

Міністерство охорони здоров'я України
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

ТРИГУБЧАК ОКСАНА ВОЛОДИМИРІВНА



УДК 615.014.2:615.453.6

**ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
СТВОРЕННЯ І ДОСЛІДЖЕННЯ
КОМБІНОВАНИХ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ**

15.00.01 - Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова
фармація

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Науковий консультант: доктор фармацевтичних наук, професор
ГРОШОВИЙ ТАРАС АНДРІЙОВИЧ,
Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
завідувач кафедри управління та економіки фармації з
технологією ліків

Офіційні опоненти: докторка фармацевтичних наук, професорка,
Заслужений працівник фармації України
КОРИТНЮК РАЙСА СЕРГІЙВНА,
Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика, професорка кафедри
фармацевтичної технології і біофармації

доктор фармацевтичних наук, доцент
КУХТЕНКО ОЛЕКСАНДР СЕРГІЙОВИЧ,
Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри технологій фармацевтичних
препаратів

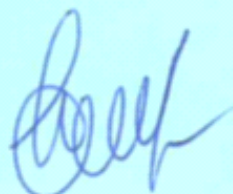
докторка фармацевтичних наук, доцентка
БІЛОУС СВІТЛАНА БОГДАНІВНА,
Львівський національний фармацевтичний
університет імені Данила Галицького,
завідувачка кафедри технологій ліків і біофармації

Захист дисертації відбудеться «29» квітня 2021 року о 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.04 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитися в науковій бібліотеці Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «26» березня 2021 р.

Учений секретар спеціалізованої вченої ради
докторка фармацевтичних наук, професорка



А. О. Дроздова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Пріоритетним завданням фармацевтичної науки та практики залишається створення та раціональне застосування лікарських засобів (ЛЗ). Пероральні лікарські форми (ЛФ) вважаються переважними шляхами доставки через зручне застосування для пацієнта та зниження вартості одиничної дози. Персоналізація ЛЗ може відбуватися на основі корегування дози, комбінації або контрольованої доставки ліків [Rossi A., 2013].

В останні роки вітчизняні дослідники особливу увагу приділяють розробці комбінованих препаратів [Давидова І.В. та ін., 2017; Дзецюх Т.І., 2013; Коваль С.М. та ін., 2013; Кривопустов С.П., 2017; Лапшин О.В., 2013; Новицька А.В. та ін., 2017; Соколова Л.К., 2015]. Комбінована терапія часто використовується для лікування різних захворювань, які виявилися складними для лікування за допомогою однокомпонентних ЛЗ, включаючи артеріальну гіпертензію [Остроумова О.Д. та ін., 2015; Bramlage P., 2009; Danilov S.M. et al, 2017; Karpov Y. et al, 2012; Khan W. et al, 2014; Kjeldsen S.E. et al, 2016; Lezama-Martínez D. et al, 2017; Saito I. et al, 2008; Setiawati A. et al, 2015], цукровий діабет (ЦД) [Bailey C.J. et al, 2009; Harris S.B., 2016; Kim S. et al, 2014; Lavernia F. et al, 2015; Vijayakumar T.M. et al, 2017], туберкульоз [Al-Shaer M.H. et al, 2017; Carmen R. Gallardo et al, 2016; Monedero I. et al, 2011; Silva V.D.D. et al, 2017], рак [Judith L. Toffenetti et al, 2013], малярію, синдром набутого імунodefіциту (СНІД) та інші. Вона стала стандартом терапії СНІДу, ЦД 2 типу та ряду серцево-судинних захворювань [Roas S. et al, 2014] і рекомендується Всесвітньою організацією охорони здоров'я [World Health Organization, 2013]. Так, частка пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, які потребують одночасного прийому статинів, ацетилсаліцилової кислоти (АСК) і препаратів для зниження артеріального тиску, коливається від 50 % у країнах з високим рівнем доходу та більше 90 % у країнах з низьким рівнем доходу [Yusuf S. et al, 2011]. Оскільки комбіновані препарати дозволяють підвищити комплаєнс та економічну ефективність фармакотерапії [Fujikawa K. et al, 2015; Saito I. et al, 2008], то їх розробка є актуальним і перспективним напрямком.

При створенні комбінованих препаратів слід враховували фізичну та хімічну стабільності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), можливу взаємодію АФІ-АФІ, АФІ-допоміжних речовин (ДР), ДР-ДР, показники вивільнення та місце доставки ліків. Тому наявність додаткового АФІ або особливостей їх вивільнення є технологічно складним завданням [Pharmaceutical Technology Editors, 2012]. Деякі з вказаних проблем комбінованих твердих лікарських форм (ТЛФ) вирішуються шляхом отримання таблеток, вкритих оболонкою, багатошарових таблеток, гранул в капсулах, порошків [Natarajan R. et al, 2014].

В теперішній час майже 75 % усіх фармацевтичних продуктів виготовляють у вигляді ТЛФ [Albin Friedrich, 2016]. Проте таблетки залишаються домінуючою ЛФ [Kane A. et al, 2012]. В Україні спостерігається аналогічна тенденція. ТЛФ складають 72,06 % фармацевтичного ринку і серед них таблетки є найбільш розповсюдженими (49,51 % або 5303 найменування) [Гуреєва С.М., 2016].

Відсутність системного підходу до розробки комбінованих ТЛФ потребує технологічного обґрунтування їх рецептури, виробництва та контролю. У зв'язку з цим дисертаційна робота, яка присвячена теоретичному та експериментальному

обґрунтуванню науково-методичного підходу до створення і дослідження комбінованих ТЛФ, є актуальною науковою роботою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського «Маркетингові, фармакоекономічні та технологічні дослідження із створення лікарських засобів» (номер державної реєстрації 0115U001530); виконана у відповідності з планами розробки і впровадження нових лікарських засобів у промислових умовах АТ «Фармак».

Мета і завдання дослідження. Метою роботи було теоретичне обґрунтування технологічних основ фармацевтичної розробки та експериментальна перевірка шляхів оптимізації виготовлення комбінованих ТЛФ.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані літератури щодо технологічних основ виробництва комбінованих ТЛФ;
- розробити алгоритм теоретичного та експериментального обґрунтування створення і дослідження комбінованих ТЛФ;
- провести маркетингові та фармакоекономічні дослідження щодо доцільності створення комбінованих ТЛФ;
- розробити оптимальний склад і технологію таблеток «Комбідерм» на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го і 2-го шарів;
- визначити оптимальний склад і технологію таблеток АСК з аторвастатином;
- теоретично обґрунтувати та експериментально перевірити ефективність використання Sorb-Cel для виробництва шипучих ТЛФ;
- запропонувати науково-обґрунтований склад і технологію шипучих таблеток з комбінацією АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти;
- розробити склад і технологію порошку для орального розчину «Цитрік» в пакетиках саше на основі комбінації парацетамолу, аскорбінової кислоти, фенілефрину гідрохлориду та феніраміну maleату;
- вивчити сумісність лікарських речовин у запропонованих ТЛФ, дослідити показники якості та стабільності;
- здійснити дослідження фармакологічної активності таблеток «Комбідерм»;
- провести економічні розрахунки розроблених таблеток АСК з аторвастатином;
- результати роботи впровадити у виробничий і навчальний процес.

