47 с.
2. Державна фармакопея України : в 3-х т. / ДП «Український науково-фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: «Український науково-фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 1. – 1125 с.
3. Багирова В. Л. Современный взгляд на лекарственную форму / В. Л. Багирова, Н. Б. Демина, Н. А. Кулиниченко // Фармация. – 2002. – № 2. – С. 24-26.
4. Куценко С. А. Розробка підходів з вибору складу препарату на основі лікарської рослинної сировини для лікування варикозної хвороби вен / С. А. Куценко, О. А. Рубан, І. В. Ковалевська // Фітотерапія. Часопис. – 2011. – № 2. – С. 88-91.
5. Оптимизация состава массы для инкапсуляции капсул «Венотон» / С. А. Куценко, О. В. Кутовая, И. В. Ковалевская, Е. А. Рубан // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10 (13). – С. 2835-2890.
6. A methodology for the optimization of wet granulation in a model planetary mixer / A. Faure, I. M. Grimsey, R. C. Rowe et al. // Pharm Dev Tech. – 1998. – Vol. 3, № 3. – P. 413-422.
7. Данькевич О. С. Розробка складу, технології та дослідження капсульованої лікарської форми з препаратом прополісу: автореф. дис. ... канд. фармацевц. н. : спец. 15.00.01 – Технологія ліків та промислова фармація / О. С. Данькевич. – Х., 1999. – 19 с.
8. Куценко С. А. Наукове обґрунтування складу та технології препаратів для комплексної терапії варикозної хвороби вен : дис. ... д-ра фармацевц. н. : спец. 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація / С. А. Куценко. – Х., 2015. – 343 с.

## **Тема 3: ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОК**

**Мета:** Теоретичне та експериментальне обґрунтування наукових підходів до фармацевтичної розробки складів і технології лікарських препаратів у формі таблеток

### ***Вихідний (початковий) рівень***

1. Фармако-технологічні властивості порошків, методи їх визначення відповідно до вимог ДФУ.
2. Групи допоміжних речовин, які використовуються у виробництві таблеток.
3. Методи отримання таблеток, їх переваги та недоліки.
4. Види покриттів і способи їх нанесення.
5. Контроль якості таблеток відповідно до вимог ДФУ.

### ***Інформаційний матеріал***

Створення і доведення до споживача нового ефективного ЛП завжди було і остається найважливішим завданням фармацевтичної технології. Але вирішення цього важливого завдання з кожним роком утруднюється у зв'язку з підвищенням вимог до такої розробки. Реальним для створення нового ЛП є цілеспрямовані зусилля фахівців різного профілю (технологів, хіміків, фармакологів та ін.), що працюють за єдиним алгоритмом, який підпорядкований загальній методології досліджень.

Усе це у повній мірі відноситься до такої традиційної лікарської форми як таблетки, виробництво яких на даний час складає 70-80% загального об'єму ЛП.

Не зважаючи на досить відпрацьовані і перевірені часом у процесі широкомасштабного виробництва підходи до створення ЛП у формі таблеток, дослідження у напрямку удосконалення їх складу і технології постійно тривають. В значній мірі це пов'язано з модернізацією технологічного обладнання, а також виведенням на фармацевтичний ринок нових допоміжних речовин, застосування яких створює нові можливості для створення готового продукту із заданими властивостями.

Пропонується для ознайомлення два різних за підходами алгоритми створення ЛП у формі таблеток, які були реалізовані у технологічному дослідженні, як важливої складової фармацевтичної розробки даних ЛП. У першому прикладі ми маємо типовий варіант відтворення генеричного ЛП із застосуванням відомого АФІ – орнідазолу, а у другому – створення інноваційного ЛП шляхом комбінації відомого і широкоживаного АФІ – кислота ацетилсаліцилова з вітчизняною оригінальною субстанцією – тіотриазоліном. Дані приклади демонструють різні за об'ємом і глибиною дослідження, які привели до реалізації поставленої мети.

З урахуванням загальних принципів і методологічних підходів, які викладені у вступній частині даного посібника, і які стосуються майже до всіх лікарських форм, наводимо методологію створення ЛП у формі таблеток.

Розроблена методологія базується на послідовному проведенні інформаційних, фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних, біофармацевтичних і фармакологічних досліджень, які забезпечили відповідність запропонованих ЛПІ сучасним вимогам.

Методологія, блок-схема якої представлена на рис. 3.1., включає чотири блоки досліджень, кожен з яких завершується одержанням проміжного результату, який є підставою для вирішення завдань наступних етапів.

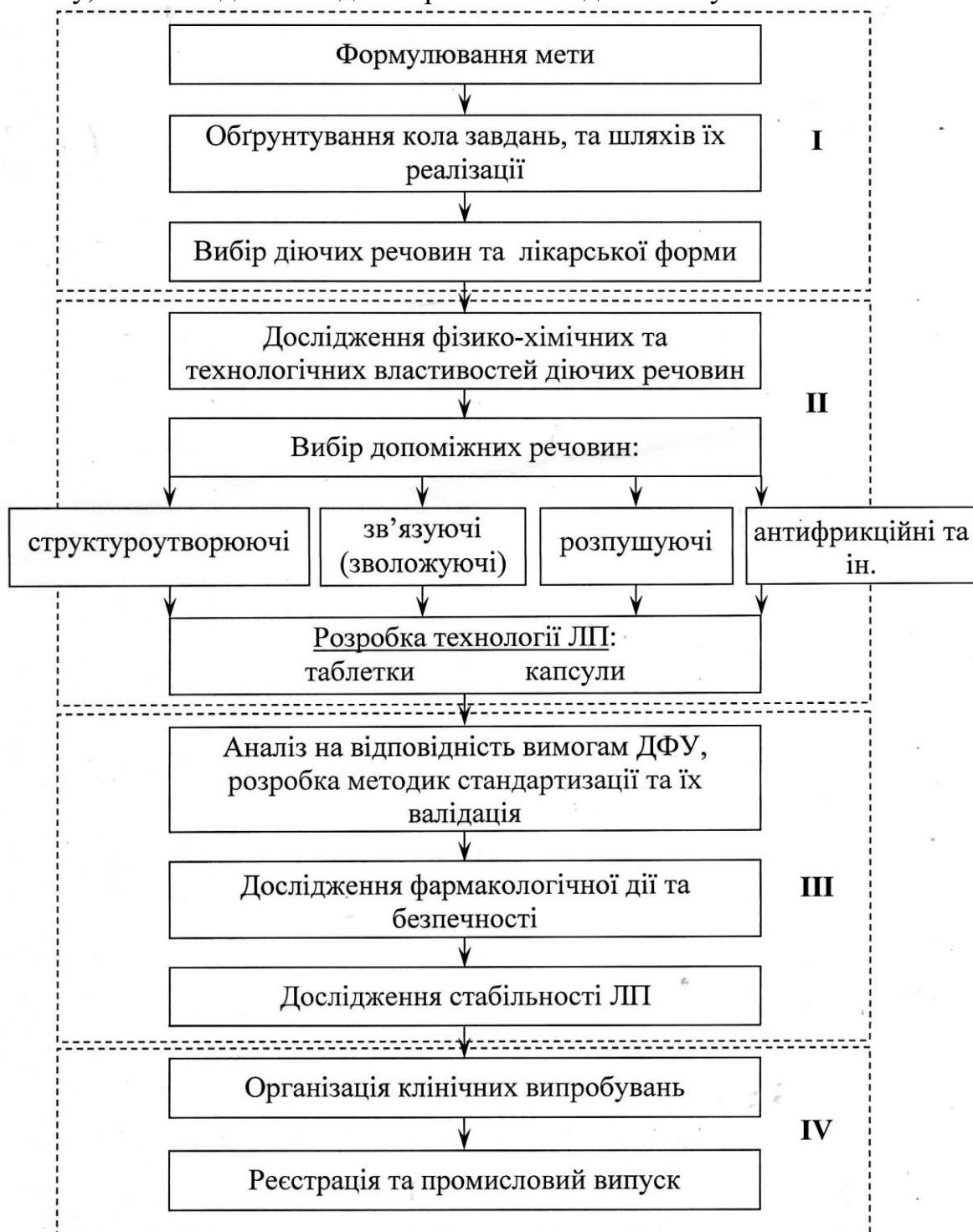


Рис. 3.1. Методологічні підходи до розробки ЛПІ у формі таблеток (блок-схема): I – IV – етапи



Перший блок включає аналіз літературних джерел та інших інформаційних матеріалів стосовно дослідження сучасного стану лікування найбільш поширених захворювань та вивчення фармацевтичного ринку за аналогами ЛП, які плануються до розроблення, що в свою чергу стане підґрунтям для остаточного формулювання мети та завдань дослідження, обґрунтованому вибору діючих речовин і лікарських форм.

Заключною стадією першого етапу є вибір лікарських форм. Враховуючи необхідність системного впливу на організм хворого та добру біодоступність базових діючих речовин при пероральному застосуванні раціональними лікарськими формами є таблетки (капсули), які забезпечують оптимальний з позиції фармакокінетики терапевтичний ефект, точність дозування, зручність застосування і зберігання.

При вирішенні завдань даного етапу передбачається застосування методів теоретичного дослідження, а саме історичних, логічних, системних.

Другий блок досліджень включає вивчення фізичних, фізико-хімічних та технологічних властивостей діючих речовин (та їх комбінацій), обґрунтування складу та технології створюваних ЛП. При цьому, в залежності від властивостей вихідних речовин, для їх корекції здійснюється вибір допоміжних речовин та їх співвідношення, обґрунтовується технологія виготовлення ЛП.

Вагомість досліджень даного етапу полягає у його експериментальному вирішенні. При втіленні завдань з вибору допоміжних речовин, враховуючи їх велику кількість, для скорочення об'єму досліджень використовуються також методи математичного планування експерименту.

Результатом досліджень даного етапу є дослідні зразки ЛП, виготовлені за розробленою на II етапі технологією, які за всіма ознаками мають відповідати вимогам ДФУ.

На III етапі передбачається застосування експериментальних досліджень, які спрямовані на визначення основних показників якості розроблюваного ЛП, дослідженні їх специфічної фармакологічної дії, безпечності та стабільності при тривалому зберіганні.

Результатом даного етапу є нормативна документація на створений ЛП, яка складається у відповідності з існуючими вимогами.

І нарешті, на заключному (четвертому) етапі передбачається, разом з підприємством-виробником, проведення комплексу організаційних заходів з представлення досьє на розробку в уповноважений державний заклад (орган), одержання дозволу і організацію проведення клінічних випробувань, його реєстрацію та промисловий випуск.

Алгоритм розробки складу та технології таблеток з різними методичними підходами показано на прикладах.

**Приклад 1.** Розроблення складу і технології таблеток з орнідазолом для лікування протозойно-бактеріальних інфекцій

Технологічні параметри порошків обумовлені головним чином їх дисперсністю та формою кристалів, тому на першому етапі досліджень було проведено оцінку розмірів і форми кристалів орнідазолу. За результатами

кристалографічних досліджень (рис. 3.2.) встановлено, що досліджувана субстанція орнідазолу являє собою дрібнодисперсний порошок з кристалами ізодіаметричної форми у вигляді сфер, призм і їх уламків. Основна фракція має розмір від 30 мкм до 70 мкм.

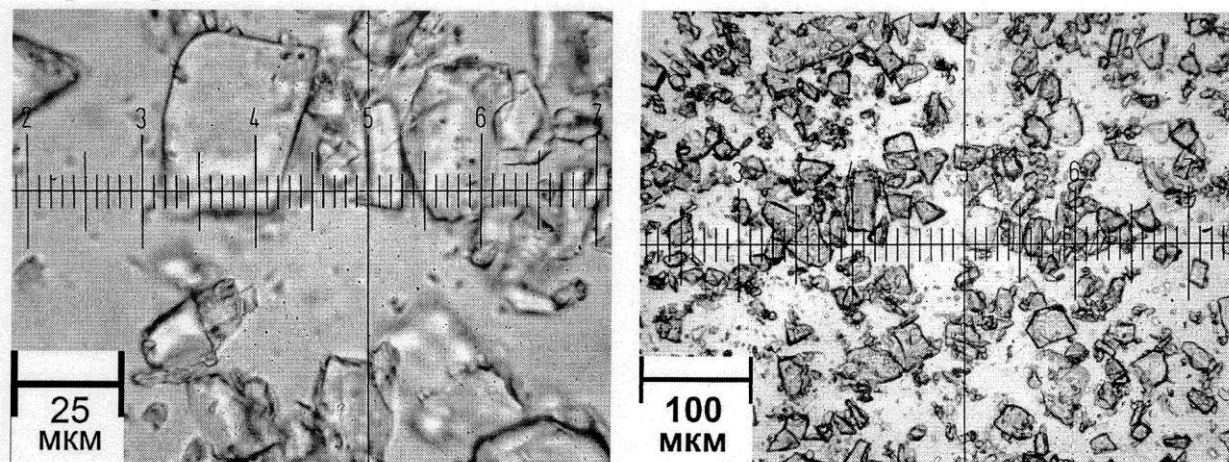


Рис. 3.2. Мікрофотографії субстанції орнідазолу при збільшенні у 600 (зліва) та 150 (справа) разів

Результати досліджень фізико-хімічних і технологічних властивостей субстанції орнідазолу наведені в табл. 3.1, з якої видно, що порошок субстанції орнідазолу має низьке значення плинності, яке підтверджується високим значенням кута природного укосу і, відповідно, дрібно дисперсністю та неправильною формою часток порошка. Різниця в значеннях насипної густини та густини після усадки вказує на здатність порошку до грудкування з утворенням досить стійких до руйнації систем. Показники Hausner Index та Carr Index також свідчать про незадовільне значення плинності.

Таблиця 3.1

**Фармако-технологічні властивості порошку субстанції орнідазолу**

| Параметри            | Одиниці вимірювання | Значення   |
|----------------------|---------------------|------------|
| Насипна густина      | г/мл                | 0,56±0,01  |
| Густина після усадки | г/мл                | 0,83±0,01  |
| Плинність            | с / 100 г зразка    | 57,10±1,50 |
| Кут природного укосу | град                | 62±1,0     |
| Пресуємість          | Н                   | 60,0±1,0   |
| Carr Index           | %                   | 32,50±0,01 |
| Hausner Index        | —                   | 1,48±0,01  |

Примітка. n = 5, P = 95%.

Результати кристалографічних і фармако-технологічних досліджень порошку субстанції орнідазолу та проведені випробування їх корекції за допомогою допоміжних речовин показали, що для одержання таблеток на її основі необхідно застосування методу вологої грануляції.

При обґрунтуванні зволожувача, фізико-хімічні властивості якого зумовлюють взаємодію усіх складових таблетованої маси і використання якого дозволяє одержати систему з регульованими фармако-технологічними показниками, була використана така характеристика зволожених порошкоподібних мас, як «максимальна пластична міцність». В результаті дослідження даного показника конусним методом у різних складах таблетних мас обґрунтовано використання при одержанні гранул орнідазолу «помірно зв'язувальної системи» – 5% розчину пласдону S-630, який з мінімальною для усіх використаних зволожувачів вологістю (19%) забезпечував максимальну (ефективну) пластичну міцність маси для гранулювання. Крім того, застосування цього зволожувача додатково до необхідних фармако-технологічних показників надає таблетованій масі з орнідазолом пластичності та підвищує її розчинність.

При виборі наповнювача були виготовлені таблетовані маси та модельні таблетки орнідазолу з різними допоміжними речовинами (лактоза 200, МКЦ 101, маніт, фосфат кальцію двоводневий та ін.). В результаті проведених досліджень встановлено, що модельні таблетки орнідазолу з МКЦ 101, у порівнянні з іншими наповнювачами – манітом, лактозою та кальцію фосфатом двоводневим найбільш повно відповідали необхідним вимогам, за виключенням такого показника, як час розпадання (16-17 хв). Його корекція була здійснена шляхом підбору відповідного розпушувача.

Враховуючи дані Є.Є. Борзунова, як розпушувачі були досліджені бінарні системи допоміжних речовин розпушуючої дії – комбінації крохмалю картопляного з натрію кроскармелозою, натрію крохмальгліколятом та кросповідомом. Ці бінарні системи вводилися до складу таблетованих мас на стадії опудрювання. Для запобігання можливого підплавдлення таблетованої маси, зменшення адгезії з прес-інструментом та зусилля виштовхування, до їх складу додавали ковзні речовини – тальк і аеросил. В якості змащувальної речовини обрано магнію стеарат.

Проведені дослідження показників якості отриманих таблеток-ядер (зовнішній вигляд, розпадання, стійкість до роздавлювання, стиранність) дозволили обрати в якості розпушувача комбінацію крохмалю картопляного з натрію крохмальгліколятом. Отримані таблетки-ядра за зовнішнім виглядом були однорідними, білого кольору, час розпадання складав 5-6 хв, стійкість до роздавлювання 120 Н, стиранність була задовільна і мала значення 0,7%.

З метою раціонального вибору співвідношення допоміжних речовин таблетованих мас використовували метод математичного планування експерименту.

У результаті проведених досліджень визначено кількісний вміст допоміжних речовин таблетованої маси з орнідазолом (табл. 3.2).

Для оцінки якості отриманих таблеток-ядер з орнідазолом були проведені дослідження, результати яких наведені в табл. 3.3.

Таблиця 3.2

**Кількісний вміст допоміжних речовин таблетованої маси з орнідазолом**

| <b>Діючі та допоміжні речовини</b> | <b>г</b>      | <b>%</b>   |
|------------------------------------|---------------|------------|
| Орнідазол                          | 0,5000        | 83,33      |
| МКЦ 100                            | 0,0400        | 6,67       |
| Пласдон S-630                      | 0,0100        | 1,67       |
| Натрію крохмальгліколят            | 0,0300        | 5,00       |
| Крохмаль картопляний               | 0,0028        | 0,46       |
| Магнію стеарат                     | 0,0060        | 1,00       |
| Аеросил                            | 0,0012        | 0,20       |
| Тальк                              | 0,0100        | 1,67       |
| <b>Всього</b>                      | <b>0,6000</b> | <b>100</b> |

Таблиця 3.3

**Показники якості таблеток-ядер з орнідазолом**

| <b>№ з/п</b> | <b>Назва показника</b>      | <b>Вимоги ДФУ</b>                                     | <b>Результати досліджень</b>                          | <b>Методи контролю</b> |
|--------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------|
| 1            | Зовнішній вигляд            | Таблетки-ядра круглої форми, однорідні білого кольору | Таблетки-ядра круглої форми, однорідні білого кольору | Візуальний             |
| 2            | Геометричні розміри         | Діаметр $12,0 \pm 0,3$ мм, висота $5,8 \pm 0,5$ мм    | Діаметр $12,0 \pm 0,3$ мм, висота $5,8 \pm 0,5$ мм    | Інструментальний       |
| 3            | Середня маса                | Від 0,570 г до 0,630 г                                | $0,623 \pm 0,001$                                     | Фізичний               |
| 4            | Розпадання                  | Не більше 15 хв                                       | $7 \pm 1$ хв                                          | Фармако-технологічний  |
| 5            | Розчинність                 | Від 75% до 115%                                       | $97 \pm 1\%$                                          | Спектрофотометричний   |
| 6            | Стиранність                 | Не більше 1%                                          | $0,7 \pm 0,1\%$                                       | Фармако-технологічний  |
| 7            | Стійкість до роздавлювання  | Від 50 Н                                              | $110 \pm 10$ Н                                        | Фармако-технологічний  |
| 8            | Кількісний вміст орнідазолу | Від 0,475 г до 0,525 г                                | $0,512 \pm 0,001$                                     | Спектрофотометричний   |

Примітка: n = 5, P = 95%

Як видно з табл. 3.3, показники якості таблеток ядер з орнідазолом розробленого складу мають задовільні значення відповідно до вимог ДФУ.

Субстанція орнідазолу є світлочутливою лікарською речовиною, тому для забезпечення необхідної стабільності таблеток обґрунтовано нанесення на таблетки-ядра захисної оболонки.

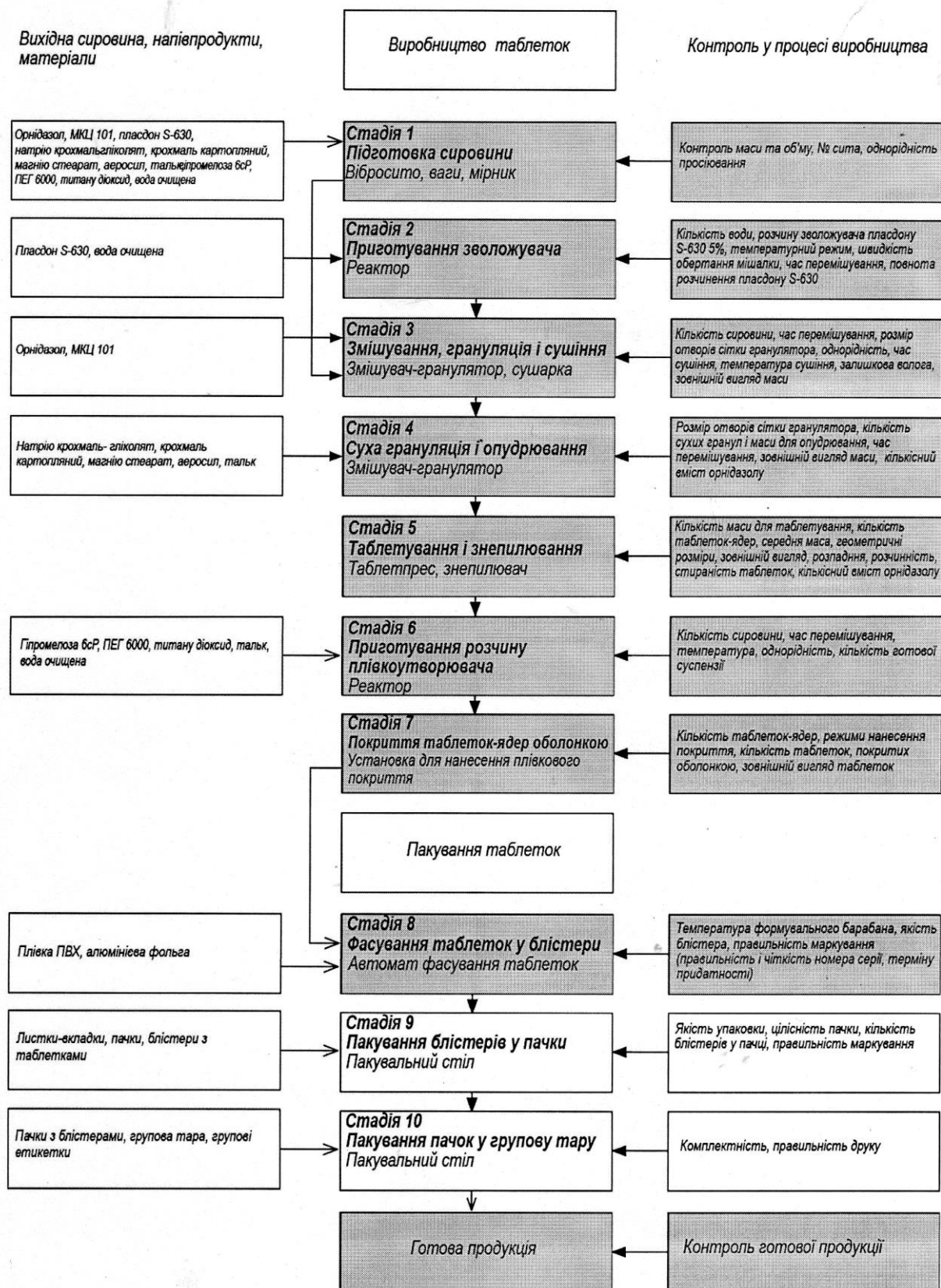


Рис. 3.3. Технологічна схема виробництва таблеток «Мерадазол»

Покриття таблеток оболонками має різностороннє захисне й фізіологічне значення: покращується зовнішній вигляд, маскуються неприємні органолептичні властивості, забезпечується захист від чинників зовнішнього се-

редовища та підвищується стабільність діючих речовин у процесі зберігання таблеток. В останні роки значного розвитку набула технологія одержання таблеток з полімерними плівковими покриттями, що розчинні у воді. Тенденція використання водорозчинних покриттів в промислових умовах обумовлена їх безпечністю, нешкідливістю та доступністю.

На основі проведених досліджень розроблена технологічна схема виготовлення таблеток «Мерадазол», покритих оболонкою, в якій наведено використання діючих та допоміжних речовин на кожній стадії та наочно представлено контрольовані параметри в процесі виробництва (рис. 3.3.).