Об'єкти дослідження – фармацевтичний ринок, кріоліофілізована ксенодерма свині 1-го і 2-го шарів, АСК, аторвастатин, парацетамол, аскорбінова кислота, фенілефрину гідрохлорид, феніраміну maleат, ДР, комбіновані ТЛФ (таблетки, шипучі таблетки, порошки).

Предмет дослідження – розробка методологічних аспектів теоретичного та експериментального обґрунтування створення і дослідження комбінованих ТЛФ.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених у дисертаційній роботі завдань були використані наступні методи дослідження:

- методи наукового дослідження (аналіз, узагальнення, обґрунтування, висновки);

- методи лазерної дифракції та мікроскопії для визначення розміру та форми часток;

- методи оцінки технологічних властивостей АФІ (насипна густина, густина після ущільнення, індекс Карра, текучість, кут природного укусу);

- методи маркетингових досліджень та фармакоекономічного аналізу;

- метод апріорного ранжування для оцінки результатів анкетного опитування;

- математико-статистичні методи планування експерименту і обробки результатів дослідження (дисперсійний та регресійний аналізи, метод випадкового балансу, функції бажаності та користі, метод нейронних мереж);

- фармако-технологічні методи оцінки технологічних і фізичних властивостей ТЛФ (насипна густина, густина після ущільнення, індекс Карра, текучість, кут природного укусу, зовнішній вигляд, однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираність, розпадання та інші);

- рентгеноструктурний аналіз поліморфних модифікацій об'єктів дослідження;

- фізико-хімічні (високоєфективна рідинна хроматографія, спектрофотометрія), фізичні (атомно-абсорбційної спектроскопія, рентгеноструктурний аналіз) та хімічний (титриметрія) методи контролю якості ТЛФ;

- фармакологічні методи дослідження (гостра токсичність, противиразкова та гіпоглікемічна дії);

- метод розрахунку виробничої собівартості.

Наукова новизна отриманих результатів. Вирішено важливе теоретичне та практичне завдання – обґрунтування науково-методологічних підходів до розробки/оптимізації комбінованих ТЛФ. Запропоновано алгоритм процесу створення, дослідження та виведення на ринок комбінованих ТЛФ.

Вперше теоретично обґрунтовано і практично підтверджено аспекти створення комбінованих ТЛФ на прикладі:

- оригінального засобу з комплексом АФІ, що не взаємодіють між собою, – таблеток «Комбідерм» на основі порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го і 2-го шарів;

- препарату фіксованої комбінації АФІ, які хімічно взаємодіють, – таблеток АСК з аторвастатином по 75/10 мг;

- засобу з добре вивченим медичним застосуванням, коли АФІ та ДР реакційноздатні між собою, – шипучих таблеток з комбінацією АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти по 300/200/300 мг;

- генеричного лікарського засобу, в якому АФІ та ДР мають здатність до взаємодії, – порошку для орального розчину «Цитрік» в пакетиках саше, до складу якого входять парацетамол, аскорбінова кислота, фенілефрину гідрохлорид і феніраміну малеат.

Вперше використано і вивчено порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині 2-го шару. Показано безпечність таблеток «Комбідерм», виявлено їх противиразкову та гіпоглікемічну активності.

Досліджено технологічні аспекти нового багатокомпонентного продукту під торговою маркою Sorb-Cel для отримання шипучих ТЛФ.

Експериментальні дослідження побудовано на основі методів математичного планування та нейронних мереж.

Підтверджено відсутність взаємодії між компонентами в готовому продукті. При порівнянні їх профілів розчинення з аналогічними оригінальними монопрепаратами підтверджено їх однакову ефективність та біодоступність.

Доведено економічні переваги комбінованих препаратів у порівнянні з відповідними монопрепаратами.

Новизна досліджень підтверджена і захищена патентом на винахід № 118944 «Таблетки кріоліофілізованої ксенодерми свині» (25.03.2019) та патентом на корисну модель № 133371 «Таблетка АСК з аторвастатином» (10.04.2019).

Практичне значення отриманих результатів. Розширення вітчизняного фармацевтичного ринку за рахунок випуску в промислових масштабах нових комбінованих препаратів: порошку для орального розчину «Цитрік» по 22,13 г в саше № 10 (10x1) в пачці, ПАТ «Фармак» (РП № UA/15885/01/01 від 29.03.2017, акт впровадження від 25.04.2018), таблеток АСК з аторвастатином, 75/10 мг № 30 (10x3) (акт впровадження від 25.04.2018), шипучих таблеток АСК, парацетамолу, аскорбінової кислоти по 300/200/300 мг (акт впровадження від 25.04.2018) і таблеток «Комбідерм» № 50 в банці, ТОВ «Інститут біомедичних технологій» (акт впровадження від 26.12.2018).

Фрагменти дисертації впроваджено у науково-дослідну роботу та навчальний процес кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 16.04.2018), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, кафедри фармації ФПО ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України» (3 акти впровадження від 17.04.2018), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 19.04.2018), кафедри технології біологічно-активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт впровадження від 24.04.2018), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (акт впровадження від 26.04.2018), кафедри фармації ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (акт впровадження від 08.05.2018), кафедри технології ліків Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 10.05.2018), кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 21.05.2018), кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (акт впровадження від 18.06.2018), кафедри заводської технології ліків (акт впровадження від 20.11.2019) та кафедри фармацевтичного маркетингу та менеджменту Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 21.11.2019).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною працею. Спільно з науковим консультантом визначено мету та завдання наукових

досліджень, визначено методичні підходи для реалізації виконання експериментальної частини роботи. Безпосередньо автором здійснено:

- інформаційний пошук та аналіз даних літератури щодо сучасних досягнень в області виробництва комбінованих ТЛФ;
- запропоновано методологію теоретичного обґрунтування та експериментального дослідження процесу розробки комбінованих ТЛФ;
- проведено маркетингові та фармакоекономічні дослідження;
- обґрунтовано доцільність створення запропонованих поєднань;
- складено дизайн експериментів за допомогою методів математичного планування;
- здійснено технологічні експериментальні дослідження фармацевтичної розробки;
- проведено фармако-технологічні та фізико-хімічні випробування АФІ, їх сумішей з ДР та ТЛФ;
- здійснено статистичну обробку та інтерпретацію результатів експериментальних досліджень;
- на прикладі таблеток АСК з аторвастатином розраховано економічні показники комбінованих препаратів;
- встановлено фармакологічну активність таблеток «Комбідерм».

Наукові роботи опубліковані у співавторстві з Грошовим Т.А., Бігуняком В.В., Гуреєвою С.М., Марценюком В.П., Klos-Witkowska A., Дмитрієвським Д.І., Марчишин С.М., Кучеренко Л.І., Юр'євою О.О., Кондратовою Ю.А., Гоєм А.М., Чубкою М.Б., Демчук М.Б., Васендою М.М., Басакіною І.І., Равлів Ю.А., Ежнед М.А., Вольською А.С., Курило Х.І., Фурделою М.Я., Цимбалюк А.В., Вронською Л.В., Белей Н.М., Калушкою О.Б., Ковалем В.М., Войтковою Л.С., Найдю Ю.В., Вонс Б.В., Коріневською Г.М., Швайкою І.М., Лисенко О.С., Бегей Н.С., Бурмакою О.В., Яворською Г.П., Панчишин Ю., Бучастою І.В., Грищук О.Л., Лукашів (Гордієнко) О.І., Мельник О.А., Барчук О.З., Трофіменко О.В., Ямнюк О.К., Тарапон К.В., Яковенко О.М.

Співавторами наукових праць є науковий консультант та науковці, спільно з якими проведені дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Усі наукові узагальнення, положення, результати, висновки та рекомендації, викладені у дисертації, виконані автором особисто.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня: VII, VIII Національних з'їздах фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє» (Харків, 2010, 2016); XV, XVIII, XIX, XX, XXI Міжнародних медичних конгресах студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2011, 2014, 2015, 2016, 2017); 4, 5, 6 науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2011, 2013, 2016); IV, VII, VIII, IX науково-практичних конференціях «Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку» (Харків, 2011, 2014, 2015, 2017); II, III, V науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2011, 2012, 2016);

II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Товарознавчі аспекти споживчих товарів» (Харків, 2013); II науково-практичній інтернет-конференції «Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики» (Харків, 2013); всеукраїнській та міжнародній науково-практичних інтернет-конференціях «Соціальна фармація в Україні: стан, проблеми та перспективи» (Харків, 2014); національній науково-технічній інтернет-конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно-активних сполук та фармацевтичних препаратів» (Львів, 2013); науково-практичній конференції «Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України» (Одеса, 2013); II, III, IV, V міжнародних науково-практичних Internet-конференціях «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (Харків, 2014, 2015, 2016, 2017); міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів» (Львів, 2014); всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації - 2014» (Запоріжжя, 2014); XXXI, XXXIII, I міжнародної науково-практичних конференціях «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2014, 2016, 2017); підсумковій науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2014); міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2014, 2018); I, II, III міжнародних науково-практичних інтернет-конференціях «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014, 2015, 2017); II, IV всеукраїнських науково-освітніх internet конференціях «Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики» (Харків, 2015, 2017); IV науково-практичній конференції «Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики» (Харків, 2015); Міжнародному науковому конгресі «Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology» (Львів, 2015); I науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (Харків, 2016); III та IV науково-практичних internet-конференціях з міжнародною участю «Товарознавчий аналіз товарів аптечного асортименту» (Харків, 2016, 2018); науково-практичній регіональній конференції «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні» (Івано-Франківськ-Яремче, 2016); ювілейній 70-й науково-практичній конференції «Актуальные проблемы современной медицинской науки» (Самарканд, Республіка Узбекистан, 2016); V науково-практичній конференції Школи молодих науковців ПАТ «Фармак» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (Київ, 2017); IV Міжнародній науково-практичній конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво» (Шостка, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 79 праць, зокрема, 29 статей у наукових фахових журналах і збірниках наукових праць (7 з них одноосібні), з яких 8 публікацій у наукових періодичних виданнях інших держав

(3 цитуються в базі Scopus), 45 тез доповідей і матеріалів наукових конференцій, 2 статті в інших журналах, а також 3 патенти.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 372 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 8 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 57 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 284 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 76 таблицями, 127 рисунками. Список використаних джерел містить 378 найменувань, з яких 174 кирилицею та 204 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету та задачі досліджень, визначено об'єкти, предмет досліджень, описані результати експерименту, визначено наукову новизну та практичну цінність отриманих результатів, наведено відомості про впровадження та апробацію результатів роботи, а також її структуру.

У **першому розділі «Сучасний стан створення, виробництва та дослідження комбінованих твердих лікарських форм»** наведено огляд літератури щодо основних аспектів комбінованих препаратів, їх переваг та недоліків. Виділено напрямки створення ЛЗ при комбінації діючих речовин, що застосовуються в одній схемі лікування. Описано приклади клінічного використання багатокомпонентних препаратів. Показано досвід медичного застосування кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го (сосочкового) шару та описано 2-й (сітчастий) шар дерми свині як додаткове природне джерело макро- і мікроелементів, амінокислот, білків, зокрема, фактору росту, колагену, ДНК і РНК з вираженою регенеративною дією.

Розглянуто вплив взаємодії між компонентами системи та основні підходи до розробки комбінованих ЛФ. Охарактеризовано ТЛФ, що дозволяють поєднати декілька АФІ, зокрема, таблетки із плівковим покриттям, одно-, дво- та тришарові таблетки й таблетки із пресованим покриттям, тверді желатинові капсули і таблетки, упаковані разом в одну упаковку. Висвітлено особливості методів отримання ТЛФ, таких як пряме пресування, волога та суха грануляція.

Шипучі таблетки і гранули також можна розглядати як багатокомпонентні системи, оскільки до їх складу входить газоутворююча суміш. Показано сучасні аспекти створення шипучих ТЛФ. Продемонстровано використання Sorb-Cel, до складу якого входить лимонна кислота моногідрат, натрію гідрокарбонат, манітол, сорбітол, поліетиленгліколь (ПЕГ) 4000, для отримання шипучих таблеток і гранул.

Проведено порівняльний аналіз традиційних і нових ДР з груп: наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі, змашувальні та ковзні речовини, що використовуються для отримання ТЛФ. Охарактеризовано напрямки покращення фармако-технологічних властивостей препаратів за допомогою поєднання декількох ДР однієї функціональної групи та розробки нових речовин шляхом поєднання двох або більше ДР.