**Приклад 2.** *Розробка складу та технології таблеток кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотриазоліном (з використанням методу математичного планування експерименту)*

#### **Обґрунтування вибору комбінованого складу АФІ**

Дана інноваційна розробка здійснена спільними зусиллями технологів та фармакологів науково-дослідних і навчальних закладів України на базі використання вітчизняної субстанції тіотриазоліну, яка володіє цілою низкою фармакологічних активностей: гепатозахисною, ранозагоюючою, протівірусною, антиоксидантною, мембраностабілізуючою, протиішемічною, антиаритмічною та імуномодуючою. Практичні лікарі включають його у схеми лікування різних захворювань як кардіопротекторний та гепатопротекторний засіб, оскільки він проявляє нормалізуючий вплив на обмін речовин.

При поєднанні кислоти ацетилсаліцилової і тіотриазоліну прогнозується зменшення ульцирогенної дії кислоти ацетилсаліцилової та потенціювання її антитромботичних властивостей в поєднанні з комплексом дій, які притаманні тіотриазоліну.

Пропонована комбінація кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном володітиме вираженими антиоксидантними, антиагрегатними, фібринолітичними і ангіопротекторними властивостями і може знайти застосування в терапії ендотеліальної дисфункції у хворих ішемічною хворобою серця, які мають протипоказання до призначення кислоти ацетилсаліцилової, з метою попередження тромбоутворення, для профілактики мозкових інсультів та інфаркту міокарду.

Квантомеханічні розрахунки комплексу кислота ацетилсаліцилова – тіотриазолін проведені ДП Завод хімічних реактивів НТК «Інститут монокристалів» НАН України довели, що тіотриазолін та кислота ацетилсаліцилова хімічно не взаємодіють між собою, тому можна їх комбінувати в одній формі без додаткових умов.

Дослідження проведені на кафедрі фармакології Дніпропетровської державної медичної академії під керівництвом проф. В.Й. Мамчура показали, що комбіноване застосування тіотриазоліну (2,5 мг/кг) з кислотою ацетилсаліциловою (10 мг/кг) в співвідношенні 1 : 4 призводить до посилення антиагрегатної дії останньої та більш вираженого зменшення показників агрегації тромбоцитів у щурів.

*Методи дослідження*

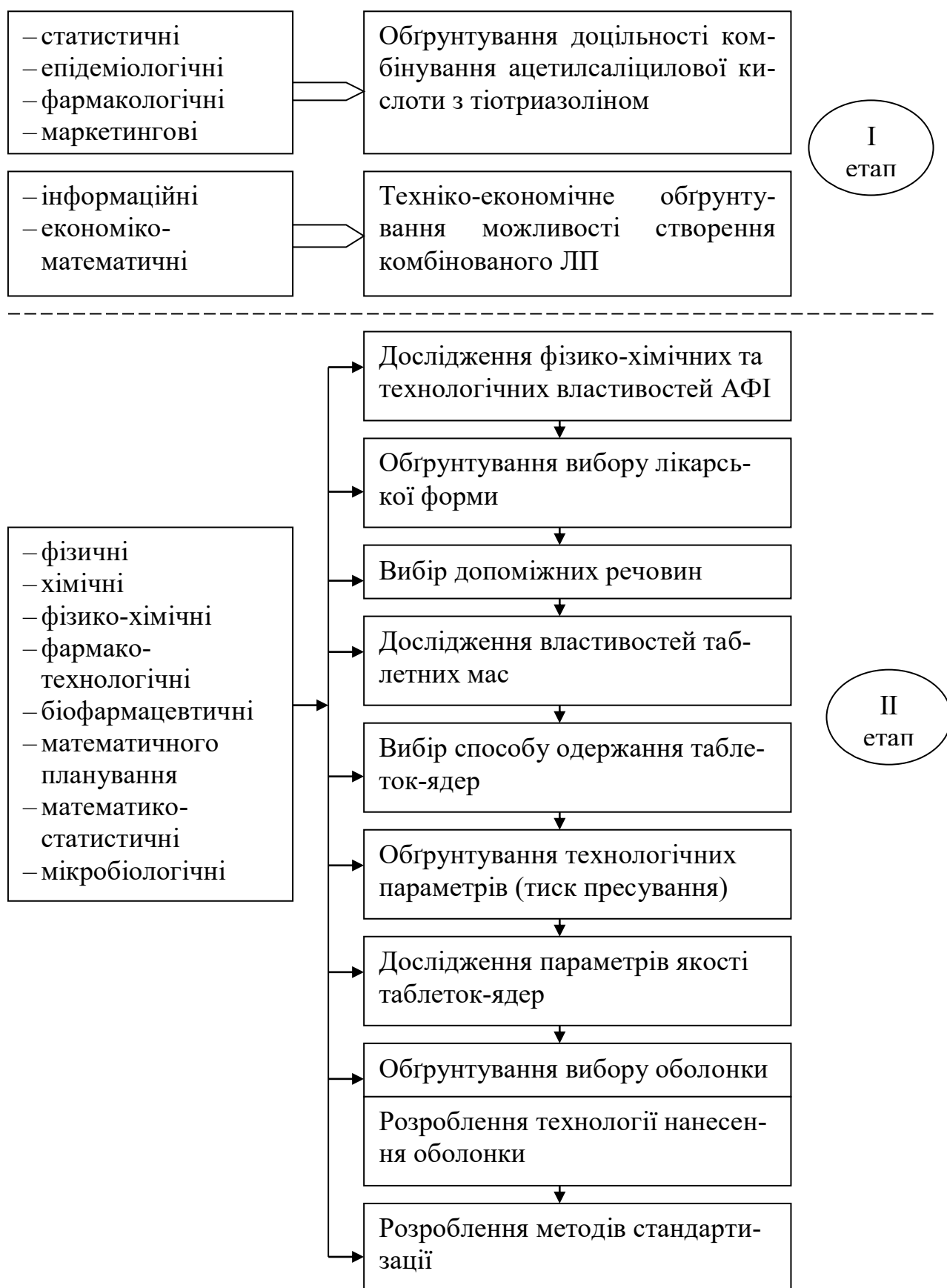


Рис. 3.4. Методологія та алгоритм розроблення складу і технології таблеток ацетилсаліцилової кислоти з тіотриазоліном

Таким чином, комбіноване застосування кислоти ацетилсаліцилової в дозі 10мг/кг та тіотриазоліну в дозі 2,5 мг/кг має суттєві переваги над ацетилсаліциловою кислотою при самостійному використанні. Тіотриазолін посилює антиагрегатну дію кислоти ацетилсаліцилової, що дозволяє зменшити її терапевтичну дозу і, відповідно, ризик розвитку небажаних ефектів.

Біологічним методом вивчалось оптимальне співвідношення кислоти ацетилсаліцилової і тіотриазоліну. Встановлено, що при одночасному прийомі кислоти ацетилсаліцилової в дозі 0,1 г і 0,025 г тіотриазоліну реологічні властивості крові посилюються, а також у 6 разів зменшується подразнююча дія кислоти ацетилсаліцилової на слизову оболонку шлунку.

Дані результати були покладені в основу концепції створення кишково-розчинних таблеток комбінованого складу, алгоритм розробки якого представлено на рис. 3.4.

### ***Вивчення впливу допоміжних речовин на властивості таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном***

Для розробки складу таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном враховували вплив різних за функціональним призначенням допоміжних речовин на основні фізико-технологічних властивостей таблеток. Було вибрано речовини з кристалічною структурою, які забезпечують кращі результати дослідження таблеток. Їх умовно згрупували відповідно до призначення (табл. 3.4).

До складу таблеток-ядер включили кислоту ацетилсаліцилову в розрахунку 0,1 на 1 таблетку, тіотриазолін – 0,025 г. За допомогою п'ятифакторного плану на основі латинського куба другого порядку (табл. 3.5) складали пропис таблеток-ядер в розрахунку на одну таблетку: кислоти ацетилсаліцилової – 0,1 г; тіотриазоліну – 0,025 г; речовини групи А – 0,0025 г; В – 0,0025 г; С – 0,010 г; D – 0,07 г; E – 0,04 г.

Для дослідження одержували таблетки масою 0,25 г і діаметром 9 мм з двояковипуклою поверхнею. Технологію здійснювали за всіма правилами змішування без додаткового подрібнення.

Кожну серію таблеток-ядер досліджували два рази по всіх показниках згідно фармакопейних вимог. Результати випробувань наведені в таблиці 3.6.

Усі серії дослідів пресувались добре, таблетки не прилипали до пуансонів пресінструменту, тому при оцінці процесу таблетування вони отримали 5 балів.

При оцінці зовнішнього вигляду таблеток отримані таблетки-ядра кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном усі 27 серій було оцінено на 5 балів.

Інші одержані результати досліджень таблеток-ядер піддавали дисперсійному аналізу.



Таблиця 3.4

Допоміжні речовини, що вивчалися при створенні таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном

| Фактор                                                                     | Рівень фактора                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| А - змащувальні речовини                                                   | a <sub>1</sub> – кальцій стеарат<br>a <sub>2</sub> – магній стеарат<br>a <sub>3</sub> – кислота стеаринова                                                                                                                                                                                      |
| В- ковзні                                                                  | b <sub>1</sub> – аеросил<br>b <sub>2</sub> – тальк<br>b <sub>3</sub> – крохмаль кукурудзяний                                                                                                                                                                                                    |
| С - розпушувачі                                                            | c <sub>1</sub> - крохмаль картопляний<br>c <sub>2</sub> – натрій кроскармелоза<br>c <sub>3</sub> - ПВП                                                                                                                                                                                          |
| Д – порошкоподібні допоміжні речовини на основі мікрокристалічної целюлози | d <sub>1</sub> – МКЦ 102<br>d <sub>2</sub> – МКЦ 12<br>d <sub>3</sub> – МКЦ 112<br>d <sub>4</sub> – МКЦ 132<br>d <sub>5</sub> – МКЦ 301<br>d <sub>6</sub> – МКЦ 250<br>d <sub>7</sub> - МКЦ 500<br>d <sub>8</sub> – Prosoiv SMCC 90<br>d <sub>9</sub> - МКЦ 200                                 |
| Е - порошкоподібні допоміжні речовини на основі цукрів                     | e <sub>1</sub> - таблетоза 80<br>e <sub>2</sub> - супертаб 14 СД<br>e <sub>3</sub> - фарматоза 11<br>e <sub>4</sub> - фарматоза 21<br>e <sub>5</sub> – супертаб 30СД<br>e <sub>6</sub> – фарматоза 22<br>e <sub>7</sub> - Ludipress<br>e <sub>8</sub> - фарматоза 15<br>e <sub>9</sub> - сорбіт |

Результати статистичної обробки даних досліджень насипного об'єму таблетної маси показали статистичну значимість усіх вивчаємих груп допоміжних речовин, оскільки  $F_{\text{експ}} < F_{\text{табл.}}$  при  $p = 0,05$ . Результати дослідження насипного об'єму в найбільшій мірі залежать від природи змащувальної речовини, причому найвищі значення отримували при додаванні кислоти стеаринової, а найнижчі спостерігались при введенні у таблетну масу магнію стеарату. За впливом на насипний об'єм розпушувачі можна проранжувати таким чином: ПВП > натрію кроскармелоза > крохмаль картопляний. Серед ковзних речовин найкраще впливає на показники насипного об'єму аеросил, йому поступається крохмаль кукурудзяний, що має переваги над тальком.

Таблиця 3.5

П'ятифакторний план на основі латинського куба другого порядку та результати досліджень таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном

| серія | A              | B              | C              | D              | E              | y <sub>1</sub> | y <sub>1</sub> ' | y <sub>2</sub> | y <sub>2</sub> ' | y <sub>3</sub> | y <sub>4</sub> | y <sub>5</sub> | y <sub>5</sub> ' | y <sub>6</sub> | y <sub>6</sub> ' | y <sub>7</sub> | y <sub>7</sub> ' | y <sub>8</sub> | y <sub>8</sub> ' | D    | D'   |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|------|------|
| 1     | a <sub>1</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>1</sub> | e <sub>1</sub> | 6              | 5                | 25,2           | 25,0             | 5              | 5              | 2,56           | 2,55             | 54             | 61               | 0,31           | 0,30             | 12             | 25               | 0,43 | 0,41 |
| 2     | a <sub>1</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>5</sub> | e <sub>2</sub> | 5              | 5                | 27,7           | 28,0             | 5              | 5              | 1,79           | 1,80             | 69             | 72               | 0,32           | 0,35             | 14             | 25               | 0,53 | 0,53 |
| 3     | a <sub>1</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>9</sub> | e <sub>3</sub> | 3              | 4                | 8,9            | 9,0              | 5              | 5              | 2,10           | 2,10             | 55             | 66               | 0,27           | 0,25             | 4              | 4                | 0    | 0,49 |
| 4     | a <sub>2</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>2</sub> | e <sub>4</sub> | 5              | 4                | 13,3           | 13,5             | 5              | 5              | 1,69           | 1,70             | 68             | 79               | 0,49           | 0,50             | 27             | 35               | 0,59 | 0,49 |
| 5     | a <sub>2</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>6</sub> | e <sub>5</sub> | 4              | 5                | 8,4            | 8,5              | 5              | 5              | 1,78           | 1,80             | 62             | 65               | 0,34           | 0,35             | 5              | 6                | 0,46 | 0,61 |
| 6     | a <sub>2</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>7</sub> | e <sub>6</sub> | 4              | 4                | 7,6            | 8,0              | 5              | 5              | 2,02           | 2,00             | 53             | 59               | 0,45           | 0,45             | 54             | 65               | 0,20 | 0    |
| 7     | a <sub>3</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>3</sub> | e <sub>7</sub> | 4              | 4                | 13,4           | 13,5             | 5              | 5              | 2,03           | 2,05             | 65             | 67               | 0,17           | 0,15             | 10             | 12               | 0,46 | 0,47 |
| 8     | a <sub>3</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>4</sub> | e <sub>8</sub> | 6              | 5                | 20,4           | 20,5             | 5              | 5              | 1,57           | 1,60             | 84             | 93               | 0,50           | 0,50             | 17             | 20               | 0,73 | 0,75 |
| 9     | a <sub>3</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>8</sub> | e <sub>9</sub> | 7              | 7                | 20,3           | 20,0             | 5              | 5              | 1,95           | 2,00             | 63             | 69               | 0,09           | 0,10             | 8              | 9                | 0,60 | 0,67 |
| 10    | a <sub>1</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>4</sub> | e <sub>9</sub> | 7              | 6                | 24,9           | 25,0             | 5              | 5              | 1,48           | 1,50             | 107            | 109              | 0,86           | 0,85             | 5              | 5                | 0,46 | 0,45 |
| 11    | a <sub>1</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>8</sub> | e <sub>7</sub> | 5              | 5                | 10,1           | 10,0             | 5              | 5              | 1,79           | 1,80             | 88             | 90               | 0,57           | 0,60             | 4              | 5                | 0,71 | 0,71 |
| 12    | a <sub>1</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>3</sub> | e <sub>8</sub> | 6              | 5                | 13,0           | 13,0             | 5              | 5              | 2,78           | 2,80             | 83             | 88               | 0,31           | 0,30             | 13             | 50               | 0,71 | 0,48 |
| 13    | a <sub>2</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>5</sub> | e <sub>3</sub> | 5              | 6                | 39,9           | 40,0             | 5              | 5              | 1,85           | 1,90             | 73             | 77               | 0,93           | 0,90             | 15             | 20               | 0,15 | 0    |
| 14    | a <sub>2</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>9</sub> | e <sub>1</sub> | 4              | 4                | 8,5            | 9,0              | 5              | 5              | 2,37           | 2,40             | 45             | 49               | 0,54           | 0,55             | 4              | 5                | 0,00 | 0,29 |
| 15    | a <sub>2</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>1</sub> | e <sub>2</sub> | 5              | 4                | 13,0           | 13,0             | 5              | 5              | 2,93           | 2,95             | 63             | 64               | 0,55           | 0,55             | 5              | 12               | 0,46 | 0,36 |
| 16    | a <sub>3</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>6</sub> | e <sub>6</sub> | 6              | 6                | 11,6           | 11,5             | 5              | 5              | 4,76           | 4,75             | 112            | 141              | 0,30           | 0,30             | 15             | 17               | 0    | 0    |
| 17    | a <sub>3</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>7</sub> | e <sub>4</sub> | 3              | 4                | 8,8            | 9,0              | 5              | 5              | 4,82           | 4,80             | 105            | 107              | 0,21           | 0,20             | 16             | 20               | 0    | 0    |
| 18    | a <sub>3</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>2</sub> | e <sub>5</sub> | 6              | 5                | 9,5            | 10,0             | 5              | 5              | 3,35           | 3,40             | 97             | 98               | 0,22           | 0,25             | 8              | 10               | 0,66 | 0,61 |
| 19    | a <sub>1</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>7</sub> | e <sub>5</sub> | 4              | 4                | 12,5           | 13,0             | 5              | 5              | 2,12           | 2,10             | 103            | 102              | 0,11           | 0,10             | 42             | 45               | 0,53 | 0,51 |
| 20    | a <sub>1</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>2</sub> | e <sub>6</sub> | 6              | 5                | 15,2           | 15,0             | 5              | 5              | 1,31           | 1,30             | 93             | 97               | 0,20           | 0,20             | 35             | 40               | 0,82 | 0,71 |
| 21    | a <sub>1</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>6</sub> | e <sub>4</sub> | 5              | 6                | 16,6           | 16,5             | 5              | 5              | 2,67           | 2,70             | 107            | 109              | 0,27           | 0,25             | 59             | 60               | 0,36 | 0    |
| 22    | a <sub>2</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>8</sub> | e <sub>8</sub> | 5              | 6                | 13,9           | 14,0             | 5              | 5              | 2,07           | 2,05             | 117            | 123              | 0,59           | 0,60             | 34             | 35               | 0,66 | 0,68 |
| 23    | a <sub>2</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>3</sub> | e <sub>9</sub> | 6              | 5                | 15,3           | 15,5             | 5              | 5              | 2,63           | 2,65             | 83             | 81               | 0,21           | 0,20             | 15             | 16               | 0,73 | 0,68 |
| 24    | a <sub>2</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>4</sub> | e <sub>7</sub> | 6              | 5                | 11,5           | 12,0             | 5              | 5              | 2,35           | 2,40             | 78             | 80               | 0,28           | 0,30             | 21             | 22               | 0,72 | 0,69 |
| 25    | a <sub>3</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>9</sub> | e <sub>2</sub> | 5              | 6                | 13,0           | 13,0             | 5              | 5              | 1,87           | 1,85             | 129            | 139              | 0,16           | 0,15             | 19             | 20               | 0,88 | 0,92 |
| 26    | a <sub>3</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>1</sub> | e <sub>3</sub> | 6              | 5                | 22,7           | 22,5             | 5              | 5              | 1,09           | 1,10             | 105            | 110              | 0,11           | 0,10             | 20             | 21               | 0,86 | 0,83 |
| 27    | a <sub>3</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>5</sub> | e <sub>1</sub> | 5              | 6                | 32,5           | 33,0             | 5              | 5              | 2,31           | 2,30             | 125            | 138              | 0,08           | 0,10             | 8              | 9                | 0,62 | 0,64 |

Примітки: 1. - y<sub>1</sub> - насипний об'єм, мл; 2. - y<sub>2</sub> - плинність, 100 г/с; 3. - y<sub>3</sub> - пресування, бали; 4. - y<sub>4</sub> - зовнішній вигляд, бали; 5. - y<sub>5</sub> - однорідність дозування, %; 6. - y<sub>6</sub> - стійкість до роздавлювання, Н; 7. - y<sub>7</sub> - стираність, %; 8. - y<sub>8</sub> - розпадання, хв; 9. - D - корінь 6 степеня добутку безрозмірних значень.

Таблиця 3.6

Дисперсний аналіз експериментальних даних таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном на основі латинського кубу другого порядку

| Джерело дисперсії                | Число ступенів свободи | Суми квадратів | Середні квадрати | $F_{\text{експ.}}$ | $F_{0,05}$ | Гіпотеза $H_0$    |
|----------------------------------|------------------------|----------------|------------------|--------------------|------------|-------------------|
| 1                                | 2                      | 3              | 4                | 5                  | 6          | 7                 |
| $y_1$ – насипний об'єм           |                        |                |                  |                    |            |                   |
| Фактор А                         | 2                      | 1122           | 561              | 3131               | 3,362      | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                         | 2                      | 1121           | 560              | 3128               | 3,362      | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                         | 2                      | 1122           | 561              | 3131               | 3,362      | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                         | 8                      | 1140           | 142              | 795                | 2,312      | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор E                         | 8                      | 1134           | 141              | 791                | 2,312      | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                          | 27                     | -4482          | -166             |                    |            |                   |
| Помилка всередині комірки        | 53                     | 9,50           | 0,18             |                    |            |                   |
| Загальна сума                    | 105                    | 1168           |                  |                    |            |                   |
| $y_2$ – плинність                |                        |                |                  |                    |            |                   |
| Фактор А                         | 2                      | 11504          | 5752             | 315923             | 3,362      | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                         | 2                      | 11596          | 5798             | 318456             | 3,362      | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                         | 2                      | 11460          | 5730             | 314720             | 3,362      | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                         | 8                      | 14053          | 1756             | 96483              | 2,312      | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор E                         | 8                      | 12641          | 1580             | 86785              | 2,312      | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                          | 27                     | -46454         | -1720            |                    |            |                   |
| Помилка всередині комірки        | 53                     | 0,97           | 0,02             |                    |            |                   |
| Загальна сума                    | 105                    | 14803          |                  |                    |            |                   |
| $y_5$ – однорідність дозування   |                        |                |                  |                    |            |                   |
| Фактор А                         | 2                      | 337687         | 168843           | 10 303             | 3,362      | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                         | 2                      | 331861         | 165930           | 10 125             | 3,362      | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                         | 2                      | 344155         | 172077           | 10 501             | 3,362      | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                         | 8                      | 332743         | 41592            | 2 538              | 2,312      | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор E                         | 8                      | 332450         | 41556            | 2 535              | 2,312      | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                          | 27                     | -1317531       | -48797           |                    |            |                   |
| Помилка всередині комірки        | 53                     | 868,50         | 16,39            |                    |            |                   |
| Загальна сума                    | 105                    | 362235         |                  |                    |            |                   |
| $y_6$ – стійкість до роздавлення |                        |                |                  |                    |            |                   |
| Фактор А                         | 2                      | 232            | 116              | 688 442            | 3,362      | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                         | 2                      | 230            | 115              | 682 506            | 3,362      | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                         | 2                      | 239            | 120              | 708 654            | 3,362      | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                         | 8                      | 239            | 30               | 176 912            | 2,312      | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор E                         | 8                      | 237            | 30               | 175 422            | 2,312      | $\rho_p \neq 0$   |

| 1                           | 2   | 3      | 4       | 5      | 6     | 7                 |
|-----------------------------|-----|--------|---------|--------|-------|-------------------|
| Залишок                     | 27  | -909   | -34     |        |       |                   |
| Помилка всередині комірки   | 53  | 0,009  | 0,0002  |        |       |                   |
| Загальна сума               | 105 | 269    |         |        |       |                   |
| у <sub>7</sub> – стираність |     |        |         |        |       |                   |
| Фактор А                    | 2   | 6,01   | 3,00    | 46 143 | 3,362 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                    | 2   | 5,49   | 2,75    | 42 200 | 3,362 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                    | 2   | 5,99   | 2,99    | 46 003 | 3,362 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                    | 8   | 5,80   | 0,72    | 11 135 | 2,312 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                    | 8   | 5,52   | 0,69    | 10 599 | 2,312 | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                     | 27  | -21,02 | -0,78   |        |       |                   |
| Помилка всередині комірки   | 53  | 0,0034 | 0,00007 |        |       |                   |
| Загальна сума               | 105 | 7,79   |         |        |       |                   |
| у <sub>8</sub> – розпадання |     |        |         |        |       |                   |
| Фактор А                    | 2   | 19041  | 9520    | 504,60 | 3,362 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                    | 2   | 18537  | 9268    | 491,24 | 3,362 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                    | 2   | 20379  | 10189   | 540,05 | 3,362 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                    | 8   | 22144  | 2768    | 146,71 | 2,312 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                    | 8   | 23680  | 2960    | 156,89 | 2,312 | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                     | 27  | -73267 | -2713   |        |       |                   |
| Помилка всередині комірки   | 53  | 1000   | 18,38   |        |       |                   |
| Загальна сума               | 105 | 31516  |         |        |       |                   |
| D – функція бажаності       |     |        |         |        |       |                   |
| Фактор А                    | 2   | 10,36  | 5,18    | 859    | 3,362 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                    | 2   | 10,37  | 5,19    | 860    | 3,362 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                    | 2   | 11,20  | 5,60    | 928    | 3,362 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                    | 8   | 11,73  | 1,47    | 243    | 2,312 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                    | 8   | 11,48  | 1,44    | 238    | 2,312 | $\rho_p \neq 0$   |
| Залишок                     | 27  | -41,33 | -1,53   |        |       |                   |
| Помилка всередині комірки   | 53  | 0,32   | 0,006   |        |       |                   |
| Загальна сума               | 105 | 14,13  |         |        |       |                   |

Ранжований ряд для порошкоподібних допоміжних речовин на основі МКЦ за впливом на цей показник можна продемонструвати у вигляді нерівності:  $d_4 (d_8) > d_5 (d_6) > d_1 (d_2) > d_3 > d_9 > d_7$ . Допоміжні речовини на основі цукрів на насипний об'єм впливають таким чином: сорбіт > фарматоза 14 > фарматоза 22 > таблетоза 80 (супертаб 14 СД) > фарматоза 11 (Ludipress) > супертаб 30 СД > фарматоза 21.