Опрацьовано дизайн досліджень з використанням основних положень математичного планування експерименту, що дозволяє вивчити вплив ДР на фармако-технологічні показники ТЛФ, провести порівняльну оцінку досліджуваних ДР, встановити можливу взаємодію між ними, здійснити відбір найбільш

раціональних і встановити оптимальні їх кількості. Описано досвід використання штучних нейронних мереж у фармацевтичній технології.

У другому розділі «Методологічні аспекти загальної концепції, об'єктів та методів дослідження» вперше запропоновано алгоритм теоретичного обґрунтування та експериментального дослідження з розробки комбінованих ТЛФ (рис. 1).

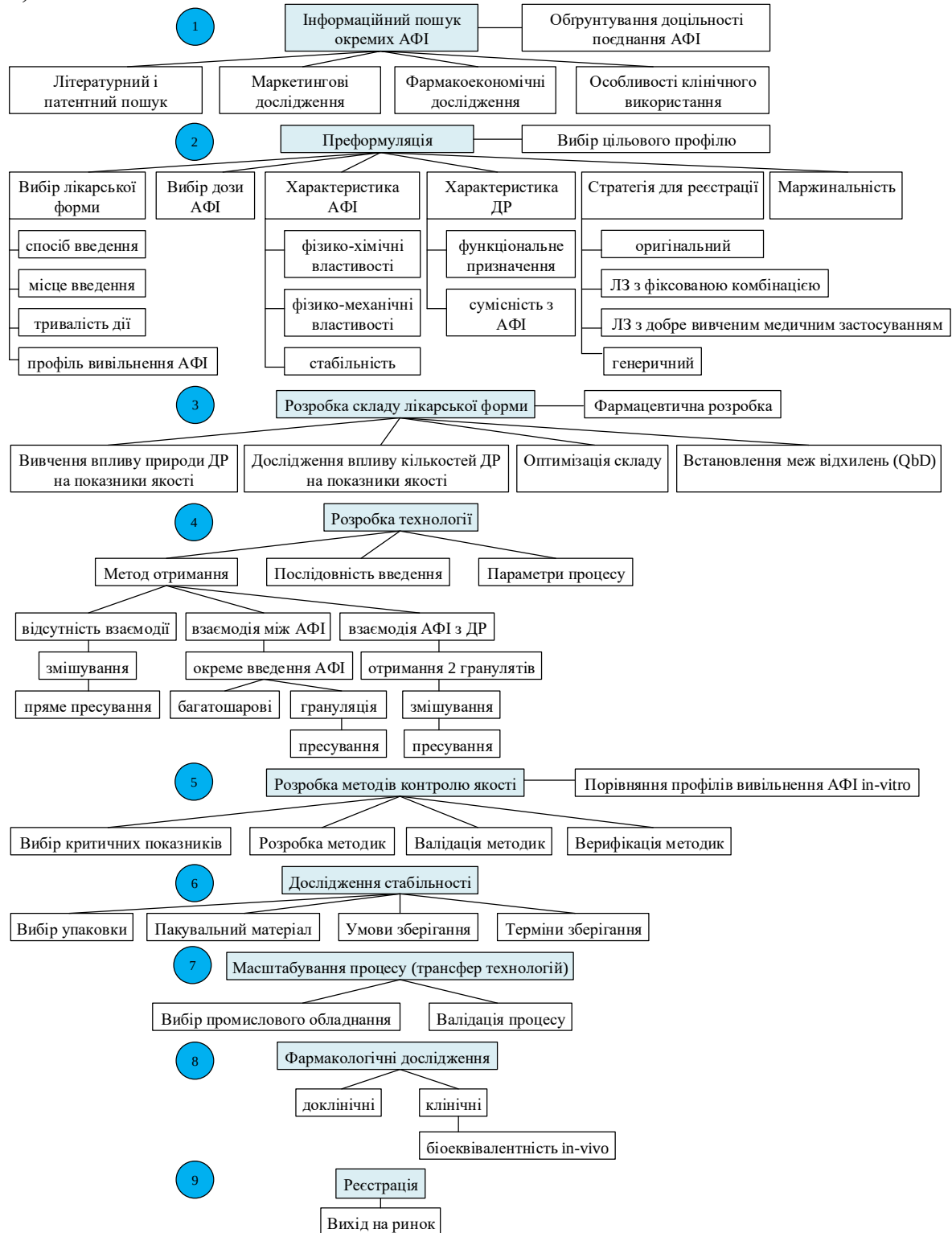


Рис. 1 Алгоритм теоретичного та експериментального обґрунтування створення і дослідження комбінованих ТЛФ

Обґрунтування доцільності поєднання діючих речовин проводиться на основі інформаційного пошуку окремих АФІ. На етапі преформуляції здійснюється вибір цільового профілю продукту. Фармацевтична розробка включає встановлення складу лікарської форми, технології, розробку методів контролю якості та дослідження стабільності. Особливістю комбінованих ТЛФ є визначення методу отримання в залежності від взаємодії АФІ між собою та з ДР. Для комбінованих ЛЗ, що містять відомі діючі речовини, які раніше використовувались у медичній практиці як окремі препарати у тих самих ЛФ, дозах та відповідному співвідношенні для досягнення тієї самої терапевтичної мети (ЛЗ з фіксованою комбінацією), встановлюється відсутність будь-якої взаємодії між складовими на стадії виробництва і протягом строку зберігання комбінованого ЛЗ, яка може вплинути на ефективність та безпеку. У подальшому проводиться трансфер технології до промислових масштабів.

Кінцевою точкою розробки комбінованих ТЛФ є фармакологічне вивчення. У випадку створення ЛЗ з добре вивченим медичним застосуванням результати доклінічних досліджень та клінічних випробувань, які містяться у модулях 4 та 5 реєстраційного досьє, замінюють відповідними даними загальнодоступної наукової інформації. При розробці генеричного ЛЗ біоеквівалентність порівнюють з оригінальним. Після реєстрації препарат виходить на ринок.

У розділі також описано технологічний процес виготовлення подрібненого субстрату кріоліофілізованої шкіри свині. Вперше наведено порівняльну оцінку фармако-технологічних властивостей кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го і 2-го шарів. Охарактеризовано АФІ (АСК, аторвастатин кальцію, парацетамол, кислоту аскорбінову, фенілефрину гідрохлорид, феніраміну малеат) та ДР, використані в роботі. Описано методи дослідження: маркетингові, фармакоекономічні, технологічні, фізико-хімічні, фізичні, хімічні, фармакологічні та статистичні.

У третьому розділі «Маркетингові та фармакоекономічні дослідження фармацевтичного ринку. Обґрунтування вибору об'єктів дослідження» на основі результатів маркетингових та фармакоекономічних досліджень проведено вибір об'єктів дослідження різних напрямків стратегії реєстрації комбінованих препаратів: оригінальний, ЛЗ з фіксованою комбінацією АФІ, ЛЗ з добре вивченим медичним застосуванням і генеричний препарат.