Плинність таблетної маси в найбільшій мірі залежить від природи доданої ковзної речовини, причому найшвидше висипаються з лійки серії, до складу яких введено крохмаль кукурудзяний, а аеросил збільшує цей час. Вплив змащувальних речовин на плинність відображає нерівність: магнію стеарат > кислота стеаринова > кальцію стеарат. Серед розпушувачів найнижчі результати плинності забезпечує натрію кроскармелоза, їй поступається крохмаль картопляний, що перевищує ПВП. Ранжований ряд для порошкоподібних допоміжних речовин на основі МКЦ за впливом на плинність таблетної маси має вигляд: МКЦ 500 (МКЦ 200) > МКЦ 250 > МКЦ 12 > МКЦ 112 Prosolv 90 > МКЦ 132 > МКЦ 102 > МКЦ 301.

Вплив порошкоподібних допоміжних речовин на основі цукрів на плинність таблетної маси відображає нерівність: супертаб 30 СД > фарматоза 22 > Ludipress > фарматоза 21 > фарматоза 15 > супертаб 14 СД > сорбіт > таблетоза 80 > фарматоза 11.

Серед розпушувачів крохмаль картопляний забезпечує найменше значення відносного стандартного відхилення. Однорідність маси збільшується при введенні в таблетну масу ПВП, що має переваги над натрію кроскармелозою.

Однорідності маси спостерігаються у таблетках-ядрах, що вміщують кальцію стеарат, а найгірші – кислоту стеаринову. Тільки проявляє домінуючі властивості на однорідність маси перед аеросилом і крохмалем кукурудзяним.

Ранжований ряд для порошкоподібних допоміжних речовин на основі цукрів має вигляд: фарматоза 11 > сорбіт > Ludipress > фарматоза 14 > супертаб 14 СД > таблетоза 80 > супертаб 30 СД > фарматоза 22 > фарматоза 21.

Одним із основних характеристик таблеток є їх стійкість до роздавлювання. Попередніми дослідженнями було отримано таблетки зі стійкістю до роздавлювання більше 30 Н, тому цілеспрямований підбір нових допоміжних речовин дозволить отримати таблетки з міцністю не менше 45 Н (14 серія) і найбільшою 139 Н (серія 25).

Результати статистичної обробки показників стійкості таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном до роздавлювання показують, що серед розпушувачів найвищі результати забезпечує ПВП, йому дещо поступається натрію кроскармелоза, яка має переваги над крохмалем картопляним.

При введенні у таблетну масу кислоти стеаринової відмічено вищі результати стійкості до роздавлювання в порівнянні з кальцію і магнію стеаратами.

Найміцніші таблетки містять у складі аеросил, який має переваги над тальком і крохмалем кукурудзяним.

Ранжований ряд переваг для порошкоподібних допоміжних речовин на основі МКЦ за впливом на стійкість до роздавлювання має такий вигляд: МКЦ 250 > МКЦ 301 (МКЦ 132; Prosolv 90) > МКЦ 12 (МКЦ 250) > МКЦ 200 > МКЦ 112 > МКЦ 102.

У результаті аналізу експериментальних даних встановлено, що змащувальні речовини за впливом на стираність таблеток-ядер можна проранжувати: кислота стеаринова > кальцію стеарат > магнію стеарат.

В групі розпушувачів найменше значення стираності отримали при використанні ПВП. Крохмаль картопляний має суттєві переваги над натрію кроскармелозою.

Крохмаль кукурудзяний проявляє домінуючі властивості на показник стираності таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном. Далі за впливом на досліджуваний показник є таблетки з додаванням тальку. Найгірший результат спостерігався при використанні аеросилу.

Вплив порошкоподібних допоміжних речовин на основі МКЦ на стираність відображає нерівність: МКЦ 112 > МКЦ 500 > МКЦ 250 > МКЦ 12 > МКЦ 102 (МКЦ 200) > Prosolv 90 > МКЦ 301 > МКЦ 132.

Порошкоподібні допоміжні речовини на основі цукрів за впливом на стираність таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном можна розмістити у ряд таким чином: супертаб 30 СД > таблетоза 80 (фарматоза 22) > фарматоза 21 > Ludipress (супертаб 14 СД) > сорбіт > фарматоза 11 > фарматоза 14.

Результати статистичної обробки показників розпадання таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном у воді очищеній демонструють лідируючий вплив розпушувачів. Найшвидше розпадаються таблетки, до складу яких входить натрію кроскармелоза. А крохмаль картопляний має значні переваги на досліджуваний показник перед ПВП.

Суттєво скорочує час розпадання кислота стеаринова, яка має переваги над магнію і кальцію стеаратами. Ковзні допоміжні речовини забезпечують зменшення часу розпадання таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном таким чином: тальк > аеросил > крохмаль кукурудзяний. Відмічено, що швидше розпадаються таблетки, які вміщують МКЦ 200, у порівнянні з МКЦ 500.

Ранжований ряд порошкоподібних допоміжних речовин на основі цукрів за впливом на розпадання таблеток-ядер має вигляд: сорбіт > таблетоза 80 > Ludipress > фарматоза > супертаб 30 СД > фарматоза 14 > фарматоза 21 (фарматоза 22).

Проведені дослідження дозволили встановити вплив різних груп допоміжних речовин на основні фармако-технологічні властивості таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном. Для кожного показника були отримані різні допоміжні речовини з домінуючими характеристиками. Для вибору кращих допоміжних речовин використовували функцію бажаності (рис. 3.5.).



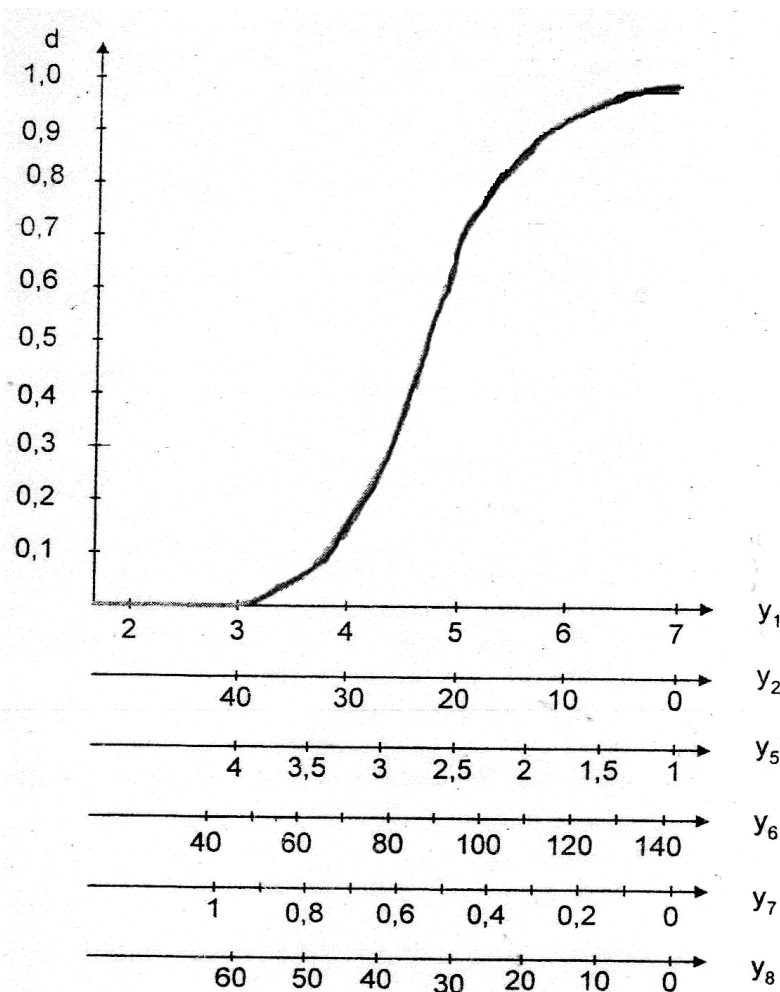


Рис. 3.5. Функція бажаності

За допомогою шкали експериментальні значення переводили у безрозмірні величини. Корінь 6 ступеня добутку отриманих результатів, внесений у таблицю 3.5, піддавали дисперсійному аналізу. За допомогою обчислень побачили, що якість таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном найбільше залежить від природи розпушуючої речовини, причому найкращі показники отримали серії, до складу яких входив ПВП, йому поступалася натрію кроскармелоза. Перевагами серед змащувальних речовин користується кальцію стеарат. Тільки проявляє незначні переваги над іншими ковзними речовинами. Серед порошкоподібних допоміжних речовин на основі МКЦ найкращі характеристики проявляють Prosolv 90, МК 12 і МКЦ 132. З групи Е найвищі результати таблеток-ядер визначалися при введенні в таблетну масу фарматози 15, Ludipress або супертаб 14 СД.

**Оптимізація складу і технології таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном**

Для вивчення взаємного впливу кращих допоміжних речовин та їх кількостей було відібрано аеросил, натрію кроскармелозу, ПВП і супертаб 14 СД. Щоб збільшити стабільність готової лікарської форми в план експерименту включили кислоту лимонну. Кількості цих речовин (фактори) вивчали на 5 рівнях (табл. 3.7).

Кількісні фактори та їх рівні

| Фактор                                    | Інтервал варіювання ( $\Delta x_i$ ) | Рівень фактора                             |                           |              |                            |                                             |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------|--------------|----------------------------|---------------------------------------------|
|                                           |                                      | Нижня зіркова точка „- α” ( $x_i = -2,0$ ) | Нижній „-” ( $x_i = -1$ ) | Основний „0” | Верхній „+” ( $x_i = +1$ ) | Верхня зіркова точка „+ α” ( $x_i = +2,0$ ) |
| $x_1$ - кількість аеросилу, г             | 0,0005                               | 0,0005                                     | 0,0010                    | 0,0015       | 0,0020                     | 0,0025                                      |
| $x_2$ - кількість натрію кроскармелози, г | 0,002                                | 0,002                                      | 0,004                     | 0,006        | 0,008                      | 0,010                                       |
| $x_3$ - кількість кислоти лимонної, г     | 0,0005                               | 0,0005                                     | 0,0010                    | 0,0015       | 0,0020                     | 0,0025                                      |
| $x_4$ - кількість ПВП, г                  | 0,002                                | 0,002                                      | 0,004                     | 0,006        | 0,008                      | 0,010                                       |
| $x_5$ - кількість супертаб 14 СД, г       | 0,01                                 | 0,02                                       | 0,03                      | 0,04         | 0,05                       | 0,06                                        |

Використовуючи симетричний композиційний ротатбельний уніформ-план другого порядку, складали рецептуру 32 серій. Для отримання таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном у кожену серію додавали по 0,0025 г кальцію стеарату. МКЦ 132 вводили різну кількість до отримання маси таблеток 0,25г. Після ретельного змішування речовин визначали насипний об'єм і плинність таблетної маси. Пресування здійснювали на таблетній машині ударного типу з діаметром пуансонів 9 мм і двояковипуклою поверхнею. Готову лікарську форму випробували згідно фармакопейних вимог. Матриця планування експерименту і результати досліджень таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном наведено в таблиці 3.8.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та якістю таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової описуються рівняннями регресії. На основі результатів насипного об'єму будуємо модель для значимих факторів:

$$Y_1 = 5,84 + 0,33x_1 - 0,33x_5 \quad (1)$$

Згідно з рівняннями регресії для насипного об'єму, при збільшенні кількості аеросилу в досліджуваному діапазоні збільшується її показник. При зменшенні кількості супертаб 14 СД відмічається такий же вплив на насипний об'єм.

Вплив кількостей допоміжних речовин на плинність таблетної маси на основі кислоти ацетилсаліцилової та тіотриазоліну описується рівнянням регресії:

$$y_2 = 36,76 + 4,29x_1 + 0,39x_3 + 0,73x_4 - 2,70x_5 - 0,57x_1x_2 - 1,26x_1x_3 - 0,74x_1x_4 + 1,32x_2x_4 + 0,62x_2x_5 + 1,63x_3x_4 + 0,58x_3x_5 - 1,41x_4x_5 + 0,99x_3^2 - 0,76x_4^2 - 0,68x_5^2 \quad (2)$$



Таблиця 3.8

**Симетричний композиційний рота табельний уніформ-план другого порядку і результати дослідження таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном**

| серія | x <sub>1</sub> | x <sub>2</sub> | x <sub>3</sub> | x <sub>4</sub> | x <sub>5</sub> | y <sub>1</sub> | y <sub>2</sub> | y <sub>3</sub> | y <sub>4</sub> | y <sub>5</sub> | y <sub>6</sub> | y <sub>7</sub> | y <sub>8</sub> |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1     | +              | +              | +              | +              | +              | 5              | 40,3           | 5              | 5              | 1,18           | 106            | 0,18           | 10,2           |
| 2     | -              | +              | +              | +              | -              | 6              | 42,1           | 5              | 5              | 0,88           | 82             | 0,14           | 9,1            |
| 3     | +              | -              | +              | +              | -              | 7              | 43,5           | 5              | 5              | 1,71           | 72             | 0,13           | 2,5            |
| 4     | -              | -              | +              | +              | +              | 6              | 33,5           | 5              | 5              | 0,91           | 82             | 0,14           | 10,6           |
| 5     | +              | +              | -              | +              | -              | 7              | 44,1           | 5              | 5              | 1,44           | 86             | 0,06           | 7,7            |
| 6     | -              | +              | -              | +              | +              | 5              | 31,5           | 5              | 5              | 0,79           | 78             | 0,12           | 6,7            |
| 7     | +              | -              | -              | +              | +              | 7              | 34,9           | 5              | 5              | 1,03           | 104            | 0,14           | 13,2           |
| 8     | -              | -              | -              | +              | -              | 6              | 34,2           | 5              | 5              | 1,03           | 91             | 0,16           | 14,1           |
| 9     | +              | +              | +              | -              | -              | 7              | 34,8           | 5              | 5              | 1,10           | 93             | 0,21           | 6,1            |
| 10    | -              | +              | +              | -              | +              | 6              | 32,2           | 5              | 5              | 0,89           | 68             | 0,30           | 3,2            |
| 11    | +              | -              | +              | -              | +              | 6              | 39,9           | 5              | 5              | 0,72           | 95             | 0,22           | 8,3            |
| 12    | -              | -              | +              | -              | -              | 7              | 33,3           | 5              | 5              | 1,21           | 81             | 0,27           | 6,9            |
| 13    | +              | +              | -              | -              | +              | 6              | 41,9           | 5              | 5              | 1,03           | 67             | 0,25           | 2,4            |
| 14    | -              | +              | -              | -              | -              | 7              | 32,4           | 5              | 5              | 0,90           | 63             | 0,25           | 3,4            |
| 15    | +              | -              | -              | -              | -              | 7              | 46,0           | 5              | 5              | 1,50           | 83             | 0,21           | 6,5            |
| 16    | -              | -              | -              | -              | +              | 5              | 31,3           | 5              | 5              | 1,13           | 79             | 0,20           | 6,5            |
| 17    | +2             | 0              | 0              | 0              | 0              | 7              | 49,5           | 5              | 5              | 0,84           | 88             | 0,17           | 6,8            |
| 18    | -2             | 0              | 0              | 0              | 0              | 5              | 25,5           | 5              | 5              | 1,10           | 69             | 0,18           | 6,8            |
| 19    | 0              | +2             | 0              | 0              | 0              | 7              | 35,9           | 5              | 5              | 0,92           | 73             | 0,18           | 7,6            |
| 20    | 0              | -2             | 0              | 0              | 0              | 6              | 38,5           | 5              | 5              | 0,94           | 84             | 0,14           | 16,1           |
| 21    | 0              | 0              | +2             | 0              | 0              | 7              | 42,5           | 5              | 5              | 1,02           | 93             | 0,24           | 8,5            |
| 22    | 0              | 0              | -2             | 0              | 0              | 6              | 39,5           | 5              | 5              | 1,03           | 90             | 0,20           | 9,3            |
| 23    | 0              | 0              | 0              | +2             | 0              | 6              | 35,3           | 5              | 5              | 0,78           | 101            | 0,16           | 11,9           |
| 24    | 0              | 0              | 0              | -2             | 0              | 6              | 32,7           | 5              | 5              | 1,00           | 89             | 0,22           | 5,1            |
| 25    | 0              | 0              | 0              | 0              | +2             | 6              | 30,4           | 5              | 5              | 1,73           | 86             | 0,37           | 5,3            |
| 26    | 0              | 0              | 0              | 0              | -2             | 6              | 38,3           | 5              | 5              | 3,18           | 82             | 0,24           | 5,5            |
| 27    | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 6              | 36,3           | 5              | 5              | 1,73           | 88             | 0,19           | 6,4            |
| 28    | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 6              | 37,9           | 5              | 5              | 1,85           | 85             | 0,02           | 5,8            |
| 29    | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 5              | 37,0           | 5              | 5              | 1,86           | 88             | 0,29           | 6,8            |
| 30    | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 6              | 36,3           | 5              | 5              | 1,80           | 91             | 0,07           | 8,9            |
| 31    | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 6              | 36,4           | 5              | 5              | 1,90           | 91             | 0,18           | 8,5            |
| 32    | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 6              | 37,1           | 5              | 5              | 1,88           | 93             | 0,11           | 11,3           |

Примітки: 1. - y<sub>1</sub> - насипний об'єм, мл; 2. - y<sub>2</sub> - плинність, 100 г/с; 3. - y<sub>3</sub> - пресування, бали; 4. - y<sub>4</sub> - зовнішній вигляд, бали; 5. - y<sub>5</sub> - однорідність маси, %; 6. - y<sub>6</sub> - стійкість до роздавлювання, Н; 7. - y<sub>7</sub> - стираність, %; 8. - y<sub>8</sub> - розпадання, хв.

На плинність таблетної маси найбільше впливає кількість доданого аеросилу. В 2,5 рази менше змінюється цей показник в залежності від введеної кількості супертаб 14 СД у досліджуваному інтервалі. Незначний вплив на результати плинності проявляють кількості ПВП та кислоти лимонної, при

цьому відмічається суттєва взаємодія між цими факторами, що приводить до збільшення часу висипання 100 г на 1,63 секунду. Значне зростання досліджуваного показника відмічається в результаті взаємодії кількостей натрію кроскармелози і ПВП. Одночасний вплив кількостей ПВП і супертаб 14 СД, а також співвідношення між аеросилом і кислотою лимонною суттєво зменшує плинність таблетної маси.

На пресування і зовнішній вигляд таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном в однаковій мірі впливають усі вивчені фактори, що випливає з рівняння регресії

$$Y_3 = Y_4 = 5,00 - 0,02x_1^2 - 0,02x_2^2 - 0,02x_3^2 - 0,02x_4^2 - 0,02x_5^2 \quad (3)$$

Зміни відносного стандартного відхилення отриманих таблеток-ядер від вивчених факторів описуються моделлю:

$$y_5 = 1,84 + 0,06x_1 - 0,04x_2 - 0,21x_5 + 0,10x_1x_4 - 0,09x_1x_5 + 0,06x_3x_4 - 0,22x_1^2 - 0,23x_2^2 - 0,24x_4^2 + 0,15x_5^2 \quad (4)$$

З рівняння видно, що при збільшенні кількості супертаб 14 СД значно зменшується однорідність маси таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном. Аналогічно на досліджуваний показник впливає кількість натрію кроскармелози, але зміни спостерігаються у 5 разів менші. Введення у рецептуру більшої кількості аеросилу призводить до збільшення стандартного відносного відхилення таблеток-ядер на 0,06%. На збільшення цього результату впливають взаємодії факторів  $x_1x_4$ ,  $x_2x_5$  та  $x_3x_4$ . Взаємодія кількостей аеросилу і супертаб 14 СД веде за собою зниження однорідності дозування.

Рівняння регресії по стійкості таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном до роздавлювання має вигляд:

$$y_6 = 89,60 + 5,00x_1 + 2,75x_2 + 4,00x_4 + 2,50x_1x_2 + 5,13x_2x_3 + 3,13x_2x_4 - 2,38x_2x_5 - 3,88x_3x_4 + 3,13x_4x_5 - 3,27x_2^2 - 1,90x_5^2 \quad (5)$$

В рівнянні регресії більшість коефіцієнтів лінійні, тому залежність міцності від кількості допоміжних речовин таблеток-ядер доцільно розглядати при побудові однофакторних залежностей.

При збільшенні кількості аеросилу в досліджуваному інтервалі відмічається підвищення стійкості таблеток-ядер до роздавлювання на 5 Н. Вплив кількостей аеросилу на стійкість до роздавлювання графічно відображають однофакторні залежності (рис. 3.6.).

З рисунка видно, що криві лінії мають вигляд гіпербол. При введенні до складу суміші для таблетування кількості аеросилу від 0,0005 г до 0,002 г збільшується міцність таблеток-ядер, а при подальшому зростанні до 0,00025 г – знижується (лінії 1, 2, 3). Якщо  $x_3$  стабілізувати на рівні нижньої «зіркової» точки, інші фактори – на верхній зірковій точці, то при збільшенні кількості аеросилу поступово зростає стійкість таблеток-ядер до роздавлювання (лінія 4). Зниження цього показника спостерігається при збільшенні аеросилу, якщо ПВП взятий у кількості 0,01 г, а інші фактори знаходяться на рівні «-а» (лінія 5).

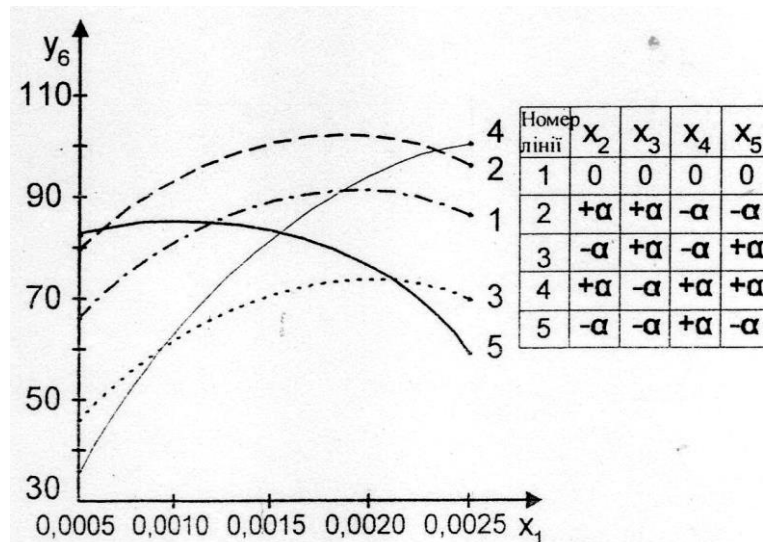


Рис. 3.6. Вплив кількості аеросилу на стійкість таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном до роздавлювання

На міцність таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном значний вплив проявляє введена кількість ПВП (рис. 3.7.).

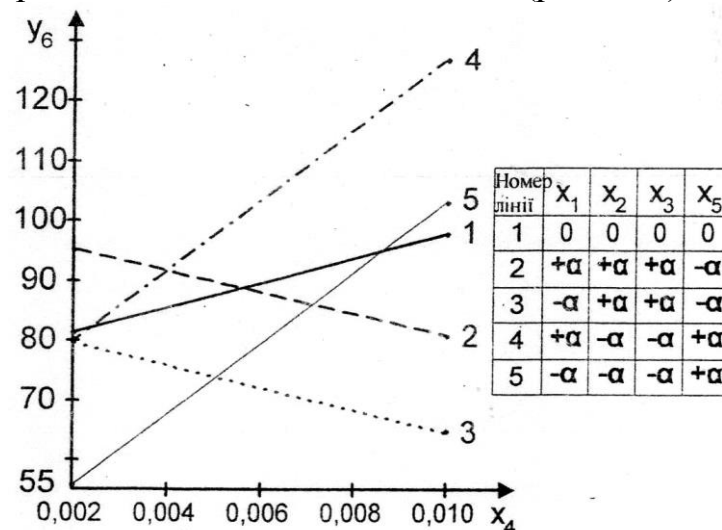


Рис. 3.7. Вплив кількості ПВП на стійкість таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном до роздавлювання

Стійкість до роздавлювання в залежності від кількості ПВП відображається прямими лініями, які розміщені під різними кутами нахилу в залежності від співвідношення допоміжних речовин. Додавання більшої кількості ПВП у таблетну масу при  $x_2 = +a$ ,  $x_3 = +a$  і  $x_5 = -a$  веде до зниження показника міцності таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової у комбінації з тіотриазоліном (лінії 2, 3). Проте збільшення кількості ПВП при стабілізації інших факторів на основному рівні призводить до зростання стійкості до роздавлювання (лінія 1). Збільшення цього показника відмічається при зростанні фактору  $x_4$ , коли  $x_2 = -a$ ,  $x_3 = -a$  і  $x_5 = +a$  (лінії 4, 5). Найвищі результати (126,9 Н) отримали при додаванні 0,01 г ПВП, коли  $x_1$  і  $x_5$  стабілізовані на рівні верхньої зіркової точки, а  $x_2$  і  $x_3$  – на нижній зірковій точці.

Збільшення кількості натрію кроскармелози відображається зниженням показників стійкості до роздавлювання (рис. 3.8.).

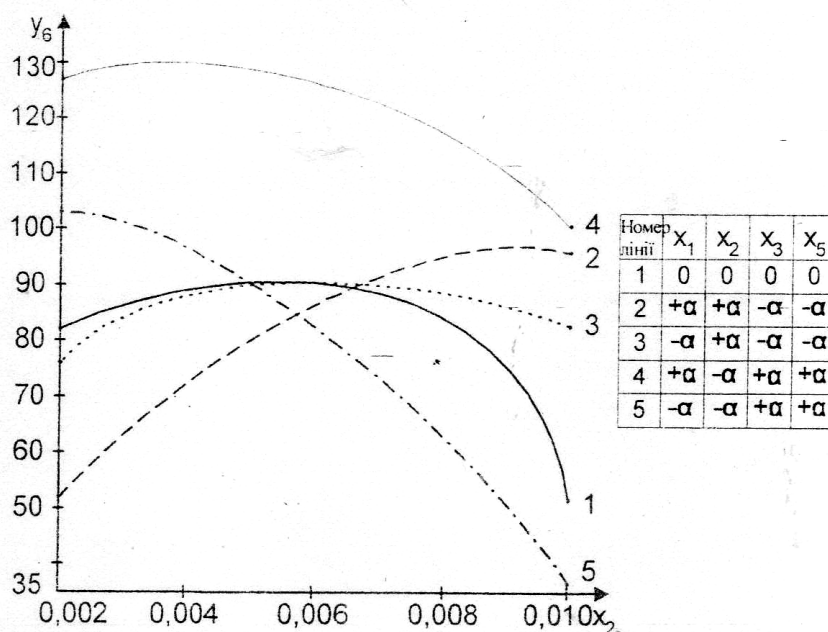


Рис. 3.8. Вплив кількості натрію кроскармелози на стійкість таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном до роздавлювання

З рис. 3.8. видно, що криві лінії мають вигляд гіпербол. Якщо збільшувати кількість натрію кроскармелози зі стабілізацією факторів  $x_1$  і  $x_2$  на рівні нижньої зіркової точки та факторів  $x_3$  і  $x_5$  на рівні верхньої зіркової точки, то спостерігаємо стрімке зменшення міцності готової лікарської форми (лінія 5). При збільшенні кількості натрію кроскармелози від 0,002 г до 0,004 г (лінія 4) або до 0,006 г (лінії 1, 3) стійкість таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном до роздавлювання зростає, а подальше додавання фактору  $x_2$  відображається зниженням цього показника. Лише умови дослідження 2 лінії ілюструють зростання стійкості до роздавлювання.

При аналізі рівняння регресії для стійкості до роздавлювання відмічається суттєве збільшення досліджуваного показника при взаємодії факторів  $x_2x_3$ ,  $x_2x_4$ ,  $x_4x_5$  і  $x_1x_5$ , а взаємодія факторів  $x_3x_4$  і  $x_2x_5$  зменшує міцність таблеток-ядер.

Результати випробувань таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном на стиранисть показують, що усі серії відповідають фармакопейним вимогам ( $y_7 = 0,15$ ), а досліджувані кількості допоміжних речовин не мають суттєвого впливу на цей показник.

Зміни часу розпадання таблеток-ядер в залежності від кількості досліджуваних допоміжних речовин описуються рівняннями регресії:

$$y_8 = 8,14 - 1,53x_2 + 1,85x_4 \quad (6)$$

Збільшення цього показника спостерігається при введенні у таблетну масу меншої кількості натрію кроскармелози. Додавання більшої кількості ПВП у досліджуваному інтервалі подовжує час розпадання таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном на 1,85 хв, що підтверджується прямими лініями однофакторної залежності (рис. 3.9.).

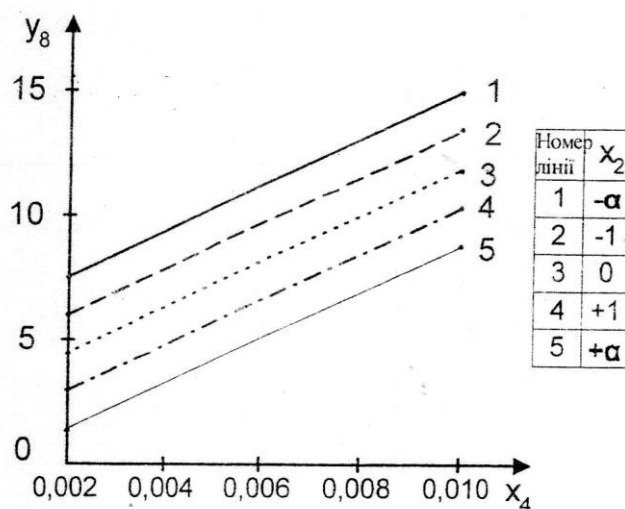


Рис. 3.9. Вплив кількостей ПВП на розпадання таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном

Для вибору оптимального співвідношення допоміжних речовин необхідно перетворити рівняння регресії до канонічного виразу. При цьому фактори, для яких виконується умова  $b_{ii} > 0$  і  $|b_i| - E |b_{ij}| > 2 |b_{ii}|$ , змінюємо на оптимальні для досліджуваної області рівні. Цим вимогам відповідають фактори  $x_1$  та  $x_5$ , які змінюємо на +2 і 2 відповідно. Оскільки фактор  $x_3$  (кількість кислоти лимонної) не проявляє значного впливу на досліджувані показники, то можна стабілізувати цей фактор на верхній зірковій точці для стабілізації готових таблеток. Тому в рівняння регресії замість  $x_3$  вводимо +2. Перетворені рівняння мають вигляд:

$$\begin{aligned}
 y_1 &= 7,16 \\
 y_2 &= 43,40 - 2,38x_2 + 5,33x_4 + 1,32x_2x_4 - 0,76x_4^2 \\
 y_3 &= y_4 = 4,76 - 0,02x_2^2 - 0,02x_4^2 \\
 y_5 &= 1,62 - 0,20x_2 + 0,32x_4 - 0,23x_2^2 - 0,24x_4^2 \\
 y_6 &= 66,92 + 17,27x_2 - 10,02x_4 + 3,13x_2x_4 - 3,27x_2^2 \\
 y_8 &= 8,14 - 1,53x_2 + 1,85x_4 \quad (7)
 \end{aligned}$$

Значення насипного об'єму не залежить від кількостей натрію кроскармелози і ПВП, тому різниця насипних об'ємів при різному співвідношенні цих допоміжних речовин буде рівна 7,16 мл. На основі отриманих моделей будуємо лінії рівного виходу в системі координат  $x_2x_4$ , які ілюструють залежність вивчених показників кількостей допоміжних речовин (рис. 3.10.).

З рис. 3.10. видно, що при збільшенні кількості ПВП та зменшенні у кількості натрію кроскармелози плинність поступово підвищується. Максимальні оцінки пресування і зовнішнього вигляду таблеток-ядер відмічаються в центрі експерименту, коли  $x_2$  та  $x_4$  взяті на основному рівні. При зміні кількостей цих допоміжних речовин у вивченому інтервалі результати процесу пресування і зовнішнього вигляду рівномірно зменшуються до 4,7 балів, що незначно впливає на якість готової лікарської форми. При зміні досліджуваних факторів відносне стандартне відхилення таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном стрімко зменшується від 1,7% до 0%. Найменше значення однорідності маси отримуємо, коли  $x_2$  знаходиться на рівні верхньої

«зіркової» точки, а  $x_4$  – на рівні – «а». Найвищі результати стійкості таблеток-ядер до роздавлювання отримуємо в точці, якій  $x_2 = +a$  і  $x_4 = -a$ . Зміна співвідношення між кількостями натрію кроскармелози і ПВП веде за собою стрімке зменшення показника міцності. Розпадання таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном проходить найгірше, коли фактор  $x_4$  вивчається на рівні «+а», а  $x_2 = -a$ . Але найменший час розпадання становить 3 хв. Ця точка знаходиться у координатах  $x_4 = -a$ ,  $x_2 = +a$ .



Рис. 3.10. Лінії рівного виходу в системі координат  $x_2x_4$  по результатах перетворених рівнянь регресії

Отже, найкращі досліджувані показники таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном отримуємо при введенні у таблетну масу 0,01 г нарію кроскармелози ( $x_2 = +a$ ) і 0,002 г ПВП ( $x_4 = -a$ ) при  $x_1 = +a$ ,  $x_3 = +a$ ,  $x_5 = -a$ . Для обґрунтування раціонального співвідношення допоміжних речовин доцільно залишити по одній допоміжній речовині з однаковими функціональними властивостями. Оскільки натрію кроскармелоза і ПВП відносяться до групи розпушувачів, а перша речовина забезпечує вищі результати випробувань таблеток-ядер, ми можемо повністю виключити ПВП з рецептури. Враховуючи результати розрахунків експериментальних досліджень супертаб 14 СД необхідно додавати у менших кількостях, тому доцільно у прописі залишити тільки МКЦ 132, яка вміщує незначні кількості вологи.

З першого експерименту видно, що талък суттєво покращує усі досліджувані характеристики таблетної маси і готової лікарської форми.

Після перевірки отриманого співвідношення допоміжних речовин в умовах цеху визначено оптимальний склад на одну таблетку-ядро кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном в г:

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| кислота ацетилсаліцилова | 0,1000 |
| тіотриазолін             | 0,0250 |
| МКЦ 132                  | 0,1040 |
| натрію кроскармелоза     | 0,0085 |
| талък                    | 0,0050 |
| аеросил                  | 0,0025 |
| кислота лимонна          | 0,0025 |
| кальцію стеарат          | 0,0025 |

Фармако-технологічні показники випробування таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотриазоліном наведено у таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

**Результати дослідження таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном**

| Насипний об'єм, мл | Пресування, бали | Зовнішній вигляд, бали | Однорідність маси, % | Стираність, % | Стійкість до роздавлювання, Н | Розпадання у воді, хв. |
|--------------------|------------------|------------------------|----------------------|---------------|-------------------------------|------------------------|
| 51                 | 5                | 5                      | 2,81                 | 0,10          | 93,75                         | 3                      |

**Обґрунтування процесу покриття таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном у псевдозрідженому шарі**

Поєднання кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном вимагає не лише кишково-розчинної лікарської форми, а й захисту від вологості. Для створення кишковорозчинної оболонки були апробовані плівкоутворюючі полімери типу Еудрагіт Л 100 і Еудрагіт ЛС 100, а також водна дисперсія Коліко-ат. При застосуванні Еудрагітів типу Л100 і ЛС 100 необхідно використовувати органічні розчинники, що є мало придатним для впровадження результатів дослідження на вітчизняних підприємствах. Використання водної дисперсії для таблеток, що містять в своєму складі кислоту ацетилсаліцилову, виявилось теж є мало придатним, так як при нанесенні оболонки з вказаного продукту складуються обмеження щодо використання високої температури в камері установки псевдозрідженого шару. Зокрема, при температурі виявляються дефекти в полімерній плівці і покриті таблетки не витримують випробування при дослідженні на розпадання в штучному шлунковому соку. Тому в якості плівкоутворюючого матеріалу для створення кишково-розчинної оболонки використовували новий полімер, який створений на основі метакрилової кислоти, і виготовляється швейцарською фірмою «Selectchemie AG» під торговою маркою SeleCoat. Особливістю вказаного полімеру є те, що він випускається у вигляді порошку, розчиняється у воді і після нанесення оболонки стійкий до дії штучного шлункового соку і розчиняється в штучному кишковому соку.

На початок проведення експериментальних досліджень із створення кишково-розчинної оболонки на таблетках у вітчизняній та доступній зарубіжній літературі не надруковано наукових статей з використання SeleCoat у фармацевтичній технології. У рекомендаціях фірми-виробника вказуються тільки деякі рекомендації щодо використання SeleCoat для покриття таблеток оболонкою, яка наноситься в дражувальному котлі. Сучасним вирішенням такого завдання є використання SeleCoat для покриття таблеток-ядер у псевдозрідженому шарі. Він не тільки забезпечує стійкість таблетко до кислото і водного середовища, а й прийнятний для промислового виробництва, оскільки використовується водне середовище.

Так як інформація про особливості нанесення кишково-розчинної оболонки на основі SeleCoat відсутня, проведені дослідження з метою встановлення границь експериментальних досліджень. Відомо, що на процес утворення плівки в установці псевдозрідженого шару впливають концентрація плівкоутворюючої суспензії, температура повітря під газорозподільною решіткою, інтенсивність зрошення таблеток плівко утворюючою суспензією, час сушіння покритих таблеток після нанесення оболонки, кількість пігменту, пластифікатору і барвника в складі плівкоутворюючої суспензії. Крім цього, на властивості покритих таблеток суттєво впливає товщина плівки.

Для визначення товщини покриття було приготовлено 50 мл, 100 мл, 150 мл та 200 мл 15%-го розчину SeleCoat. для цього необхідну масу SeleCoat вносили в загальну кількість води, змішували і залишали на годину. Потім додавали 10 % від маси полімеру пропіленгліколь, перемішували і залишали ще на 30 хв. Розчини пропускали через сито 150 мкм і подавали на таблетки-ядра кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотриазоліном зі швидкістю 1,5 мл/хв в установці псевдозрідженого шару з тиском повітря ( $3 \pm 1$ ) бари і температурою на вході ( $60 \pm 10$ )°C, маса завантаження 300 г. В результаті отримували таблетки, які при випробуваннях показали дані, занесені у таблицю 3.10.

На основі цих результатів дослідження таблеток для покриття 300 г таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотриазоліном можна запропонувати використовувати менше 22,5 SeleCoat, що відповідає 150 мл 15% розчину.

У подальшому була визначена оптимальна концентрація розчину для покриття. Для цього приготували 14%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20% розчини SeleCoat, що вміщували 22,5 г полімеру, різну кількість води очищеної Р (161 мл, 141 мл, 132 мл, 125 мл, 118 мл, 112,5 мл відповідно) та 2,25 г пропіленгліколю. Після покриття таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном усі таблетки залишалися стійкими у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої Р протягом 120 хв.



Таблиця 3.10

**Показники дослідження таблеток кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотриазоліном, отримані покриттям 15% розчином SeleCoat**

| Об'єм покриття                                                                   | Однорідність маси, % | Приріст маси, г | Водопоглинання при відносній вологості 80%, % | Набухання, %* | Рівень вимивання компонентів таблеток, %* | Розпадання у фосфатному буф. р-ні 6,8 Р, хв* |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 50 мл                                                                            | 3,10                 | 0,0072          | 0,04                                          | 0             | 0                                         | 0                                            |
| 100 мл                                                                           | 3,17                 | 0,0116          | 0,027                                         | 69,14         | 6,75                                      | 2                                            |
| 150 мл                                                                           | 3,39                 | 0,0154          | 0,18                                          | 65,58         | 2,89                                      | 2                                            |
| 200 мл                                                                           | 2,78                 | 0,0228          | 0,14                                          | 48,90         | 2,64                                      | 3                                            |
| Примітка: * – після 120 хв стійкості в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої Р. |                      |                 |                                               |               |                                           |                                              |

Проведені дослідження не дозволяють встановити оптимальні параметри використання полімеру для покриття. Тому було прийняте рішення більш детально вивчити його концентрацію і товщину, які ми виділили факторами  $x_1$  та  $x_2$ , на 5 рівнях (табл. 3.11). Оскільки вивчається два фактори, то зіркове плече «а» рівне 1,414.

Таблиця 3.11

#### Фактори та їх рівні

| Фактор                           | Рівні фактора |      |      |      |            |
|----------------------------------|---------------|------|------|------|------------|
|                                  | - $\alpha$    | -1   | 0    | +1   | + $\alpha$ |
| $x_1$ – концентрація полімеру, % | 10,758        | 12   | 15   | 18   | 19,242     |
| $x_2$ – маса полімеру, г         | 15,52         | 18,0 | 24,0 | 30,0 | 32,48      |

Для реалізації мінімальної кількості експериментів та отриманні повної інформації про досліджувані фактори була застосована матриця планування експерименту на основі симетричного композиційного ротатбельного уніформ плану другого порядку, яка наведена в табл. 3.12. Це дозволило обмежитись 10 серіями експериментів. Режими покриття залишалися аналогічні попереднім дослідженням. Отримані таблетки оцінювали за зовнішнім виглядом, випробували їх однорідність маси, стійкість в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої Р протягом 120 хвилин з подальшим розпаданням у фосфатному буферному розчині 6,8 Р, вологопоглинанням, рівнем набухання і вимиванням (табл. 3.12). Таблетки 4 серії розпалися в штучному шлунковому соку через 10 хв.

На основі результатів дослідження покритих таблеток кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотриазоліном будували рівняння регресії. Однорідність результатів зовнішнього вигляду отриманих таблеток не дають можливості виділити переваги і недоліки досліджуваних факторів, оскільки адекватне рівняння має вигляд:  $y_1 = 4,50$  при  $F_{\text{експ.}} = 0,17 < F_{0;1;1} = 39,864$ .

Таблиця 3.12

**Матриця планування експерименту і результати дослідження покритих таблеток кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотриазоліном**

| серія | x <sub>1</sub> | x <sub>2</sub> | y <sub>1</sub> | y <sub>2</sub> | y <sub>3</sub> | y <sub>4</sub> | y <sub>5</sub> | y <sub>6</sub> |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1     | +              | +              | 5              | 3,26           | 3              | 0,07           | 74,92          | 10,44          |
| 2     | -              | +              | 4              | 1,92           | 1              | 0,22           | 42,17          | 2,71           |
| 3     | +              | -              | 4              | 2,67           | 0              | 0,21           | 100            | 100            |
| 4     | -              | -              | 4              | 2,53           | 2              | 0,19           | 78,74          | 11,70          |
| 5     | +α             | 0              | 4              | 2,87           | 4              | 0,15           | 41,50          | 3,25           |
| 6     | -α             | 0              | 3              | 4,86           | 3              | 0,13           | 10,30          | 2,76           |
| 7     | 0              | +α             | 5              | 2,92           | 2              | 0,29           | 21,96          | 41,33          |
| 8     | 0              | -α             | 4              | 4,25           | 1              | 0,28           | 60,14          | 4,26           |
| 9     | 0              | 0              | 4              | 3,53           | 2              | 0,19           | 50,76          | 30,76          |
| 10    | 0              | 0              | 5              | 3,21           | 3              | 0,18           | 60,67          | 24,94          |

Примітки: 1. - y<sub>1</sub> – зовнішній вигляд, бали; 2. - y<sub>2</sub> – однорідність маси, %; 3. - y<sub>3</sub> – розпадання у фосфатному буферному розчині 6,8 Р, хв.; 4. - y<sub>4</sub> – вологопоглинання, %; 5. - y<sub>5</sub> – набухання, %; 6. - y<sub>6</sub> – рівень вимивання, %.

Усі показники однорідності маси таблеток кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотриазоліном відповідають фармакопейним вимогам. Рівняння регресії для однорідності дозування кишково-розчинного водного покриття складається лише з 3 значимих коефіцієнтів:

$$y_2 = 3,37 - 0,17x_1 - 0,24x_2 \quad (7)$$

Адекватність рівняння перевіряли за допомогою F-критерію. Так як  $F_{\text{експ.}} = 17,39 < F_{0;1;3;1} = 53,593$ , то можна вважати, що при виборі досліджуваних факторів у вибраних інтервалах змінюється відносно стандартне відхилення таблеток згідно наведеного виразу.

Експериментальні дані показують, що розпадання кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової в поєднанні з тіотриазоліном описується наступним рівнянням регресії:

$$y_3 = 2,50 + 0,43x_2 \quad (8)$$

Ця модель є адекватною, оскільки справджується нерівність  $F_{\text{експ.}} = 0,80 < F_{0;1;2;1} = 49,500$ . Звідси бачимо, що кишково-розчинні таблетки кислоти ацетилсаліцилової у комбінації з тіотриазоліном розпадаються впродовж 2,5 хвилин, а при зміні кількості полімеру в досліджуваному інтервалі збільшується час розпадання готової лікарської форми на 0,43 хвилини.

Рівняння регресії, що описує вологопоглинання покритих таблеток кислоти ацетилсаліцилової у комбінації з тіотриазоліном, включає значимі коефіцієнти двох факторів, квадратичні та парної взаємодії:

$$y_4 = 0,19 + 0,01x_1 - 0,01x_2 - 0,04x_1 x_2 - 0,03x_1^2 + 0,04x_2^2 \quad (9)$$

Достовірність запропонованої моделі підтверджує нерівність:  $F_{\text{експ.}} = 55,39 < F_{0;1;6;1} = 58,204$ .

Рівень набухання залежить від досліджуваних факторів відповідно рівнянню регресії:

$$y_5 = 55,74 + 12,27x_1 - 14,45x_2 \quad (10)$$

При цьому  $F_{\text{експ.}} = 11,36 < F_{0;1; 3;1} = 53,593$ , що дозволяє вважати модель адекватною. Із збільшенням концентрації плівкоутворюючого розчину проникнення вологи в покритті таблетки підвищується. Це пов'язано з тим, що із збільшенням в'язкості плівкоутворюючого розчину погіршується процес його розпилення через форсунку, підвищується пористість плівки, через які проникає волога. Із збільшенням товщини утвореної оболонки знижується вміст вологи у таблетках. При випробуванні вологостійкості таблеток при 80% відносній вологості покритті таблетки залишалися цілими протягом терміну випробування (7 діб).

Важливим моментом є поведінка створених таблеток в штучному шлунковому соку. Візуальні спостереження показали, що тільки в серії № 3 покритті таблетки кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном розпалися, таблетки інших серій залишалися цілими, однак вимивання діючих речовин з таблеток в окремих серіях було суттєвим. Тому нами визначались втрата в масі досліджуваних таблеток у відсотках. Рівняння регресії, що достовірно ( $F_{\text{експ.}} = 55,18 < F_{0;1;4;1} = 55,833$ ) описує рівень вимивання сухої речовини під час випробування у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої протягом 2 годин, має вигляд:

$$y_6 = 27,86 + 12,09x_1 - 5,77x_2 - 20,14x_1x_2 \quad (11)$$

Як показало рівняння регресії, із збільшення концентрації плівкоутворюючої суспензії втрата в масі таблеток при дослідженні в штучному шлунковому соці підвищується, а із збільшенням товщини плівки – понижується. Велике значення коефіцієнта парної взаємодії вказує на той факт, що в залежності від рівня вивчення одного фактора суттєво змінюється результат дослідження.

При виборі оптимальних умов покриття на основі отриманих моделей будуємо графічні залежності показників від досліджуваних факторів (рис. 3.11.).

На основі перетину ліній рівного виходу оптимальний склад кишково-розчинного покриття буде при  $x_1 = +1,15$ ,  $x_2 = +1$ . Тому для полімерного покриття ми пропонуємо використовувати 30,0 г SeleCoat, 162,6 мл води очищеної Р (18,45%) та 3,0 г пропіленгліколю в розрахунку на 300 г таблеток-ядер.