На даний час комбіновані ЛЗ складають 21 % всього асортименту фармацевтичного ринку України. З табл. 1 видно, що найбільшу частку всередині групи складають засоби, що впливають на серцево-судинну систему (С), за рахунок різноманітних комбінацій гіпотензивних препаратів, до складу яких входять діуретики, бета-адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністи рецепторів ангіотензину II та гіпохолестеринемічних засобів.

В групі А – засоби, що впливають на шлунково-кишковий тракт і метаболізм, – найчастіше зустрічається поєднання метформіну з іншими гіпоглікемічними засобами та полівітамінами.

Група Н – засоби, що діють на нервову систему – включає різноманітні комбінації анальгетиків на основі метамізолу та нестероїдних протизапальних препаратів, таких як парацетамол, АСК, напроксен, диклофенак, ібупрофен; а також

психотропних препаратів з димедролом, фенобарбіталом, кофеїном, кодеїном, хлорамфеніколом, фенілефрином / псевдоефедриним.

Таблиця 1

Результати аналізу ринку комбінованих ЛЗ в Україні

АТС-група	Всього	Комбіновані препарати	Відсоток від кількості препаратів у АТС-групі, %	Комбіновані ТЛФ	Частка в групі, %
A	1552	359	23,13	257	17,42
B	536	152	28,36	23	1,56
C	1756	466	26,54	411	27,86
D	663	148	22,32	10	0,68
G	560	150	26,79	120	8,14
H	145	7	4,83	4	0,27
J	1445	251	17,37	192	13,02
L	750	13	1,73	6	0,41
M	706	109	15,44	43	2,92
N	1630	306	18,77	253	17,15
P	65	3	4,62	1	0,07
R	991	300	30,27	146	9,90
S	250	60	24,00	3	0,20
V	129	31	24,03	6	0,41
сума	11178	2355	21,07	1475	100,00

Серед комбінованих ЛЗ переважають ТЛФ (62,63 %), більшість яких представлені у формі таблеток, порошків та капсул (рис. 2).

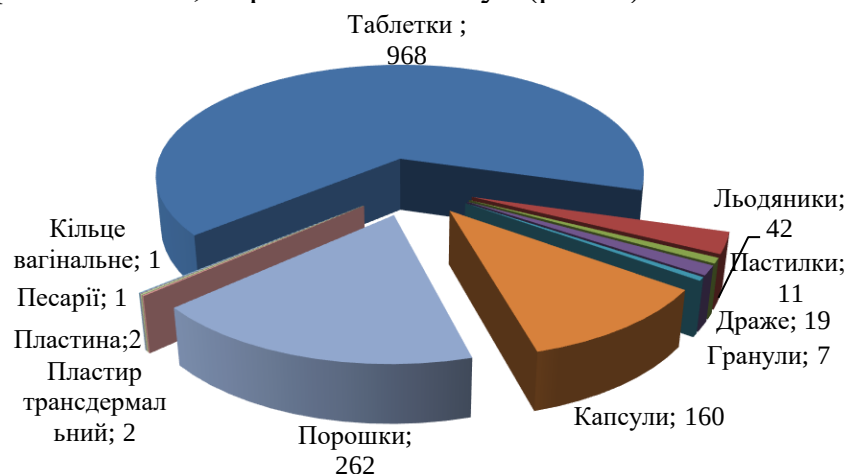


Рис. 2 Розподіл ТЛФ серед комбінованих препаратів

Для вибору об'єктів дослідження проведено дослідження сегментів ринку з найпоширенішими комбінованими препаратами. Аналіз асортименту цукрознижувальних ЛЗ демонструє, що ринок антидіабетичних ЛЗ характеризується неоднорідністю груп, низькою конкуренцією та незначною долею випуску препаратів вітчизняного виробництва. Серед ЛЗ та дієтичних добавок відмічено відсутність аналогів засобів, що містять амінокислоти. Тому потенційним оригінальним засобом можуть бути таблетки «Комбідерм» на основі поєднання порошків кріоліюфілізованої ксенодерми свині 1-го і 2-го шарів.

З метою розширення вітчизняного асортименту новими поєднаннями проведено аналіз світового фармацевтичного ринку комбінованих препаратів АФІ. В ході роботи проаналізовано ринок комбінованих ЛЗ АСК України, 28 країн Євросоюзу, Ліхтенштейну, Норвегії, Швейцарії, країн СНД (Білорусії, Російської Федерації, Казахстану), Єгипту, Марокко, Сирії, Індії, Австралії, Канади, США і країн африканського континенту (рис. 3).

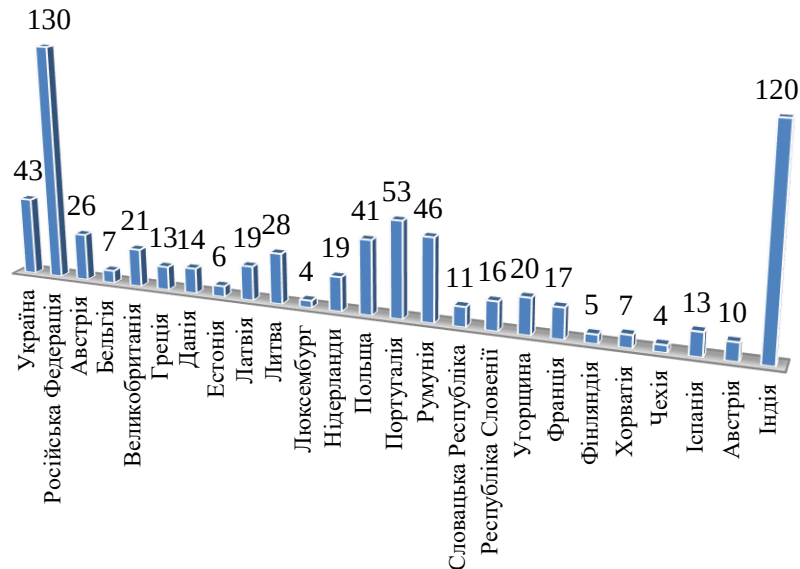


Рис. 3 Діаграма комбінованих препаратів АСК

Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України дозволяють зробити висновок про наповнення асортименту комбінованими препаратами АСК (52 %) за рахунок поєднання з парацетамолом і кофеїном, магнію гідроксидом, бісопрололом, кислотою аскорбіновою, дипіридамолом та клопідогрелем. Домінуючою ЛФ є таблетки, що складають 73 %. Слід відмітити, що переважна більшість комбінованих препаратів АСК виготовляється в Україні (56,76 %). При анкетному опитуванні провізорів аптек Тернопільської, Хмельницької та Київської областей встановлено, що в 97,5 % препаратів АСК користується попитом, серед яких лідируючі позиції займають таблетки АСК (монопрепарат) та комбінація АСК, парацетамолу і кофеїну (Цитрамон, Аскофен). Доцільність використання препаратів АСК в поєднанні з аскорбіновою кислотою, парацетамолом і кофеїном, дипіридамолом, магнію гідроксидом, бісопрололом обґрунтовано методами «мінімізація витрат», «витрати-ефективність», «витрати-корисність». Аналіз 9 видань Державного формуляру ЛЗ України (2009-2017 рр.) підтверджує, що АСК доцільно використовувати в поєднанні з кислотою аскорбіновою, дипіридамолом чи магнію гідроксидом.

Виділено 27 нових комбінацій АСК в одній ЛФ, зокрема з аторвастатином; парацетамолом і аскорбіновою кислотою та ін.

Комбіновані ЛЗ АСК з статином, зареєстровані в Австрії, Іспанії, Індії, Португалії, Словенії, Франції та США, відрізняються торговими марками, АФІ (симвастатин, аторвастатин, розувастатин і правастатин) та різними дозами. При вивченні фармацевтичного ринку групи статинів встановлено, що найбільшу

кількість препаратів займають ЛЗ на основі аторвастатину (51 %). Домінуючою ЛФ є таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Частка вітчизняних гіполіпідемічних засобів складає 17 %. По зниженню рівня ліпопротеїдів низької щільності з врахуванням витрат доведено переваги препарату аторвастатину. В Індії зареєстровано найбільше комбінованих препаратів АСК з аторвастатином у формі капсул, дво- чи тришарових таблеток. До складу 64,52 % препаратів входить 75 мг АСК і 10 мг аторвастатину. Сукупність отриманих результатів обґрунтовує раціональність створення вітчизняного ЛЗ з фіксованою комбінацією АСК з аторвастатином по 75 мг/10 мг у формі таблеток.

Проведені маркетингові дослідження шипучих таблеток в період з 2010 по 2018 роки демонструють зростання асортименту ЛЗ. Аналіз ринкової ніші показав, що найбільш актуальними шипучі таблетки є для препаратів з групи анальгетиків-антипіретиків (61,3 %). Довготривале клінічне застосування АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти підтверджує ефективність та безпечність частого одночасного використання для лікування застудних захворювань. Препарати, до складу яких входить 300 мг АСК, 200 мг парацетамолу і 300 мг аскорбінової кислоти, випускаються під торговими марками Afebryl (Бельгія, Португалія), Isofebril vitamine C (Франція), Grippal+C, Ratiopharm (Німеччина), Neo-Nisidina C (Італія), Thomarutin mit Ascorbinsäure (Австрія, Болгарія) у формі шипучих таблеток. Дана комбінація відсутня на фармацевтичному ринку України, що вказує на доцільність розробки вітчизняного комбінованого ЛЗ з добре вивченим медичним застосуванням АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти 300 мг/200 мг/300 мг у формі шипучих таблеток.

Значна кількість ЛЗ парацетамолу, зареєстрованих в Україні, користуються попитом у споживачів, що надають перевагу вітчизняним генеричним комбінованим препаратам у формі таблеток чи порошків для приготування орального розчину. Аналіз широкого асортименту жарознижуючих порошків для орального застосування дозволив відмітити, що немає вітчизняних аналогів Терафлю фірми Novartis Consumer Health S.A., Швейцарія, що підтверджує необхідність розробки вітчизняного комбінованого генеричного порошку для орального розчину, до складу якого входить 325 мг парацетамолу, 50 мг кислоти аскорбінової, 10 мг фенілефрину гідрохлориду, 20 мг феніраміну малеату.

У **четвертому розділі «Створення і дослідження таблеток «Комбідерм»** представлено результати експериментальних досліджень з розробки складу та технології оригінального засобу – комбінованих таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го та 2-го шарів.

Проведено техніко-економічне обґрунтування доцільності створення комбінованих таблеток порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го та 2-го шарів у співвідношенні (1:10).

На основі результатів фармако-технологічних випробувань запропоновано оптимальний розмір частинок (<1 мм). Встановлено, що для подрібнення порошку 1-го шару доцільно використовувати ножовий млин, а для 2-го шару – шнековий.

Враховуючи відсутність взаємодії між АФІ та задовільні їх фармако-технологічні властивості, запропоновано виготовляти таблетки «Комбідерм»

методом прямого пресування. До складу введено 0,04 г порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го шару та 0,4 г 2-го шару в розрахунку на 1 таблетку.

З використанням математичного планування експерименту досліджено вплив *структуроутворювачів*: a_1 – сорбіту, a_2 – кальцію дигідрофосфату безводного, a_3 – просолву 90; *розпушувачів*: b_1 – поліплаздону XL-10, b_2 – натрію кроскармелози, b_3 – натрію карбоксиметил гліколяту; *ковзних речовин*: c_1 – неусіліну US 2; c_2 – неусілін US 2 + неусілін UFL 2 (1:1), c_3 – неусілін US 2 + магній карбонат основний важкий (1:1) на фармако-технологічні властивості маси для таблетування і таблеток. Досліджено y_1 – насипну густину, y_2 – густину після усадки, y_3 – текучість, y_4 – кут природного укусу, y_5 – зовнішній вигляд таблеток, y_6 – однорідність маси, y_7 – стійкість до роздавлювання, y_8 – стираність таблеток без оболонки, y_9 – розпадання. В якості наповнювача використовували 15,15 % мікрокристалічну целюлозу (МКЦ) 102, опудрювали 1 % магнію стеарату. Результати дисперсійного аналізу показали найбільшу статистичну значимість неусіліну US 2 з магнію карбонатом основним важким у співвідношенні (1:1) на текучість маси для таблетування на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. Найбільшу однорідність маси таблеток «Комбідерм» досягнуто при додаванні до складу неусіліну US 2 і сорбіту. Домінуючий вплив на стираність таблеток «Комбідерм» проявляють неусілін US 2 та натрію кроскармелоза. Оскільки за кожним відгуком отримали ряди переваг, які в більшості випадків мали в якості «лідерів» різні ДР, вибір кращих з яких здійснено за допомогою функції бажаності.