Одержаний продукт – кишково-розчинні таблетки з середньою масою 0,26 г діаметром 9 мм з двояковипуклою поверхнею рожевого кольору. Однорідність маси таблеток  $\pm 2,81\%$ , стійкість до роздавлювання 93,75 Н, втрата в масі при стиранні 0,10%, не розпадаються в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти за 2 години, а розпадаються у фосфатному буферному розчині при рН 6,8 через 3 хвилини.

На основі проведених досліджень розроблено проект технологічного регламенту на виробництво кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном, схема якого представлена на рис. 3.12.



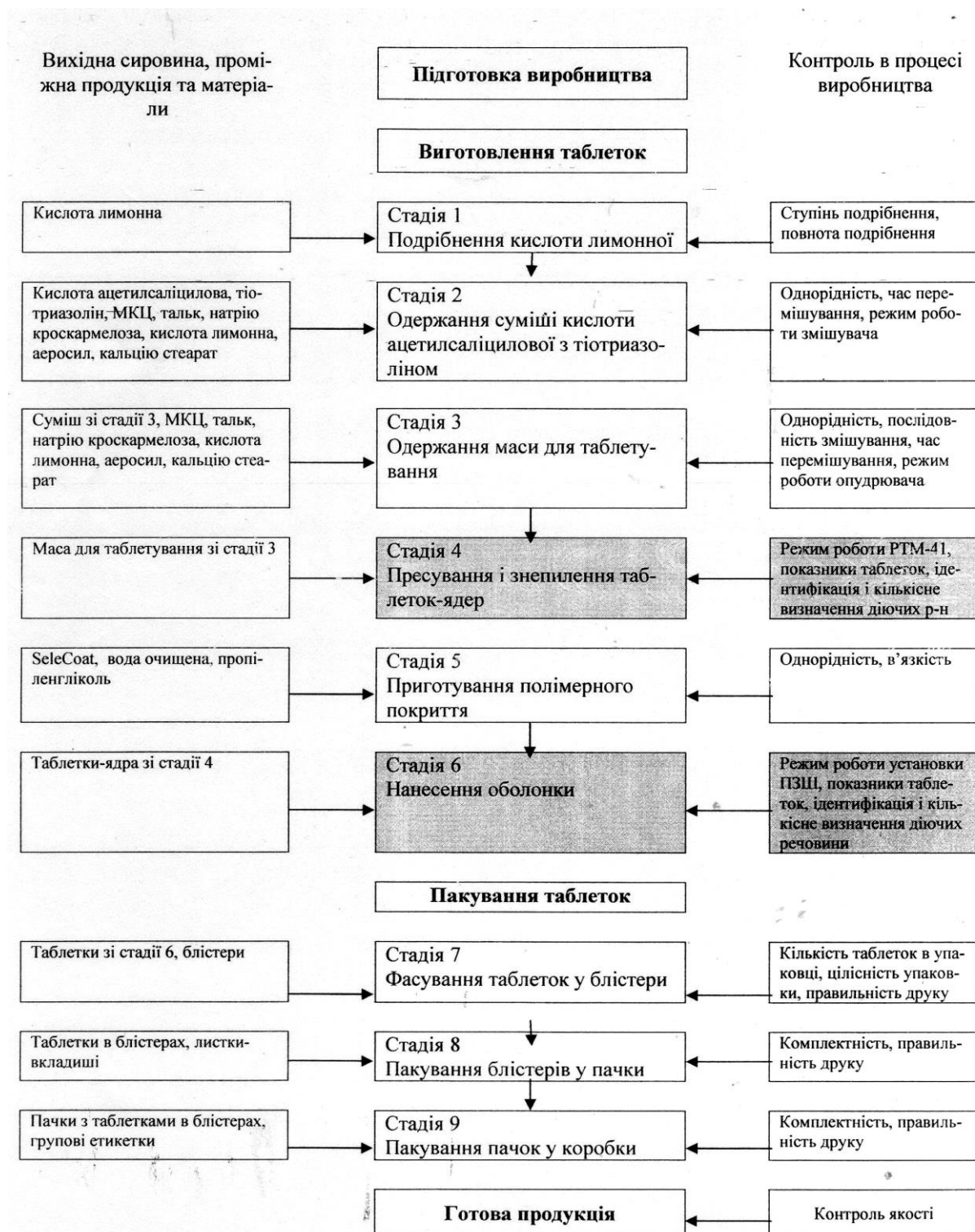


Рис. 3.12. Технологічна схема одержання кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном

### Завдання до лабораторної роботи

1. Запропонувати склад і технологію таблеток для лікування та профілактики вірусних захворювань. Обґрунтувати вибір субстанції протівірусної дії (ацикловір, валацикловір) в якості АФІ. Скласти технологічну схему виготовлення таблеток. Здійснити контроль якості таблеток відповідно до вимог ДФУ.

2. Обґрунтувати склад та запропонувати технологію (пряме пресування, волога грануляція) таблеток з АФІ для лікування захворювань виразки шлунка. Запропонувати склад захисної оболонки для нанесення на таблетки-ядра. Розробити технологічну схему виготовлення таблеток. Провести контроль якості таблеток відповідно до вимог ДФУ.

### **Список літератури**

1. Тиберал – в терапии трихомониаза (фармацевтическая компания F. Hoffmann – La Roche Ltd, Швейцария). Информация для профессионалов здравоохранения [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://medi.ru/doc/2250102/htm>
2. Урогенитальный трихомониаз: вопросы антибактериальной терапии / А. А. Халдин, К. М. Ломоносов, И. М. Изюмова, А. А. Фадеев [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://trichomoniasis.ru/8-urogenitalnyjj-trikhomoniaz-voprosy.html>
3. Хрянин А. А. Клиническая и микробиологическая эффективность метронидазола и орнидазола в лечении урогенитального трихомониаза у мужчин / А. А. Хрянин, О. В. Решетников [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://trichomoniasis.ru/9-klinicheskaja-i-mikrobiologicheskaja.html>
4. Препарат «Тиберал» в лечении бактериального вагиноза / В. Н. Прилепская, А. С. Анкирская, В. В. Муравьева [и др.] // Гинекология. – 2006. – Т. 8, № 4 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.consilium-medicum.com/article/7827](http://www.consilium-medicum.com/article/7827)
5. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
6. Гладух Є. В. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології таблеток і мазі з поліфенольними сполуками рослин роду вільха: дис.. ... доктора фарм. наук : 15.00.01 / Гладух Євгеній Володимирович. – Х., 2004. – 259 с.
7. Drug master file (applicant part for ornidazole) / Aarti drugs limited. – Mumbai, 2007. – P. 68.
8. Ornidazole: Quality control certificate of analysis / Suyash Laboratories. – Mumbai, 2007. – P. 68.
9. Штейнгарт М. В. Исследование и разработка методов оптимизации физико-химических свойств и технологии таблетирования лекарственных препаратов : автореф. дис. на соискание учен. степени докт. фарм. наук : спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / М. В. Штейнгарт. – Х., 1992. – 72 с.
10. Технология и стандартизация лекарств : [сб. науч. трудов / ред. Георгиевского В. П., Конева Ф. А.]. – Х. : ООО «Рирег», 1996. – 784 с.
11. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / [І. М. Перцев, О. Х. Пімінов, М. М. Слободянюк та ін.] ; за ред. І. М. Перцева. – Вінниця : Нова книга, 2007. – 728 с.

12. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / [Перцев І. М., Дмитрієвський Д. І., Гудзенко О. П. та ін.] ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
13. Бобрицька Л. О. Значення пластичної міцності в технології вологої грануляції / Л. О. Бобрицька // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2012. – Т. 21 (3). – С. 531-536.
14. Борзунов Е. Е. Исследование в области физико-химической технологии таблетирования порошкообразных веществ : автореф. дис. ... д-ра фарм. наук / Е. Е. Борзунов. – Львов, 1972. – 24 с.
15. Шевченко А. М. Методологические аспекты разработки технологии твердых быстрорастворимых лекарственных форм : автореф. дис. на соискание учен. степени докт. фарм. наук : спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / А. М. Шевченко. - Пятигорск, 2009. – 43 с.
16. Бирюков Н. С. Методическое пособие по определению физико-механических свойств грунтов / Н. С. Бирюков, В. Д. Казарновский, Ю. Л. Мотылев. – М. : «Недра», 1975. – 176 с.
17. Бобрицька Л. О. Науково-практичне обґрунтування технології твердих лікарських форм антимікробної та противірусної дії: дис.. ... доктора фарм. наук : 15.00.01 / Бобрицька Лариса Олександрівна. – Х., 2014. – 351 с.
18. Тригубчак О. В. Розробка складу і технології таблеток, що містять кислоту ацетилсаліцилову в поєднанні з тіотриазоліном: дис.. ... доктора фарм. наук : 15.00.01 / Тригубчак Оксана Володимирівна. – Львів, 2010. – 231 с.
19. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, Б. С. Зименковский, В. Р. Стец. – Запорожье, 2005. – 156 с.
20. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.] ; під ред. Т. А. Грошового. – Тернопіль : ТДМУ. Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

## **Тема 4: ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ТА ПІДХОДИ ДО РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**

**Мета:** Ознайомитися з основними підходами до розроблення ЛП у формі лініментів, мазей, гелів, кремів, паст. Навчитись обґрунтовано підбирати необхідні допоміжні речовини та складати технологічні схеми їх виробництва у відповідності з обраним складом, існуючим технологічним обладнанням та вимогами нормативної документації.

### ***Вихідний (початковий) рівень***

1. Функціональне призначення допоміжних речовин, що входять до складу м'яких ЛП.
2. Біофармацевтичні аспекти м'яких ЛП.

### ***Інформаційний матеріал***

За ДФУ 1,0 (2001) до м'яких ЛП для місцевого застосування віднесені: мазі, креми, гелі, пасти і лініменти з констатацією, що окремі вимоги до м'яких ЛЗ, які призначені для застосування на певних поверхнях тіла або слизових оболонках мають бути висунуті у окремих статтях. ДФУ 2,0 (2014), не змінюючи загального підходу до даної групи ЛП, і слідую фармакопеям багатьох країн світу, окремо виділила м'які ЛП для наскірного застосування і включила до їх переліку припарки та пластирі.

М'які ЛП застосовують для нанесення на шкіру, рани і певні слизові оболонки для місцевої дії, або проникнення АФІ через шкіру або слизові оболонки, або для пом'якшувальної чи захисної дії: У промисловому виробництві м'які ЛП складають близько 10%.

На відміну від інших груп лікарських форм (твердих і рідких) м'які ЛП характеризуються специфічними реологічними властивостями при встановленій температурі зберігання, мають неньютонівський тип течії, певну структуру в'язкість, псевдопластичні, пластичні та тиксотропні властивості. За зовнішнім виглядом вони мають бути однорідними.

М'які ЛП містять лікарську (і) і допоміжну (і) речовини, які мають бути рівномірно розподілені в лікарській формі. Допоміжна речовина (и) утворює (ють) просту або складну основу, яку можуть виробляти окремо або одержувати в процесі виготовлення м'якого ЛП. Основа залежно від її складу може впливати на вивільнення, біодоступність і терапевтичну дію АФІ. Дана обставина стала одним із важливих факторів впливу на ефективність даної групи ЛП, який віднесено до біофармацевтичних. Тому при обґрунтуванні складу основи при створенні нового м'якого ЛП, одним із важливих завдань є підбір допоміжних речовин (і основи) відповідно до призначення ЛП. При виборі необхідно теоретично та експериментально обґрунтувати їх кількість та необхідність включення до складу тієї чи іншої лікарської форми, а також їх функціональне призначення. Переліки допоміжних речовин, що можуть входити до складу ЛП затверджуються наказами МОЗ України.



Діючі речовини повинні бути рівномірно розподілені в основі, яка в залежності від її складу і властивостей, може впливати на їх вивільнення, біодоступність та терапевтичну дію.

Результати експериментальних досліджень повинні свідчити про те, що кількісний вміст допоміжних речовин є оптимальним для його (ЛП) передбачуваного застосування. Такими компонентами можуть бути:

- антимікробні консерванти
- антиоксиданти
- інші речовини, включаючи поверхнево-активні речовини (ПАР), розчинники, комплексоутворювачі, речовини, що підвищують проникність, модифікатори вивільнення та ін.

Комбінація діючих та допоміжних речовин повинна забезпечувати необхідні умови для їх вивільнення і надходження через шкіру або слизові оболонки АФІ з реалізацією необхідного терапевтичного ефекту, а також стабільність фармако-технологічних властивостей препарату при виробництві та зберіганні.

При цьому алгоритм розроблення м'якого ЛП та його основні етапи будуть залежати від вихідних даних, що показано на наступних прикладах.

**Приклад № 1.** *Розроблення складу і технології м'якої лікарської форми з новим активним фармацевтичним інгредієнтом (на прикладі створення лініменту з анальбеном).*

В НФаУ проф. В.І. Кабачним і Є.Я. Левітіним синтезована нова біологічно-активна сполука (БАС) – калієва сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти, яка одержала умовну назву – Анальбен. Її поглиблені біологічні властивості були досліджені у ЦНДЛ НФаУ під керівництвом Л.В. Яковлевої. В результаті було встановлено, що нова БАС виявляє виражені протизапальні, анальгетичні, жарознижуючі властивості і рекомендована для лікування хворих з ураженнями опорно-рухового апарату, що супроводжується больовим синдромом.

Алгоритм розроблення складу і технології лініменту з анальбеном для місцевого лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату різноманітної етіології, які супроводжуються больовим синдромом представлено на рис. 4. 1.

На I етапі дослідження визначається доцільність розроблення нового лікарського препарату та його потребу, проводиться оцінка економічної ефективності та, по можливості, комерційної доцільності. Для цього аналізується захворюваність з даної нозології, існуючі тенденції, досліджується сегмент фармако-терапевтичних груп ЛП; пропозиції; виділяється та аналізується група ЛП-конкурентів та аналогів, їх доступність фізична та цінова, курси лікування, кількість хворих та ін. Визначається потреба. Проводиться техніко-економічне обґрунтування можливості створення нового ЛП та аналізується комерційна доцільність його виробництва. При цьому використовуються методи маркетингових досліджень та економічного аналізу.

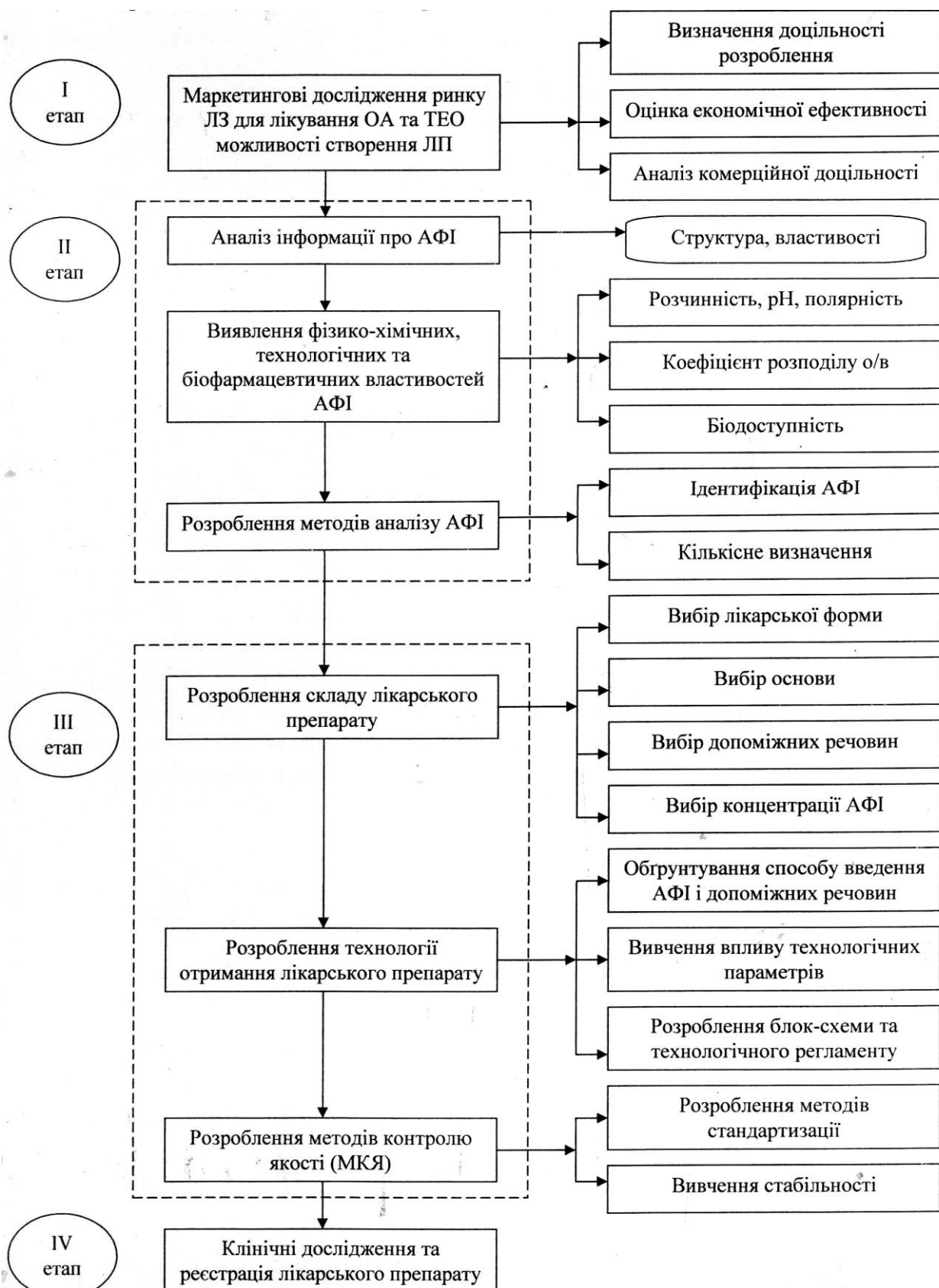


Рис. 4.1. Алгоритм розроблення складу і технології м'яких лікарських форм (лініментів, мазей, гелів, кремів, паст) з новим АФІ (на прикладі створення лініменту з анальбеном)

На II етапі проводиться цілеспрямоване інформаційне та експериментальне дослідження по вивченню фізико-хімічних, технологічних і біофармацевтичних властивостей АФІ та розробляються методики його аналізу. Над реалізацією завдань даного етапу працюють автори-розробники даної субстанції та технологи, які планують створення на її основі ЛП.

Нарешті III етап дослідження присвячується розробці складу та технології нового ЛП та методик контролю його якості.

При обґрунтуванні лікарської форми-лініменту, вирішальним фактором була необхідність у терміновості дії (знеболення) та ефективність її досягнення (в результаті активного втирання у шкіру суглоба та іншу поверхню тіла пацієнта). Важливим фактором була добра розчинність субстанції (анальбену) у воді та інших гідрофільних розчинниках.

При виборі основи створюваної лікарської форми перевага була на стороні емульсійної системи з огляду на її універсальність за фізико-хімічними властивостями (присутні гідрофільні та ліпофільні складові), економічної доцільності (75-80% води) та споживчих характеристик (м'яка консистенція, спроможність до втирання, приємний зовнішній вигляд).

Обґрунтування складу емульсії було здійснено в процесі фізико-хімічного та технологічного дослідження стабільності емульсій у критичних умовах (нагрівання, заморожування, центрифугування). В ролі олійної фази обрано масло вазелінове, що зумовлено його сумісністю з усіма типами емульгаторів, а також на відміну від рослинних олій, інертністю у хімічному відношенні та стійкістю при зберіганні. При виборі емульгатора враховувалось не тільки його здатність утворювати стабільні при тривалому зберіганні емульсії з необхідними реологічними параметрами, але і нешкідливість для організму людини та доступність на ринку. Найбільш підходящим виявився емульгатор № 1, який у достатній кількості випускається вітчизняною промисловістю, широко застосовується у медичній практиці, використання якого забезпечує високу дисперсність та необхідні в'язко-пластичні властивості одержаних емульсійних систем. Таким чином, в процесі дослідження, як носій для виготовлення лініменту з анальбеном обґрунтована емульсія, яка містить: 15% масла вазелінового, 8% емульгатору № 1, 10% поліетиленоксиду 400 і воду очищену до 100. Поліетиленоксид 400 у складі емульсії відіграє роль вологоутримувача та осмотично-активної добавки, завдяки чому лінімент не висихає на теплій поверхні шкіри.

Крім того до складу створюваного лініменту було введено сорбінову кислоту як консервант у концентрації 0,2%. Даний фрагмент досліджень виконано у мікробіологічному експерименті на кафедрі мікробіології НФАУ під керівництвом проф. І.Л. Дикого.

Обґрунтування концентрації АФІ (анальбену) для введення до складу емульсії було здійснено у фармакологічному дослідженні на базі ЦНДЛ НФАУ під керівництвом проф. Л.В. Яковлевої на моделі термічного запалення лапи у мишей. Препаратом порівняння слугував гель диклофенаку натрію 1% виробництва ВАТ ФФ «Здоров'я» (м. Харків). Враховуючи одержані дані, а також техніко-економічні аспекти застосування емульсії анальбену, для по-

дальшого дослідження була обрана емульсія зі вмістом 1% діючої речовини (анальбену).

В результаті проведених фізико-хімічних, фармакологічних та мікробіологічних досліджень обґрунтовано наступний склад лініменту (емульсії) анальбену (%):

|                      |          |
|----------------------|----------|
| Анальбену            | 1,0      |
| Масла вазелінового   | 15,0     |
| Емульгатора №1       | 8,0      |
| Поліетиленоксиду 400 | 10,0     |
| Кислоти сорбінової   | 0,2      |
| Води очищеної        | до 100,0 |

При розробленні технології отримання емульсії анальбену були обґрунтовані температурний режим і порядок введення інгредієнтів в ту чи іншу фазу емульсії, а також проведені дослідження з вибору оптимальних режимів емульгування та охолодження.

Приготування ліпофільної фази, враховуючи термостабільність вазелінового масла, а також температуру плавлення емульгатора № 1 (50-60°C), здійснювали при температурі 70°C.

Приготування гідрофільної фази включає нагрівання до 70°C суміші води очищеної і ПЕО 400, розчинення кислоти сорбінової та анальбену.

Для емульгування приготовлених ліпофільної та гідрофільної фаз обрано метод інверсії фаз, застосування якого сприяє більш високому диспергуванню і рівномірному розподілу ліпофільної фази у гідрофільному середовищі.

Швидкість емульгування була обрана з урахуванням технічних властивостей устаткування і на основі проведених досліджень. При цьому найбільш оптимальними параметрами одержання стабільних при зберіганні та добрими споживчими властивостями емульсії були одержані при емульгуванні зі швидкістю 3000 об/хв. протягом 8-10 хв. з наступним охолодженням до 35-40°C і при 500 об/хв. при охолодженні до 20-25°C. Менша швидкість емульгування не забезпечувала необхідний ступінь дисперсності олійної фази, а більша – призводила до аерації емульсії, внаслідок піноутворення.

На підставі проведених експериментальних досліджень і з урахуванням технічних можливостей устаткування сучасної вітчизняної промисловості, а також існуючих вимог, розроблена наступна технологічна схема виробництва лініменту анальбену (рис. 4.2.)

Завершенням даного етапу дослідження явилась розробка методів стандартизації запропонованого ЛП і складання проектів технологічного регламенту та методів контролю якості (МКЯ).