Для вивчення вмісту ДР методом випадкового балансу вивчено 6 факторів у таких кількостях: x_1 – сорбіт в інтервалі від 0,014 г до 0,035 г, x_2 – кальцію дигідрофосфат безводний від 0,014 г до 0,035 г, x_3 – поліплаздон XL-10 від 0,014 г до 0,028 г, x_4 – натрію кроскармелоза від 0,014 г до 0,028 г, x_5 – неусілін US 2 від 0,056 г до 0,070 г, x_6 – лецитин соняшниковий від 0 до 0,028 г. Використовували 0,007 г магнію стеарату. МКЦ 102 додавали у різних кількостях для отримання таблеток «Комбідерм» з масою 0,7 г. Визначення значущих факторів проведено за допомогою діаграм розсіювання. Різницю середніх значень на діаграмах виражали через медіани. Це дозволило встановити вплив досліджуваних кількостей ДР на основні фармако-технологічні характеристики порошкових сумішей і таблеток «Комбідерм», а також виділити значущі фактори. Проведені експериментальні дослідження довели, що кращі фармако-технологічні показники порошкових сумішей і таблеток «Комбідерм» отримано при використанні 0,014 г натрію кроскармелози в розрахунку на 1 таблетку (x_4 на нижньому досліджуваному рівні) та 0,7 г неусіліну US 2 (x_5 на верхньому рівні). 0,035 г сорбіту має переваги (x_1 на верхньому рівні), проте оскільки більшість значимих досліджуваних показників для фактору x_1 були на нижньому рівні, тому вплив кількості сорбіту доцільно було вивчити більш детально.

Для дослідження взаємного впливу вибраних ДР та встановлення оптимального складу таблеток «Комбідерм» досліджено 3 кількісні фактори на 5 рівнях: x_1 – сорбіт в інтервалі від 0,036452 г до 0,083548 г, x_2 – натрію кроскармелоза від 0,007272 г до 0,020728 г, x_3 – неусілін US 2 від 0,041975 г до 0,084025 г. Кількість магнію стеарату в складі таблеток складала 0,007 г. Для досягнення середньої маси 0,7 г вводили МКЦ 102. Взаємозв'язок між вивченими

факторами та показниками якості порошкових сумішей і таблеток «Комбідерм» описували рівняннями регресії. Характер впливу вивчених факторів визначали величинами і знаками коефіцієнтів регресії.

Аналіз рівнянь регресії показав, що зменшення кількостей неусіліну US 2 (x_3) достовірно покращує насипну густину (y_1), густину після усадки (y_2) та кут природного укусу (y_4) маси для таблетування на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. Збільшення кількості натрію кроскармелози (x_2) приводить до суттєвого зниження насипної густини та кута природного укусу.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і текучістю (y_3) описується рівнянням регресії другого порядку:

$$y_3 = 15,3 + 8,8x_1 - 8,3x_2x_3 + 10,7x_2^2$$

(В цьому та нижченаведених рівняннях регресії не включені статистично незначущі коефіцієнти).

З рівняння видно, що результати текучості порошкових сумішей на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині суттєво залежать від фактору x_2 , а саме додавання 0,007272 г натрію кроскармелози погіршує цей показник. Зменшення кількості сорбіту веде до покращення текучості.

Найбільш суттєвий позитивний вплив на зовнішній вигляд (y_5) таблеток «Комбідерм» має 0,020728 г натрію кроскармелози. При збільшенні вмісту сорбіту зовнішній вигляд таблеток покращується, а додавання більшої кількості неусіліну US 2 спричиняє порушення цілісності кромки, прояву шорсткості поверхні та втрату блиску.

Зменшення кількості сорбіту приводить до суттєвого покращення однорідності маси (y_6) для таблеток «Комбідерм». Значний вплив на цей показник проявляє взаємодія факторів x_1x_3 і x_2x_3 . Збільшення вмісту натрію кроскармелози позитивно впливає на однорідність маси.

Одним з визначальних показників якості таблеток є стійкість до роздавлювання, який характеризує механічну міцність ЛФ. В даному випадку він не завжди відповідав фармакопейним вимогам (більше 50 Н), тому при розробці таблеток «Комбідерм» слід звертати особливу увагу на значення стійкості таблеток до роздавлювання (y_7). Вплив досліджуваних факторів на цей показник описується наступним рівнянням регресії:

$$y_7 = 48,22 - 0,93x_1 + 0,86x_3 - 3,00x_1x_3 - 0,87x_2^2$$

При вивченні усіх аналізованих факторів на нульовому рівні стійкість таблеток «Комбідерм» до роздавлювання була 48,22 Н. Зниження вмісту сорбіту і збільшення кількості неусіліну US 2 супроводжується підвищенням цього значення. Відмічена взаємодія факторів x_1 та x_3 . При дослідженні кількості натрію кроскармелози на рівні нижньої чи верхньої «зіркових» точок стійкість таблеток до роздавлювання зростає.

Рівняння регресії для стираності (y_8) має вигляд:

$$y_8 = 1,14 - 0,07x_1 - 0,44x_2 - 0,07x_3 + 0,13x_1x_2 + 0,15x_1x_3 - 0,10x_2x_3 + 0,13x_1^2 - 0,10x_3^2$$

З аналізу рівняння регресії випливає, що стираність таблеток суттєво залежить від введеної кількості натрію кроскармелози, причому при збільшенні її введення відмічається зменшення стираності у 2,59 рази та відповідає фармакопейним вимогам (до 1 %). Спостерігається взаємодія всіх факторів. Значний вплив на показники стираності проявляють також фактори x_1 і x_3 .

Час розпадання (y_9) таблеток в середньому складав 1,1 хвилини і залежав від кількості розпушуючої речовини. Із збільшенням вмісту натрію кроскармелози в складі таблеток «Комбідерм» розпадання скорочувалося.

На наступному етапі аналізу рівнянь регресії другого порядку побудовано лінії рівного виходу в системі координат x_2x_3 при стабілізації фактору x_1 на рівні верхньої «зіркової» точки (рис. 4).

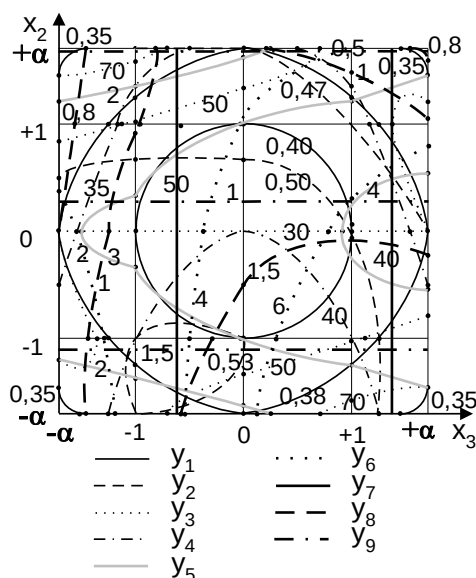


Рис. 4 Лінії рівного виходу в системі координат x_2x_3 по результатах перетворених рівнянь регресії

Це дозволило знайти координату оптимуму в точці $x_2 = +\alpha$, $x_3 = -\alpha$ і встановити необхідне поєднання ДР. Експериментально підтверджено оптимальний склад таблеток «Комбідерм» (табл. 2).