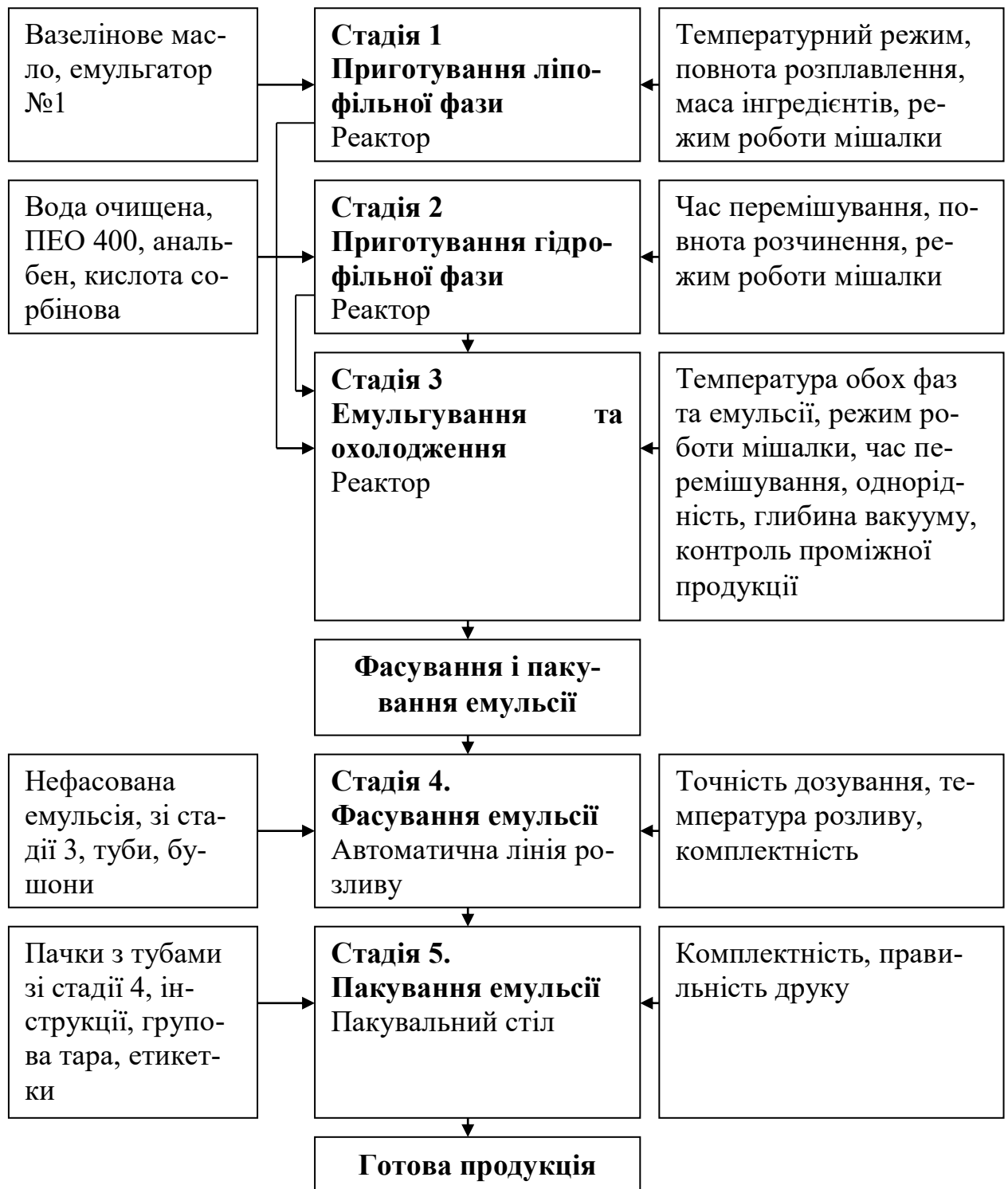


Рис. 4.2. Схема технологічного процесу виготовлення лініменту «Анальбен»

**Приклад № 2.** Розроблення складу та технології м'якої лікарської форми з заданими фармако-терапевтичними властивостями (на прикладі створення мазі «Левосин»).

У 60-70 роки XX століття актуальною проблемою у хірургії виявилась проблема лікування гнійних ран та опіків. У значній мірі це пов'язано з появою резистентних (до існуючих ЛП) форм мікроорганізмів, порушенням за-

гальної та місцевої реакції організму на мікрофлору, її токсини та ЛП, а також широким розповсюдженням стійких мікроорганізмів у клініках та інші.

Потрібні були нові лікарські препарати з новим механізмом дії. Такими препаратами стали комбіновані мазі «Левомеколь», «Левосин» та «Діоксиколь», які створені на кафедрі технології ліків НФаУ спільно з хірургами Українського інституту удосконалення ліків (УІУЛ) у 70-80 роки минулого століття.

Алгоритм розроблення складу та технології мазі «Левосин» та основні завдання, які при цьому вирішувались представлені на рис. 4.3.

Вихідними даними для даної розробки явився перелік фармакологічних активностей, якими повинен володіти бажаний лікарський препарат у формі мазі. Даний перелік було сформульовано хірургами-клініцистами УІУЛ спільно з фармакологами. Його було оформлено у вигляді заказу-замовлення під назвою «Медико-технічні вимоги» (МТВ).

У МТВ на створювану мазь для лікування інфекційних ран було зазначено, що вона повинна володіти наступними видами активності :

- протимікробною;
- дегідратаційною;
- репаративною;
- місцевоанестезуючою;
- протизапальною.

Реалізація поставленого завдання потребувала проведення широкого інформаційного та експериментального пошуку з визначенні груп АФІ спроможних забезпечити дані види активності, а також відбору конкретного АФІ з кожної групи.

Так при виборі БАР з антибактеріальною активністю аналізувалось антибіотики, антисептики та сульфаніламід, при виборі БАР для знеболення досліджувались місцеві анестетики і т. д.

Особлива увага була приділена пошуку речовин з осмотичною активністю у зв'язку з тим, що традиційні мазеві основи та їх складові таку активність не проявляли. Дана проблема була вирішена при застосуванні гідрофільних полімерів.

При цьому брались до уваги спектр дії кожної речовини, її сумісність з іншими інгредієнтами лікарської форми та стабільність при тривалому зберіганні. У результаті широкопланового і тривалого дослідження (15 місяців) з використанням 8-ми моделей фармакологічних досліджень і біля 10-ти методів фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень було обґрунтовано склад комбінованої мазі під умовною назвою «Левосин».

У процесі даної роботи було розроблено методику дослідження осмотичних властивостей допоміжних речовин та лікарських препаратів, вперше при дослідженні взаємодії між інгредієнтами комбінованого лікарського препарату застосовано методи рентгенівського дифракційного аналізу, електронної мікроскопії, рівноважного діалізу та ін.

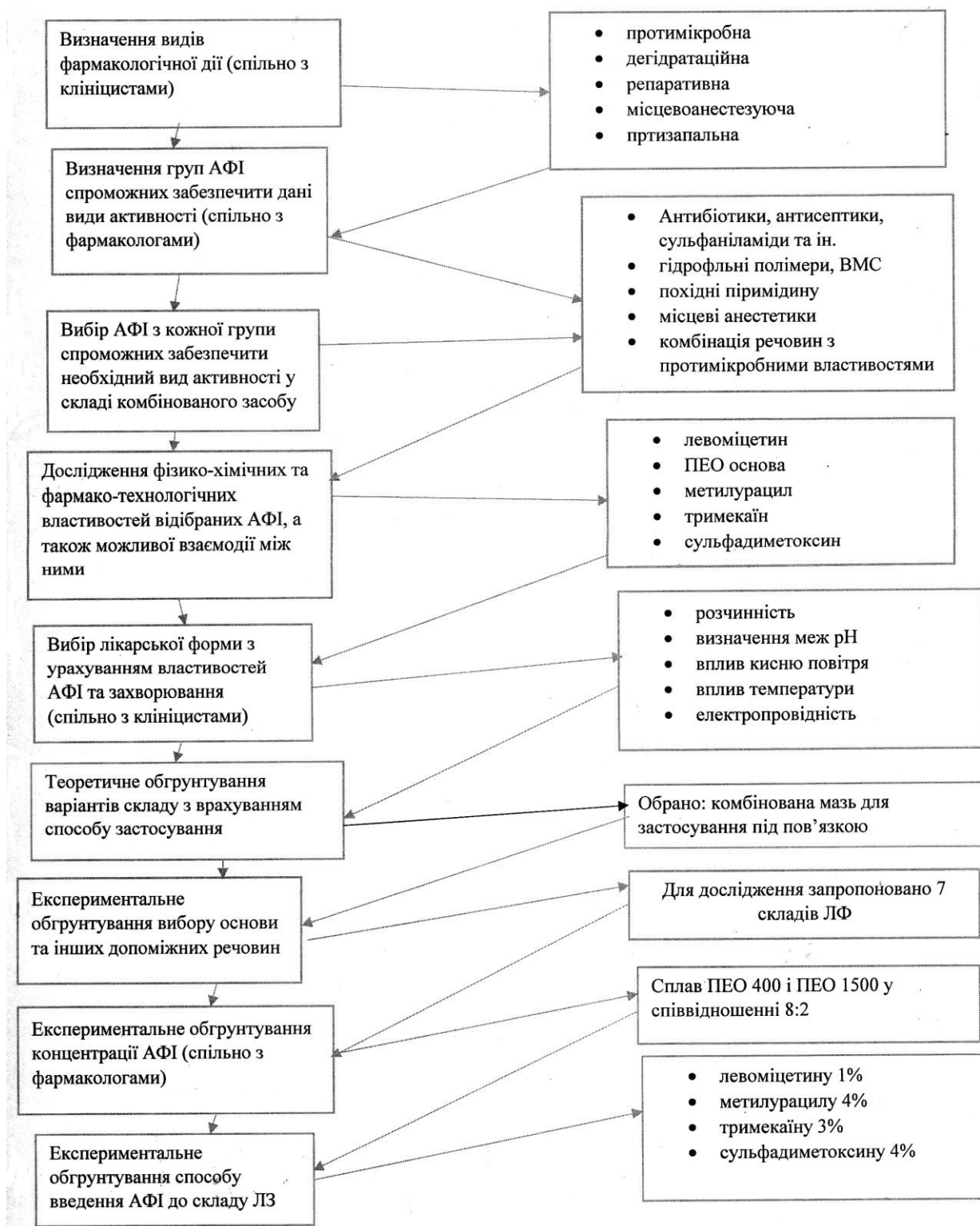


Рис. 4.3. Алгоритм розроблення складу та технології м'яких лікарських форм (мазей, кремів, гелів, пас) для лікування конкретного захворювання (на прикладі створення мазі «Левосин»)

До складу комбінованої мазі «Левосин» були обґрунтовані наступні інгредієнти (%):

- Левоміцетину 1,0
- Сульфадиметоксину 4,0

- Метилурацилу 4,0
- Тримекаїну 3,0
- Поліетиленоксиду 400 70,4
- Поліетиленоксиду 1500 17,6

У зв'язку з тим, що створювана комбінована мазь призначалась для інфікованих ран де присутні різні за об'ємом гнійні екsudати, для їх поглинання передбачена пов'язка, яка при застосуванні використовується як підложка для мазі. Необхідні консистентні властивості були обґрунтовані у результаті підбору співвідношення (8 : 2) рідкого та твердого поліетиленоксидів.

В процесі розроблення технології мазі були враховані фізико-хімічні властивості інгредієнтів і в першу чергу їх розчинність у компонентах основи, а також типове обладнання яким оснащені виробництва м'яких лікарських засобів. При виготовленні мазі «Левосин» левоміцетин, тримекаїн та сульфадиметоксин розчиняються у сплаві поліетиленоксидів при температурі 60-65°C, а метилурацил додається у вигляді тонкоподрібненої суспензії у поліетиленоксиді 400. Всі наступні етапи та операції аналогічні тим, що описані у прикладі № 1.

### ***Завдання до лабораторної роботи***

1. Приготуватигель злінкоміцинугідрохлоридом для лікування запальних захворювань пародонту. Обґрунтувати склад, розробити алгоритм виготовлення та отримати 150 г гелю з вмістом 1% лінкоміцину гідрохлориду як АФІ. Визначити критичні стадії виробництва та скласти технологічну блок-схему виготовлення гелю. Провести контроль якості гелю у відповідності до вимог ДФУ.
2. Запропонувати склад та приготувати лінімент на емульсійній основі для місцевого лікування алергодерматозів. Обґрунтувати склад лініменту на емульсійній основі для лікування алергодерматозів з використанням в якості АФІ субстанції з антигістамінною активністю та місцевого анестетика. Запропонувати алгоритм виготовлення та отримати 100 г лініменту. Визначити критичні операції виробництва та скласти технологічну блок-схему виготовлення лініменту. Здійснити контроль якості відповідно до вимог ДФУ.
3. Обґрунтувати склад та запропонувати алгоритм виготовлення комбінованої мазі для лікування інфікованих ран з відомими АФІ. Обґрунтувати склад та запропонувати алгоритм виготовлення комбінованої мазі для лікування інфікованих ран з тіотриазоліном та етонієм як АФІ. Визначити критичні стадії виробництва та скласти технологічну блок-схему виготовлення комбінованої мазі. Обирати первинне пакування та запропонувати методи контролю якості.



### **Список літератури**

1. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Дмитриевский Д. И. Создание комбинированных лекарственных форм с заданными фармако-терапевтическими свойствами на основе водорастворимых полимеров: дис. ... доктора фармацевт. наук : 15.00.01 / Дмитриевский Дмитрий Иванович. – Х., 1985. – 424 с.
3. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармацевт. навч. закл. / автори-укладачі : І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки 2010. – 600 с.
4. Котвіцька А. А. Розробка складу та технології емульсії анальбену для лікування запальних захворювань суглобів : дис.... канд. фармацевт. наук : 15.00.01 / Котвіцька Алла Анатоліївна. – Х., 2002. – 133 с.
5. Машковський М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – В 2 т. – М. : Изд-во Новая волна, 2002. – 540 с.
6. Настанова 42-3.1: 2004. Фармацевтична розробка. – К. : МОЗ України, 2004. -18 с.
7. Фармацевтические и биологические аспекты мазей : монография / Под ред. И. М. Перцева. – Х. : НФаУ: Золотые страницы, 2003. – 288 с.

## **Тема 5: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ У ФОРМІ СУПОЗИТОРІЇВ**

**Мета:** Оволодіти загальною методологією створення лікарських препаратів у формі супозиторіїв

### ***Вихідний (початковий) рівень***

1. Фармако-технологічні методи дослідження супозиторіїв.
2. Особливості введення діючих речовин у супозиторії залежно від фізико-хімічних властивостей.
3. Вимоги ДФУ до якості супозиторіїв.

### ***Інформаційний матеріал***

Ректальний спосіб введення лікарських речовин набуває все більшої актуальності у терапії багатьох захворювань. Особливість ректальних лікарських форм полягає в тому, що значна частина речовин, всмоктування яких відбувається у прямій кишці, одразу потрапляє до великого кола кровообігу, оминаючи при цьому печінку. Такий спосіб введення сприяє кращому вивільненню лікарських речовин і значно підвищує терапевтичну активність фармацевтичних препаратів.

Перевагами ректальних лікарських форм є:

- можливість використання медикаментів, всмоктування яких при застосуванні per os та інших шляхах введення ускладнено;
- підвищення швидкості всмоктування багатьох лікарських речовин, яка в багатьох випадках може дорівнюватися швидкості надходження препарату в системний кровообіг при внутрішньом'язових ін'єкціях, що в деяких випадках стає альтернативою ін'єкційному шляху введення;
- можливість використання препарату при наявності захворювань шлунково-кишкового тракту;
- більш зручне використання в педіатричній та геріатричній практиці;
- простота і безболісність введення ЛП, а також відсутність небезпеки занесення інфекції;
- можливість введення речовин, що мають неприємні органолептичні властивості;
- зниження ступеня і частоти алергічної дії препаратів;
- можливість надходження лікарських речовин безпосередньо в загальний кровообіг, обминаючи вплив шлунково-кишкового тракту і печінки, де вони можуть частково руйнуватись.

При цьому алгоритм розроблення супозиторіїв та його основні етапи будуть залежати від вихідних даних, що показано на наступних прикладах.

**Приклад № 1.** Розроблення складу і технології супозиторіїв з етамбутолу гідрохлоридом для лікування туберкульозу.

Основним принципом хіміотерапії хворих на туберкульоз є своєчасне призначення ефективних протитуберкульозних препаратів. Одним із основних туберкулостатиків, що успішно використовується при лікуванні різних форм легеневого та поза легеневого туберкульозу, є етамбутол (синтетичне похідне 1,2-стандіаміну, загальна формула  $C_{10}H_{26}Cl_2N_2O_2$ , ЄФ, 5 вид., 2004, с. 1544). ВООЗ він віднесений до життєво необхідних і найважливіших ЛП. Бактеріостатична дія препарату розповсюджується не тільки на мікобактерії туберкульозу (МБТ), що активно розмножуються позаклітинно, але й на внутрішньоклітинну популяцію.

Етамбутол призначають хворим при загостренні туберкульозного процесу, відсутності ефективності при використанні інших туберкулостатиків, лікарській стійкості МБТ до інших препаратів, загрозливих стійких побічних реакціях при лікуванні іншими хіміопрепаратами. Етамбутол також широко використовують при лікуванні позалегеневого туберкульозу.

Препарати етамбутолу виробляються як закордонною, так і вітчизняною промисловістю у вигляді таблеток та капсул з дозами по 100, 200, 400, 600 та 800 мг. Супозиторні лікарські форми з етамбутолом не відомі. Експерти ВООЗ рекомендують використовувати дозу етамбутолу 20-25 мг/кг при щоденному призначенні або 30-40 мг/кг при інтермітуючому призначенні (1-2 рази на тиждень). Однак, пероральне застосування етамбутолу та інших туберкулостатиків супроводжується побічними ефектами з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювота, втрата апетиту, анорексія, диспепсія, болі в епігастрії). У зв'язку з цим найбільш оптимальною лікарською формою є супозиторії, що істотно відрізняються від існуючих форм більш високою біодоступністю та значним зменшенням несприятливих побічних ефектів.

Оптимальну дозу етамбутолу гідрохлориду в розроблюваних супозиторіях визначали на основі аналізу рекомендацій експертів ВООЗ, досвіду успішного використання його в інших лікарських формах у клінічній практиці та результатів до клінічного дослідження створюваного препарату. Враховуючи вищезначене, була обрана оптимальна доза даного АФІ, що складала 400 мг етамбутолу г/х на 1 супозиторій. Наукове та експериментальне обґрунтування складу і технології супозиторіїв з етамбутолом г/х було здійснено за алгоритмом, який представлено на рис. 5.1.

На першому етапі експериментальних досліджень були вивчені фізичні та фізико-хімічні властивості діючої речовини. Етамбутолу г/х являє собою білий кристалічний порошок, легко розчинний у воді, розчинний у етанолі, дуже погано розчинний у ефірі та інших неполярних розчинниках. Температура плавлення 202°C.

Подальші дослідження були присвячені вибору носія – супозиторної основи, який би забезпечував необхідну біодоступність та інші властивості. Об'єктами досліджень були супозиторні основи як гідрофільного так і гідрофобного характеру, що знайшли широке застосування у фармацевтичній промисловості: твердий жир, вітепсол W-35, поліетиленоксидна та супозиторії, виготовлені на цих основах.

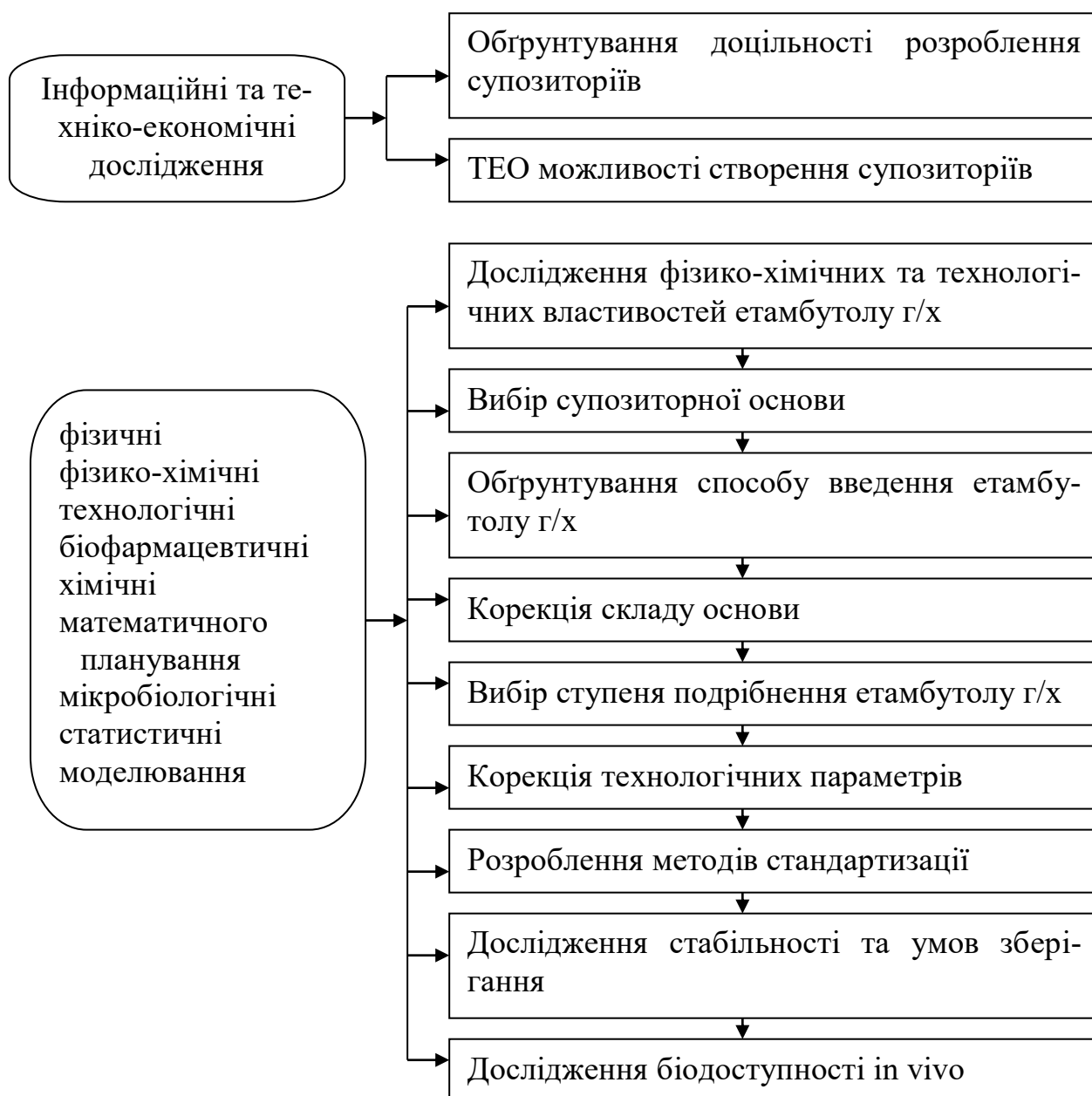


Рис. 5.1. Розроблення складу і технології супозиторіїв з етамбутолом гідрохлоридом

Для обґрунтування раціонального шляху введення етамбутолу г/х у лікарську форму була вивчена його розчинність в супозиторних основах та можливість виготовлення супозиторіїв із розчинною субстанцією.

Проведені дослідження показали, що етамбутолу г/х не розчиняється в інтервалі температур технологічного процесу виготовлення супозиторіїв в досліджуваних супозиторних основах. Виготовлення супозиторіїв з водним розчином етамбутолу г/х виявилось неможливим через значну кількість гідрофільної фази, навіть із використанням емульгаторів. Тому лікарську речовину вводили до основ у вигляді дрібнодисперсного порошку. Супозиторії виготовляли методом виливання в контурну полівінілхлоридну плівку з об'ємом чарунок 2 мл.

Результати дослідження фізико-хімічних та фармако-технологічних параметрів одержаних супозиторіїв представлені у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

**Фізико-хімічні та фармако-технологічні характеристики супозиторіїв з етамбутолу гідрохлоридом, виготовлених на різних основах**

| Основа            | Показники       |                  |                            |                     |
|-------------------|-----------------|------------------|----------------------------|---------------------|
|                   | t плавлення, °C | t тверднення, °C | час повної де-формації, хв | час розпадан-ня, хв |
| Твердий жир       | 35,00           | 30,60            | 7,80                       | 15,30               |
| Вітепсол W-35     | 33,20           | 27,40            | 6,70                       | 18,20               |
| Поліетиленоксидна | 48,40           | 45,60            | 40,20                      | 42,10               |

Примітка: P = 95%, n = 5

Аналіз показників, представлених в табл. 5.1 свідчить, що всі зразки супозиторіїв відповідають вимогам ДФУ, 1 вид.

Для вибору найбільш оптимального носія етамбутолу г/х вивчали кінетику вивільнення діючої речовини із досліджуваних зразків супозиторіїв. Дослідження проводили методом *in vitro* на імітаторі абсорбції типу SM 16750 фірми «Sartorius» з камерою типу SM 15754. Кількісний вміст етамбутолу г/х в діалізаті визначали методом неводного титрування.

Залежність концентрації етамбутолу г/х у діалізаті від часу вивільнення представлена на рис. 5.2.

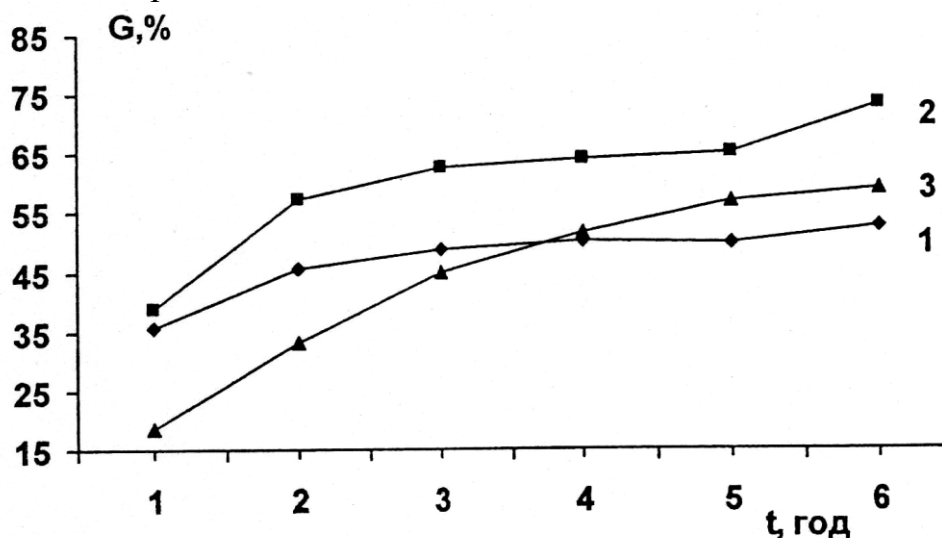


Рис. 5.2. Залежність ступеня вивільнення етамбутолу гідрохлориду (G, %) від часу (t, год.) із супозиторіїв, виготовлених на основах: 1 – вітепсол W-35; 2 – твердий жир; 3 – поліетиленоксидна

Аналіз представлених даних дозволив зробити висновок про перевагу гідрофобних основ, а серед них твердого жиру. За 6 годин експерименту із даної основи вивільнилось близько 63% діючої речовини, із основи вітепсол W-35 – близько 50%. При цьому, дана висока концентрація діючої речовини підтримувалась практично постійно, що дає можливість прогнозувати пролонговану дію препарату. Тому для подальших досліджень були вибрані зразки супозиторіїв на гідрофобних основах, кінетика вивільнення етамбутолу г/х з

яких відповідає фармако-терапевтичному призначенню створюваного препарату.

Наступним кроком у експериментальних дослідженнях стало обґрунтування вибору поверхнево-активної речовини (ПАР), яка вводиться до складу суспензійних лікарських систем для поліпшення більш рівномірного розподілу діючої речовини внаслідок підвищення спорідненості між ними (етамбутолу г/х – гідрофільна речовина, а твердий жир і вітепсол W-35 – гідрофобні) та поліпшення технологічних показників препарату.

Для цього супозиторії з етамбутолом г/х виготовляли на основі твердого жиру та вітепсолу W-35 з додаванням ПАР: емульгатор № 1, емульгатор Т-2, твін-80 у концентрації 5% кожного.

Результати дослідження впливу ПАР на вивільнення етамбутолу г/х свідчать, що даний процес у значній мірі залежить від природи ПАР. Емульгатор № 1 збільшував вивільнення діючої субстанції з обох використаних основ, але з супозиторіїв на твердому жирі воно було найбільш значне: через 1 годину після початку дослідження вивільнилося 43%, через 2 години – 65%, а через 3 години – вже 74% етамбутолу г/х аналізувалось у діалізаті. Емульгатор Т-2, навпаки, затримував вивільнення діючої речовини з використаних основ. Пояснюється дане явище різними фізико-хімічними властивостями використаних ПАР.

При дослідженні впливу концентрації емульгатору № 1 на кінетику вивільнення етамбутолу г/х з супозиторіїв на основі твердого жиру були одержані переконливі дані, що в межах 1-5% емульгатор № 1 прискорює вивільнення АФІ, а в межах 5-10%, навпаки, поступово уповільнює цей процес. Максимальна концентрація етамбутолу г/х в діалізаті реєструвалася при додаванні в супозиторії 5% емульгатора № 1.

Проведені експериментальні дослідження показали, що оптимальне вивільнення етамбутолу г/х забезпечує основа, що складається з твердого жиру з додаванням 5% емульгатора № 1.

Наступним кроком при даній розробці було обґрунтування ступеню подрібнення порошку етамбутолу г/х, так як ступінь дисперсності твердої фази впливає на біофармацевтичні властивості та терапевтичну дію препарату. Крім того, при ректальному введенні суспензійного препарату недостатньо подрібнена лікарська речовина при контакті зі слизовою прямої кишки може викликати її подразнення.

Порошок етамбутолу г/х подрібнювали на барабанному млині типу 260.21/22 і поділяли на фракції за допомогою набору сит із отворами розміром 250, 180, 125, 90, 63 та 45 мкм.

Абсолютні розміри часток етамбутолу г/х визначали методом мікроскопії за допомогою мікроскопа МБР-2. Для дослідження були використані 4 фракції порошку етамбутолу г/х з розмірами часток: 125-180 мкм, 90-125 мкм, 63-90 мкм, 46-63 мкм.

З кожною фракцією порошку етамбутолу г/х були виготовлені зразки супозиторіїв на основі твердого жиру з додаванням 5% емульгатора № 1. Вивчення впливу дисперсності порошку етамбутолу г/х на його вивільнення із

супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу на приладі імітаторі абсорбції фірми «Sartorius». На підставі одержаних результатів будували графіки залежності ступеня вивільнення етамбутолу г/х із супозиторіїв з різним розміром часток діючої речовини в залежності від часу (рис. 5.3.).

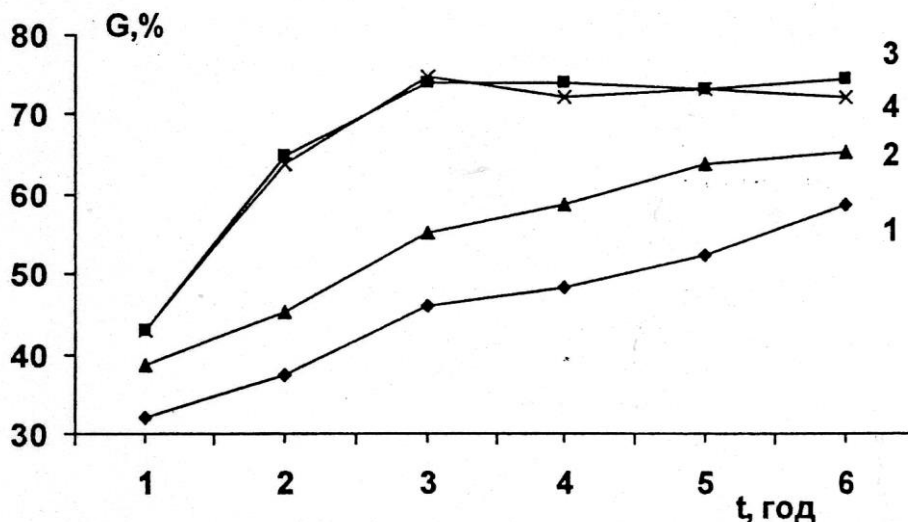


Рис. 5.3. Залежність ступеня вивільнення етамбутолу гідрохлориду (G, %) від розміру його часток: 1 – 125-180 мкм; 2 – 90-125 мкм; 3 – 63-90 мкм; 4 – 45-63 мкм

Як видно із даних рис. 5.3. вивільнення АФІ із супозиторіїв залежить від ступеню його дисперсності. Максимальне вивільнення спостерігалось при використанні фракції порошку, починаючи з розміру часток 63-90 мкм. Дане явище пояснюється збільшенням питомої поверхні порошку, що сприяє прискоренню контакту фаз і, як наслідок, розчинності субстанції. При подальшому подрібненні етамбутолу г/х до одержання часток з розмірами 45-63 мкм показник його вивільнення із супозиторіїв практично не змінився. Тому раціонально використовувати фракцію порошку з розміром часток від 63 до 90 мкм, що забезпечує необхідні біофармацевтичні властивості супозиторіїв з етамбутолом г/х і дає можливість уникнути зайвого подрібнення, небажаного з хімічної та економічної точки зору.

В результаті проведеного комплексу фізико-хімічних, фармако-технологічних та біофармацевтичних досліджень обґрунтовано раціональний склад супозиторіїв з етамбутолу г/х.

Склад на один супозиторій:

Етамбутолу г/х в перерахунку на 100% речовину – 0,4 г

Основи: (твердого жиру 95% + 5% емульгатора № 1) достатня кількість для одержання супозиторію масою – 2,0 г

Залежно від розміру чарунок полівінілхлоридної стрічки маса використаної основи може бути іншою.

Розроблення технології виготовлення супозиторіїв була направлена на уточнення температурного режиму гомогенізації супозиторної маси та її розливу у первинну тару, швидкості роботи перемішувачів та режиму охолодження. Дані технологічні параметри відпрацьовувалися під контролем

структурно-механічних (реологічних) властивостей супозиторних мас та якісних характеристик одержаної продукції (рис. 5.4.)

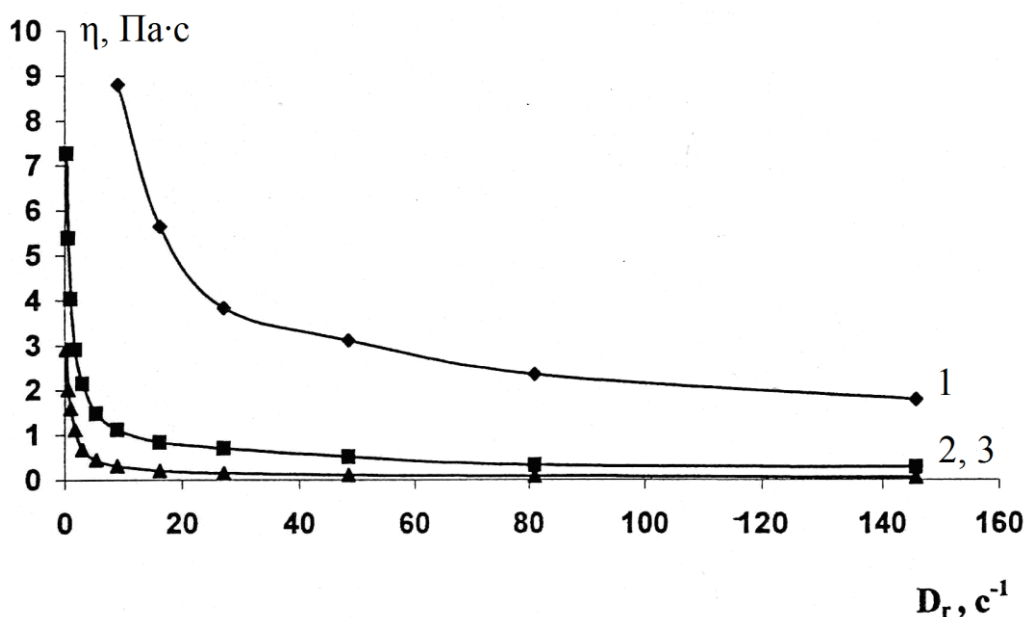


Рис. 5.4. Залежність структурної в'язкості супозиторної маси з етамбутолу гідрохлоридом від градієнта швидкості зсуву при температурах (t): 1 – 33°C; 2 – 35°C; 3 – 37°C

З метою визначення оптимальних температур виготовлення та дозування супозиторної маси, швидкості та часу її перемішування, вивчали її реологічні властивості в межах температур від 45° до 33°C, за яких вона знаходиться в рідкому стані, при різних градієнтах швидкості зсуву.

Пов'язуючи поведінку течії розплавленої супозиторної маси з технологією виготовлення супозиторіїв з етамбутолу г/х обґрунтовані температурні режими їх виготовлення та дозування в первинний пакувальний матеріал. У зв'язку з тим, що при температурі  $\geq 37^\circ\text{C}$  супозиторна маса має низькі реопараметри, при виготовленні та дозуванні супозиторіїв можлива седиментація твердої фази. Це може привести до неоднорідності та розшарування препарату. При зниженні температури до 33°C структурно-механічні показники системи значно збільшуються і текучість її настільки уповільнюється, що це приводить до утруднення дозування (розливу) супозиторної маси. Таким чином, супозиторну масу в диспергаторі слід охолоджувати до температури близько 35°C і підтримувати таку ж температуру у дозуючому насосі.

Іншим, важливим технологічним фактором, що впливає на якісний показник супозиторіїв є швидкість перемішування та гомогенізації маси. На цей процес впливає присутність у системі ПАР – емульгатора № 1. При значних швидкостях перемішування відбувається аерація супозиторної маси, тобто збільшення її об'єму за рахунок піноутворення. Тому використання потужних мішалок із високою частотою обертань у процесі виготовлення супозиторіїв з етамбутолу г/х не раціональне. Дослідження впливу швидкості перемішування супозиторної маси на якість отриманих супозиторіїв дозволило обґрунтувати необхідну швидкість ( $0,9 \text{ с}^{-1}$ ) та час гомогенізації (60-90 хв).





Рис. 5.5. Технологічна схема виробництва супозиторіїв з етамбутолу гідрохлоридом

Режим охолодження розлитих у первинну тару супозиторіїв було обґрунтовано під контролем їх стійкості до руйнування. Найбільш високі пока-

знижки стійкості до руйнування виявили зразки супозиторіїв, які охолоджувалися при температурі від 10 до 16°C.

Схема технологічного процесу виготовлення супозиторіїв з етамбутолу г/х представлена на рис. 5.5.

### **Фармакокінетична оцінка супозиторіїв**

Вивчення фармакокінетики препаратів дає можливість визначити передумови їх терапевтичної дії та успішного застосування. Це особливо актуально в терапії туберкульозу, тому що в крові хворих повинна знаходитися необхідна концентрація туберкулостатиків, яка забезпечує бактеріостатичну (бактерицидну) активність по відношенню до мікобактерій туберкульозу.

Мета даного фрагменту дослідження – вивчення ступеня та кінетики всмоктування АФІ супозиторіїв з етамбутолу г/х при її ректальному введенні тваринам. Як препарат порівняння буди використані таблетки «Етамбутол» виробництва НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

Фармакокінетичні дослідження проводили на щурах лінії Вістар, масою 220-250 г. Тварини були розділені на дві групи. Першій групі одноразово ректально вводили супозиторії з етамбутолу г/х у добовій терапевтичній дозі 0,01 г/кг (за етамбутолом), другій групі – одноразово вводили внутрішньо-шлунково таблетки «Етамбутол» в аналогічній дозі.

Аналіз етамбутолу г/х, екстрагованого із крові тварин проводили спектрофотометричним методом у динаміці: до введення препаратів та через 1, 2, 4, 6, 8, 10 і 24 годин після введення. Кров у тварин відбирали із хвостової вени.

Результати порівняльного вивчення всмоктування етамбутолу г/х у крові щурів із супозиторіїв та із таблеток (табл. 5.2) свідчать, що застосування супозиторіїв з етамбутолу г/х супроводжується більш швидким всмоктуванням лікарської речовини у кров експериментальних тварин, ніж із препарату порівняння.

Таблиця 5.2

### **Концентрація етамбутолу гідрохлориду у крові щурів**

| Лікарська форма | Концентрація препарату (мкг/мл) у крові |                |                |               |               |                |               |
|-----------------|-----------------------------------------|----------------|----------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
|                 | через 1 год                             | через 2 год    | через 4 год    | через 6 год   | через 8 год   | через 10 год   | через 24 год  |
| супозиторії     | 0,115 ± 0,011*                          | 0,189 ± 0,018* | 0,173 ± 0,015* | 0,165 ± 0,02* | 0,158 ± 0,02* | 0,110 ± 0,015* | 0,04 ± 0,002* |
| таблетки        | 0,037 ± 0,001                           | 0,07 ± 0,001   | 0,136 ± 0,02   | 0,121 ± 0,02  | 0,105 ± 0,002 | 0,078 ± 0,018  | 0             |

Примітка. \* - вірогідність відносно препарату порівняння,  $P < 0,05$ ;  $n = 6$ .

На основі одержаних результатів будували фармакокінетичні криві етамбутолу г/х при різних способах його введення (рис. 5.6.).

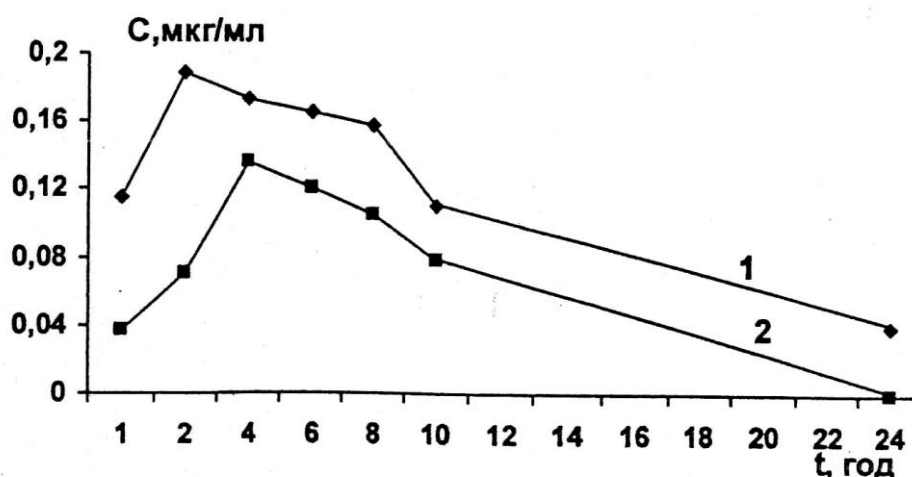


Рис. 5.6. Фармакокінетичні криві етамбутолу гідрохлориду у крові експериментальних тварин після введення: 1 – супозиторіїв з етамбутолу гідрохлоридом; 2 – таблеток «Етамбутол»

На підставі аналізу одержаних даних можна зробити висновок, що використання етамбутолу г/х у формі супозиторіїв більш доцільне, тому що максимальна концентрація його у крові спостерігається вже через 2 години і утримується впродовж 24 годин в той час, як при прийомі таблеток з етамбутолу г/х пік його концентрації у крові спостерігається тільки через 4 години і утримується протягом 10-12 годин.

Фармакокінетичні параметри супозиторіїв та таблеток з етамбутолу г/х, розраховані модельно-незалежним методом статистичних моментів із використанням прикладної програми M-IND, що дозволяє проводити первинне опрацювання даних «концентрація – час» в крові і сечі тварин для різних способів введення препаратів наведені в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

**Основні параметри фармакокінетики етамбутолу гідрохлориду при застосуванні супозиторіїв з етамбутолу гідрохлоридом і таблеток «Етамбутол» виробництва НВЦ «Борщагівський ХФЗ»**

| Фармакокінетичні параметри | Супозиторії з етамбутолом 0,4 | Таблетки «Етамбутол» |
|----------------------------|-------------------------------|----------------------|
| $AUC_1$                    | 2,94                          | 1,606                |
| $AUC_{\infty}$             | 3,406                         | 2,794                |
| $T_{max}$                  | 2                             | 4                    |
| $C_{max}$                  | 0,189                         | 0,136                |
| $K_{el}$                   | 0,155                         | 0,089                |
| $T_{1/2}$                  | 7,896                         | 5,367                |
| $MRT_{po}$                 | 12,92                         | 9,034                |
| $F$                        | 1,4                           |                      |

Розрахунок ряду параметрів фармакокінетики супозиторіїв з етамбутолу г/х, проведений у порівнянні з таблетками «Етамбутол», показав, що площа під фармакокінетичною кривою АФІ після введення супозиторіїв збільшується на 83%, подовжується час перебування препарату у крові і в цей час зберігається його терапевтична концентрація. Константа швидкості елімінації АФІ при прийомі супозиторіїв збільшується на 74% у порівнянні з використанням таблеток «Етамбутол». Середній час утримання етамбутолу г/х при ректальному введенні ( $MRT_{PO}$ ) на 43% вище, ніж при пероральному застосуванні. Ступінь біодоступності супозиторіїв з етамбутолу г/х у порівнянні з таблетками «Етамбутол» складає 1,4.

**Приклад № 2.** Розроблення складу і технології супозиторіїв «Фітопрост» для лікування захворювань передміхурової залози.

Дана розробка здійснена на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету.

Алгоритм та методологія експериментальних досліджень зі створення комбінованих супозиторіїв з рослинними екстрактами «Фітопрост» представлена на рис. 5.7. та 5.8.

Інформаційно-пошуковий етап досліджень присвячений обґрунтуванню складу діючих речовин та доцільності створення супозиторіїв на основі рослинних екстрактів наведено на рис. 5.8.

Наводимо коротку характеристику обраних у результаті інформаційно-пошукового дослідження рослинних екстрактів.

**Пальми Сабаль (*Serenoa Repens*) сухий екстракт**, (Ph. Eur. 6.0, р. 2864-2865).

Являє собою дрібнодисперсний порошок, від молочно-білого до жовтуватого кольору, отриманий за допомогою  $CO_2$  екстракції плодів пальми, з наступною адсорбцією на інертному носії. Частково розчиняється у воді, гліцерині, водно-спиртових розчинах.

Нормалізує функції статевої і репродуктивної системи, ендокринних залоз, володіє сечогінними і протизапальними властивостями.

За рахунок здатності до пригнічення синтезу ДГТ застосовується в терапії аденоми передміхурової залози, при інфекціях сечовивідних шляхів.

**Кореня кропиви (*Urtica dioica* L.) сухий екстракт**, (ТУ У 20.4-2829512401-001:2013).

Являє собою жовто- або буро-коричневий дрібно-дисперсний порошок з характерним запахом і смаком, отриманий з висушеного коріння кропиви методом спиртової екстракції.

Екстракт кореня кропиви пригнічує фермент аромат азу і активність мембранної Na/K-АТФази, внаслідок чого уповільнюється обмін речовин в клітинах передміхурової залози, і разом з цим, її ріст. Застосовується в терапії аденоми передміхурової залози та інфекцій сечовивідних шляхів.

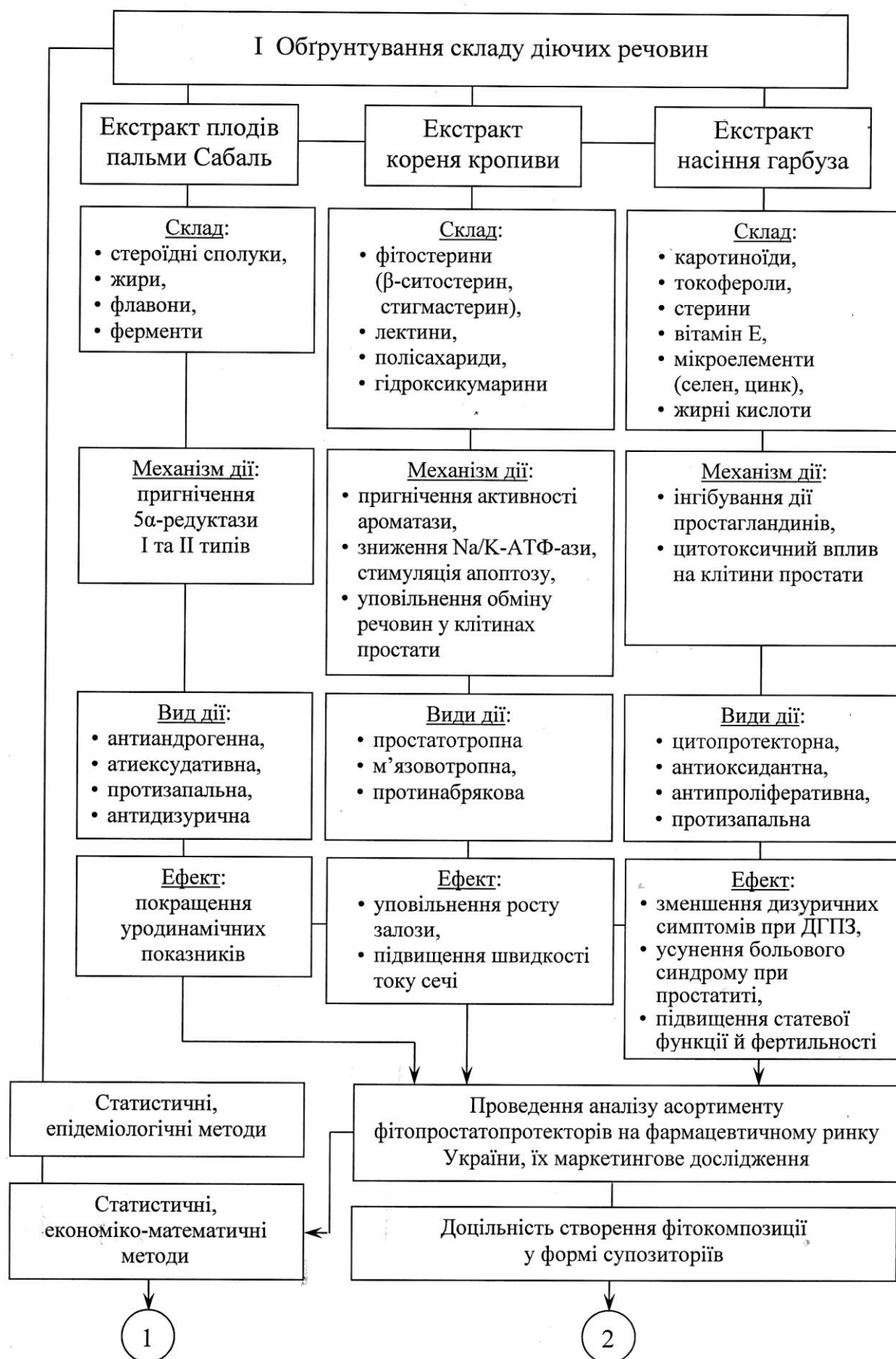


Рис. 5.7. Алгоритм обґрунтування складу АФІ для створення супозиторіїв «Фітопрост»



Рис. 5.8. Методологія та алгоритм створення супозиторіїв «Фітопрост»

**Насіння гарбуза (*Cucurbita Pepo*) сухий екстракт, (ТУ У 20.4-2829512401-001:2013).**

Являє собою білий порошок з характерним запахом, одержаний шляхом екстракції зрідженим CO<sub>2</sub>. Виявляє цитопротекторний, антиоксидантний ефекти, пригнічує проліферацію клітин передміхурової залози, усуває дізурічні розлади, зменшує больовий синдром. За рахунок високого вмісту цинку і селену нормалізує функціональну активність простати, покращує сечовипускання, перешкоджає виникненню простатиту, покращує сперматогенез та сексуальну функцію чоловіків.

З метою вибору раціонального складу та обґрунтування технології виробництва супозиторіїв з фіто екстрактами були досліджені найбільш важливі фізико-хімічні властивості порошків рослинних екстрактів – розчинність та дисперсний склад.

При виборі супозиторної основи були виготовлені зразки супозиторіїв з фіто екстрактами на різних основах (табл. 5.4) і проведені їх дослідження на розпадання, стійкість до руйнування, а також визначення показника рН.

Таблиця 5.4

Склад досліджуваних супозиторних основ

| № зразка | Тип супозиторної основи | Допоміжні речовини                            | Вміст допоміжних речовин в основі, % |
|----------|-------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|
| 1        | Гідрофобна              | Witepsol W                                    | 100                                  |
| 2        | Гідрофобна              | Witepsol H                                    | 100                                  |
| 3        | Гідрофобна              | Suppocire                                     | 100                                  |
| 4        | Гідрофобна              | Твердий жир                                   | 100                                  |
| 5        | Гідрофільна             | ПЕО – 1500<br>ПЕО – 400                       | 90<br>10                             |
| 6        | Гідрофільна             | Проксанол – 268<br>ПЕО-400<br>Пропіленглицоль | 42<br>23<br>35                       |

З метою остаточного вибору виду основи приведено визначення наявності в супозиторіях сполук, що мають простапротекторні властивості, а також визначення концентрації токсичних елементів; проведені дослідження якісного складу та кількісного вмісту макро- і мікроелементів у супозиторіях.

За рахунок незадовільної розчинності до складу супозиторної маси рослинні екстракти вводилися за типом суспензії. З метою дослідження розподілу частинок порошків фітоекстрактів в супозиторіях проводили аналіз впливу розміру частинок діючих речовин і температури супозиторної маси при виливанні супозиторіїв на седиментацію порошків лікарських речовин.

У результаті визначена лінійна залежність розподілу діючих речовин по довжині супозиторію. Отримані функціональні залежності коефіцієнтів лінійної апроксимації можуть використовуватися для прогнозування розподілу частинок порошків діючих речовин у супозиторіях при розливанні супозиторної маси у форми.

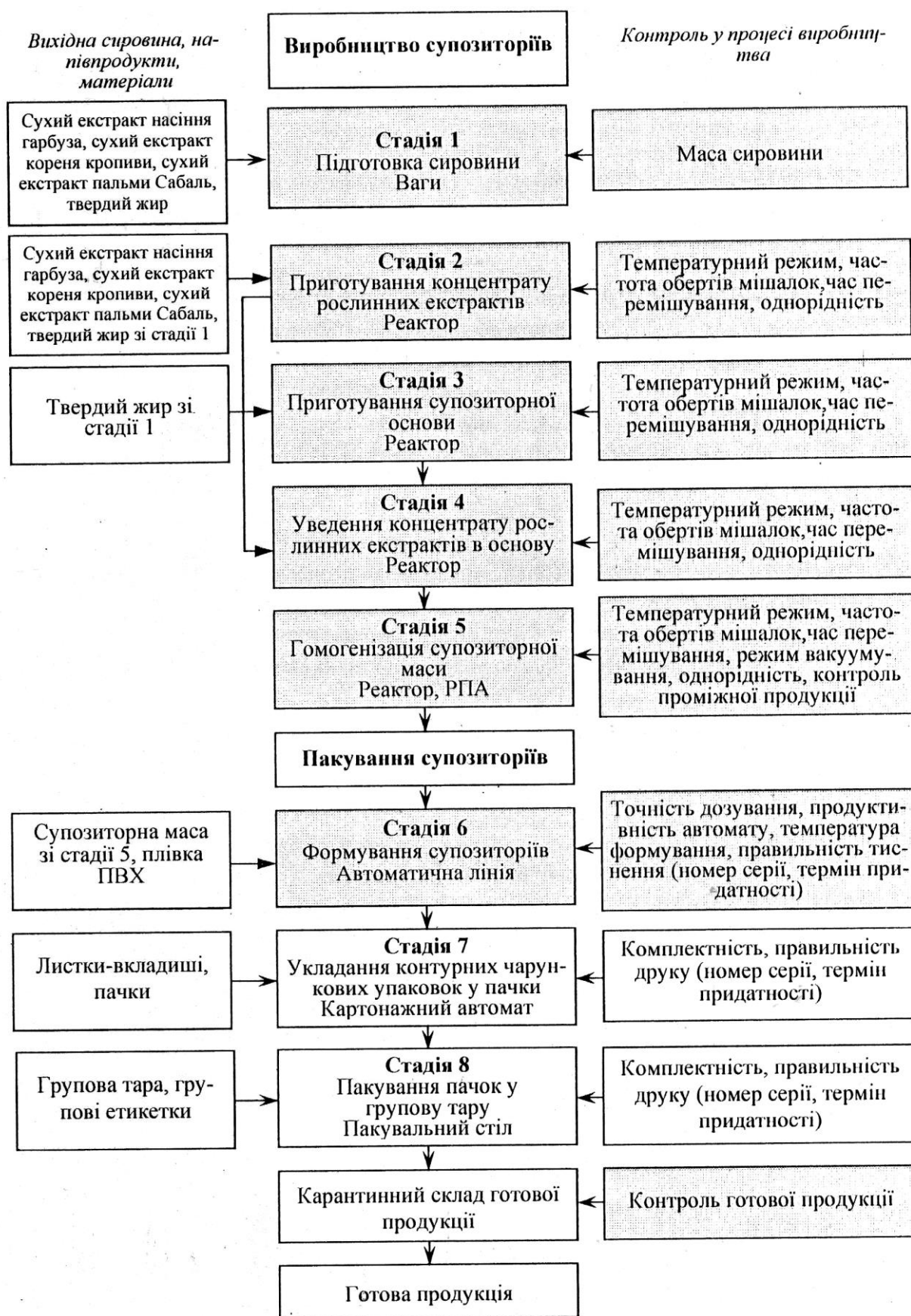


Рис. 5.9. Технологічна схема виробництва супозиторіїв «Фітопрост»

З метою визначення оптимального температурного режиму ведення технологічного процесу виробництва, зокрема діючих речовин у супозиторні



основу та виготовлення супозиторної маси, були досліджені реологічні властивості супозиторної основи та супозиторної маси для виготовлення супозиторіїв «Фітопрост»

З метою визначення режиму виробництва супозиторіїв «Фітопрост» проводили термогравіметричні дослідження діючих компонентів (сухих рослинних екстрактів плодів пальми Сабаль, кореня кропиви, насіння гарбуза) та готових супозиторіїв.

На підставі результатів фізико-хімічних, реологічних і фармако-технологічних досліджень експериментально обґрунтовано склад і розроблено технологію виробництва супозиторіїв «Фітопрост». Технологічну схему виробництва супозиторіїв «Фітопрост» наведено на рис. 5.9.

### ***Завдання до лабораторної роботи***

1. Розробити склад, обрати основу та розробити технологію супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань із наступними компонентами: троксерутин, сухий екстракт гінкго білоба. Скласти технологічну схему виробництва.
2. Розробити склад, обрати основу та розробити оптимальну технологію супозиторіїв для лікування вагінітів. Скласти алгоритм дослідження та технологічну схему виробництва.

### ***Список літератури***

1. Гриценко В. І. Методологія створення ректальних лікарських засобів для лікування захворювань передміхурової залози / В. І. Гриценко // Клінічна фармація. – 2014. – Т. 18, № 3. – С. 47-51.
2. Гриценко В. И. Исследование распределения тамсулозина гидрохлорида в суппозиториях / В. И. Гриценко, Е. А. Рубан, В. А. Жук // Фармация Казахстана. – 2014. – № 8. – С. 35-38.
3. Левачкова Ю. В. Методологія створення вагінальних супозиторіїв на основі комбінації природних та синтетичних речовин / Ю. В. Левачкова // Управление, экономика и обеспечение качества в фармации. – 2009. – № 3 (5). – С. 23-27.
4. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
5. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / автори-укладачі : І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки 2010. – 600 с.
6. Романова Я. Ю. Розробка та стандартизація складу і технології виробництва супозиторіїв з етамбутолу гідро хлоридом та комбінованих супозиторіїв «Піризмид-М» для лікування туберкульозу : дис. ... канд. фармац. н. : спец. 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів / Я. Ю. Романова. – Х., 2004. – 153 с.

## **Тема 6. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ТА ПІДХОДИ ДО РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**

**Мета:** Засвоїти основні принципи та підходи до розробки основних положень технологічного процесу отримання парентеральних ЛП; скласти алгоритм розробки складів та технології парентеральних препаратів; обирати спосіб розчинення діючої речовини, оптимальне значення рН розчину, допоміжні речовини; здійснювати вибір стабілізаторів для захисту лікарських речовин; вибрати параметри розчинення, метод фільтрування, первинну упаковку, визначати режими стерилізації, умови зберігання; проведення контролю якості.

### ***Вихідний (початковий рівень)***

1. Фактори, що впливають на стабільність розчинів для парентерального застосування.
2. Стабілізація розчинів для парентерального застосування.
3. Основні технологічні стадії отримання розчинів для парентерального застосування в ампулах та флаконах.
4. Методи стерилізації розчинів для парентерального застосування.
5. Види контролю якості розчинів для парентерального застосування.

### ***Інформаційний матеріал***

Лікарські препарати для парентерального застосування – це стерильні препарати, призначені для введення (підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально) шляхом ін'єкцій, інфузій або імплантацій в організм людини або тварини. Саме завдяки цьому до даної групи препаратів пред'являються найжорсткіші вимоги щодо їх стерильності, апірогенності, відсутності будь яких механічних домішок. Також ці препарати повинні бути хімічно стійкими та стабільними при зберіганні.

Жорсткі вимоги, відповідно, висуваються також до умов виробництва парентеральних препаратів, яке відбувається згідно з вимогами GMP.

Розроблення парентеральних ЛП передбачає комплексний та багатогранний підхід як до складу, так і до технології даних препаратів. Перед початком розроблення необхідно, перш за все, чітко уявляти фармакологічне призначення препарату, область та діапазон його дії.

Необхідно вивчити фізико-хімічні властивості субстанції (або субстанцій), ступінь її розчинності у розчинниках, які зазвичай застосовуються при створенні парентеральних препаратів (вода очищена, масла рослинні тощо), вибрати як оптимальний розчинник, так і умови технологічного процесу розчинення (наприклад, температуру, швидкість обертів мішалки). Для покращення розчинності малорозчинних сполук доцільним є проведення досліджень з вибору солюбілізаторів. Також необхідно вивчити, чи не відбувається хімічна деструкція діючої речовини у рідкому середовищі. У цьому випадку необхідним є застосування відомих методів стабілізації парентеральних

ін'єкційних розчинів. На хімічну стійкість отриманого розчину також можуть впливати такі фактори, як рН рідкого середовища, контакт із ампульним склом, а також взаємодія з іншими компонентами препарату, які, у разі створення багатокомпонентного комбінованого ЛП при переході у рідке становище (при розчиненні) можуть взаємодіяти один з одним. При цьому також може спостерігатися зміна фармакологічної дії основних компонентів як у бік синергетичності, так і, навпаки, до повної її втрати, що обов'язково треба враховувати.

Відомо, що кожна субстанція, яка може бути складовою частиною парентерального ЛП, має своє оптимальне середовище розчинення та, відповідно, умови, при яких процес розчинення відбувається найбільш швидко.

До добре розчинних відносяться такі речовини, які в 100 г (мл) води розчиняються в кількості 1 г та більше (натрію хлорид, цукор).

Малорозчинні речовини розчиняються в кількості від 0,01 г до 1 г в 100 г (мл) води (кальцію гідроксид, кальцію сульфат).

Практично нерозчинні речовини (барію сульфат, кальцію карбонат) не можуть розчинитися в 100 г (мл) води в кількості більше, ніж 0,01 г.

Відомо, що для прискорення процесу розчинення багатьох лікарських субстанцій використовують солюбілізатори – спеціальні ПАР, в присутності яких підвищується розчинність речовин, які є важкорозчинними у воді.

Наприклад, солюбілізаторами в амінокислотних розчинах є поліспирти – поліюлі сорбіт і ксиліт, які є одночасно і енергетичними компонентами розчинів. Для полегшення розчинення амінокислот і стабілізації розчинів можуть бути використані і біополімери, що підвищують в'язкість розчинів і запобігають осадженню: желатин, крохмаль, альгінова кислота та інші.

Як солюбілізатори, що забезпечують отримання стабільних інфузійних розчинів, застосовують і ПАР різної хімічної природи: неіонні – поліоксіетілований естер сорбітану, поліоксіетізоване касторове масло, або аніонні – натрію холат, натрію лаурилсульфат, натрію деоксіхолат, натрію і калію лаурати, натрію олеат.

Відомий у якості солюбілізатора полівінілпірролідон, який є синтетичним полімером та використовується також в інфузійних препаратах дезінтоксикаційної дії.

Необхідно пам'ятати, що для виготовлення парентеральних препаратів повинні використовуватися тільки речовини сорту «для ін'єкцій».

Відомо, що при контакті ін'єкційного розчину зі стінками ампули або флакона може відбуватися хімічна взаємодія. Наслідком цього може бути гідроліз препарату, осадження, ізомеризація, інактивація активного фармацевтичного інгредієнту тощо. Одним із показників, які також можуть змінюватися при значній хімічній взаємодії, є зміна рН ін'єкційного розчину.

У деяких випадках як лікарські субстанції, так і ін'єкційні розчини на їх основі можуть окислюватися киснем повітря навколишнього середовища (розчин еуфіліну). Для запобігання цього буде необхідно створити такі технологічні умови, які будуть перешкоджати даному процесу, наприклад, запаювання в струмені інертного газу (газовий захист).

Серед фізичних властивостей треба також звернути увагу на світлочутливість діючих речовин, які можуть піддаватися руйнуванню під дією ультрафіолетового випромінювання сонячного світла (наприклад, ціанокобаламін). В цьому випадку у якості первинної упаковки для парентерального препарату слід розглядати контейнер (ампулу або флакон) зі світлозахисного темного скла і в подальшому саме з ним проводити дослідження щодо хімічної стійкості та інші.

При створенні інфузійних розчинів слід також приділити увагу необхідності їх ізотонізації, а також можливої взаємодії ізотонізуючих агентів з діючою речовиною.

Важливою умовою отримання якісного препарату також є його мікробіологічна чистота. З цією метою необхідно визначити термостабільність або термолабільність активних компонентів ЛП для визначення найбільш раціонального способу його стерилізації.

Так, наприклад, для термостабільних речовин доцільним є використання методів стерилізації, які мають жорсткі температурні режими, але вони є найбільш дешевими та найменш ресурсозатратними (автоклавування, оброблення текучою парою та інші).

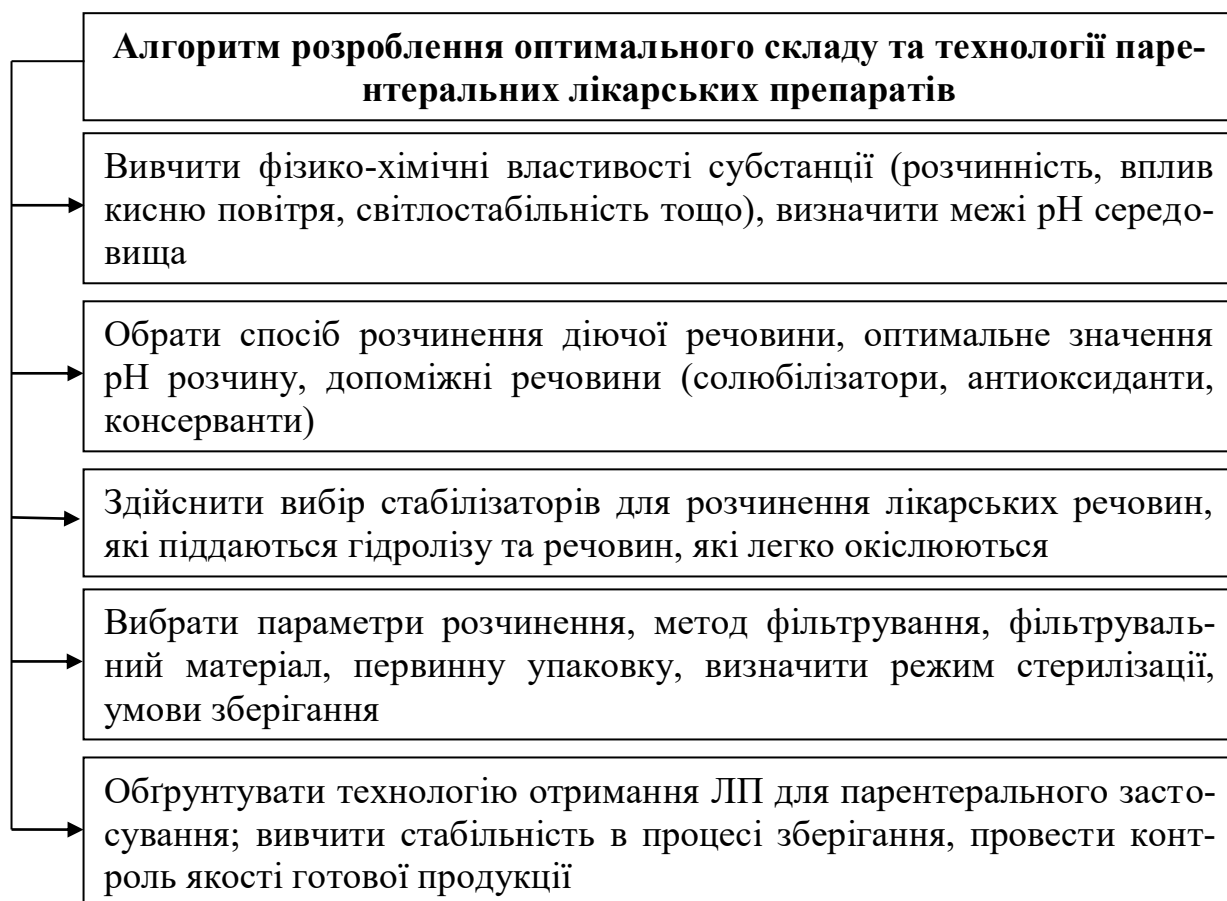


Рис. 6.1. Алгоритм розробки парентеральних лікарських засобів

Для термолабільних речовин доцільно використовувати інші методи стерилізації, які мають більш високу вартість, але не потребують високих те-

мпературних режимів, чим сприяють збереженню діючих речовин препарату (стерильна фільтрація).

З метою підвищення мікробіологічної чистоти в процесі зберігання є доцільним проведення досліджень з вибору консервантів та їх впливу на стабільність парентерального ЛП.

Таким чином, для створення алгоритму розроблення парентеральних ЛП є доцільним використання схеми на рисунку 6.1.

### ***Завдання до лабораторної роботи***

1. Користуючись наведеним теоретичним матеріалом та алгоритмом розробки оптимального складу та технології парентеральних ЛП, теоретично обґрунтувати склад діючих та допоміжних речовин розчину магнію сульфату 25% для ін'єкцій в ампулах. Провести необхідні дослідження з розчинності діючої речовини, вибору солубілізаторів, якщо це є необхідним, стабілізації розчину. Провести дослідження з вибору методів стерилізації та вибрати оптимальні режими. Запропонувати та здійснити методи контролю якості розчину магнію сульфату 25% для ін'єкцій в ампулах.
2. Запропонувати та теоретично обґрунтувати склад парентерального ЛП для ін'єкцій в ампулах для терапії запальних процесів у суглобах. Якщо склад діючих речовин налічує два або більше компонентів, також обґрунтувати доцільність вибору кожного з них, механізм та можливий синергізм дії. Провести всебічне вивчення фізико-хімічних властивостей кожної діючої речовини та визначити можливу їх взаємодію у рідкому середовищі. Також вивчити можливу взаємодію з ампульним склом. Запропонувати, у разі необхідності, методи стабілізації розчину діючої або діючих речовин. Визначити метод та режими стерилізації, умови зберігання. Розробити технологічну схему виробництва ЛП та навести опис кожної стадії виробництва. Провести контроль якості готової продукції.

### ***Список літератури***

1. Ажгихин И. С. Технология лекарств. – 2-е изд., перераб. и доп. / И. С. Ажгихин. – М., 1980. – С. 325-344.
2. Государственная фармакопея Украины. Вып. 2. 1-е изд. – Х.: Рирег, 2004. – 400 с.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – В 2-х т. – Изд. 13-е, новое. – Х. : Торсинг, 2007. – Т.1. – С. 447-453.
4. Муравьев И.А. Технология лекарств. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1971. – С. 195-205, 584-616.
5. Технология и стандартизация лекарств / И. Н. Пономарев, А. Г. Котов, Ф. А. Конев, И. П. Ковалев. – Т.2. – Х.: ИГ "Рирег", 2000. – С. 249-260.
6. Промышленная технология лекарств: в 2-х т. Том 2 / В. И. Чуешов, М. Ю. Чернов, Л. М. Хохлова и др.; под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Из-во УкрФА, 1999. – С.300-379.

7. Технология лекарственных препаратов промышленного производства / Дмитриевский Д.И., Богуславская Л.И., Хохлова Л.Н. - Вінниця: Нова книга. – 2008. – 277 с.
8. Технология лекарственных форм /И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, Е.Т. Чижова и др. – М.: Академия, 2004. – 464с.
9. Технология лекарственных форм: Учебник: В 2-х т. Том 2 / Бобылев Р.В., Грядунова Г.П., Иванова Л.А. и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – С. 123-219.
10. Фармацевтическая технология / И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, Л.И. Мурадова и др./ ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 456 с.
11. Chaudhari Sh. P. Pharmaceutical Excipients: A review / International journal of advances in pharmacy, biology and chemistry / Sh. P. Chaudhari, P. S. Patil/ Vol. 1(1), Jan- Mar, 2012. – P. 21-32.
12. Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems /Ed. Ashok Katdare/Taylor & Francis Group, NY, 2006. – 438 p.
13. Handbook of pharmaceutical excipients /ed. Raymond C Rowe Chief Scientist/ Chicago, Pharmaceutical press. 2008. – 1388 p.
14. Pharmaceutical manufacturing handbook/ Ed. Sh. C. GAD/ A John Wiley & sons, Hoboken, N.J., 2008. – 1386 p.
15. Pharmaceutical preformulation and Formulation. A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form /Ed. Mark Gibson / Informahealthcare, NY. - 2009. - 612 p.
16. Plant Bioactives and Drug Discovery: Principles, Practice, and Perspectives / Ed. V. Cechinel-Filho. – Hoboken, N.J.: Jhon Wiley & sons publish. – 2012. – 586p.
17. Qualification of excipients for use in pharmaceuticals. The International Pharmaceutical Excipients Council. – 2008. – 66 p.
18. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of hypertension task force document. J Hypertens. – 2009. -№ 27. – P. 21–58.
19. Wotton, P.K. Excipients, in International Pharmaceutica Product Registration – Aspects of Quality, Safety and Efficacy, Cartwright, A.C. and Matthews, B.R. (Eds.), Ellis Horwood, London, UK, 2004. – P.148-171.