Таблиця 2

Оптимальний склад таблеток «Комбідерм»

Інгредієнт	Кількість	
	г	%
Порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го шару	0,040	5,71
Порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині 2-го шару	0,400	57,14
Сорбіт	0,084	12,00
Натрію кроскармелоза	0,021	3,00
Неусілін US 2	0,042	6,00
МКЦ 102	0,106	15,15
Магнію стеарат	0,070	1,00
Всього	0,700	100,00

При отриманні таблеток методом прямого пресування одним з критичних параметрів процесу виробництва є зусилля пресування. Встановлено залежності зовнішнього вигляду таблеток «Комбідерм», висоти, стійкості до роздавлювання, стираності та розпадання від зусилля пресування в діапазоні від 72 МПа до 579 МПа. Оптимальні показники якості таблеток «Комбідерм» отримано в інтервалі від 290 МПа до 435 МПа.

На основі результатів проведених досліджень отримано патент на винахід.

У п'ятому розділі «Розробка і дослідження таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином» наведено результати експериментальних досліджень з розробки складу і технології ЛЗ з фіксованою комбінацією АФІ методами прямого пресування та вологої грануляції для отримання гранул аторвастатину. Підібрано оптимальні режими пресування.

Для отримання кишково-розчинних таблеток АСК з аторвастатином методом прямого пресування в таблетну масу вводили ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози (Shin-Etsu AS-MF). Додатково вивчали ДР, згруповані у 4 фактори: *A* – наповнювачі (a_1 – МКЦ 102, a_2 – лактоза моногідрат безводна (SuperTab® 22AN), a_3 – сорбітол (Sorbitab SD 250), a_4 – маніт (Perlitol 200 SD); *B* – розпушувачі (b_1 – натрію кроскармелоза, b_2 – натрію крохмаль гліколят, b_3 – крохмаль кукурудзяний, b_4 – кросповідон XL-10); *C* – ковзні (c_1 – аеросил 200, c_2 – тальк, c_3 – неусілін US 2, c_4 – магнію карбонат важкий); *D* – змащувальні (d_1 – магнію стеарат, d_2 – кальцію стеарат, d_3 – кислота стеаринова, d_4 – ПЕГ 8000). Для забезпечення стабільності додавали 1 % кислоти лимонної безводної. Вплив факторів та їх рівнів оцінювали за результатами дисперсійного аналізу. Насипна густина і густина після усадки таблетної маси суттєво покращуються при використанні магнію карбонату важкого і SuperTab® 22AN. Найменше значення стираності спостерігається при додаванні МКЦ 102, тальку, крохмалю кукурудзяного і кальцію стеарату. Найбільший вплив на стійкість таблеток до роздавлювання проявляє МКЦ 102. Лідерами серед вивчених речовин, що впливають на розпадання є кальцію стеарат, SuperTab® 22AN, крохмаль кукурудзяний і тальк. З метою вибору кращих рівнів факторів для наступного експерименту використано функцію бажаності.

Для вивчення кількісних характеристик кращих ДР використовували метод випадкового балансу. З цією метою до складу кожної таблетки вводили 0,075 г АСК, 0,010 г аторвастатину, від 0,046 г до 0,050 г МКЦ 102, від 0,021 г до 0,023 г Shin-Etsu AS-MF, від 0,002 г до 0,010 г крохмалю кукурудзяного, від 0,012 г до 0,020 г неусіліну US2, від 0,002 г до 0,006 г тальку, від 0 до 0,002 г кислоти лимонної безводної та 0,002 г кальцію стеарату. В кожну серію додавали SuperTab® 22AN для доведення середньої маси таблеток до 0,2 г. За допомогою діаграм розсіювання встановлено, що до складу таблеток АСК з аторвастатином доцільно додавати більшу кількість МКЦ 102, вивчати кількості Shin-Etsu AS-MF, крохмалю кукурудзяного, неусіліну US 2, тальку та кислоти лимонної безводної на нижніх досліджуваних рівнях.

З метою детального вивчення впливу кількостей ДР для подальших досліджень було відібрано Shin-Etsu AS-MF в кількості від 0,019172 г до 0,024828 г (фактору x_1) та неусілін US 2 в інтервалі від 0,004758 г до 0,013242 г (фактор x_2). Використовуючи симетричний композиційний ротатбельний уніформ-план другого порядку, вивчено вплив досліджуваних факторів на показники якості маси для таблетування і таблеток АСК з аторвастатином. Взаємозв'язок між насипною густиною таблетної маси (y_1), кутом природного укусу (y_5), однорідністю маси таблеток (y_8), стійкістю до роздавлювання (y_9), стираністю (y_{10}), розпаданням у фосфатному буферному розчині рН 6,8 після 120 хвилин у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої (y_{11}) та вивченими факторами описано рівняннями регресії. На їх

основі побудовано лінії рівного виходу в системі координат x_1x_2 , що дозволило встановити оптимальні значення фармако-технологічних показників при поєднанні 0,025 г Shin-Etsu AS-MF та 0,012 г неусілін US 2.

На основі проведених досліджень запропоновано наступний склад таблеток: 0,075 г АСК, 0,01 г аторвастатину кальцію, 0,025 г Shin-Etsu AS-MF, 0,012 г неусілін US 2, 0,073 г МКЦ 102, 0,002 г крохмалю кукурудзяного, 0,001 г кислоти лимонної безводної та 0,002 г кальцію стеарату. Отримані таблетки відповідали вимогам Державної Фармакопеї України (ДФУ), але при вивченні кінетики розчинення в 6,8 буферному розчині спостерігалось дуже повільне вивільнення обох АФІ (за 120 хв 31,0 % АСК і 11,9 % аторвастатину).

На наступному етапі дослідження використано один з прийомів подолання взаємодії між компонентами – введення одного АФІ в гранули. З цією метою науково обґрунтовано вибір ДР для отримання гранул аторвастатину за допомогою методу математичного планування експерименту на основі латинського кубу другого порядку. Серед *наповнювачів* було вивчено вплив лактози моногідрату (Pharmatose 200M) (a_1), сорбіту (Parteck SI 150) (a_2), маніту (Parteck Delta M) (a_3) на фармако-технологічні показники грануляту, маси для таблетування і таблеток. Для підвищення розчинності аторвастатину кальцію введено *регулятори кислотності*: магнію карбонат (b_1), кальцію карбонат (b_2), кальцію дигідрофосфат (b_3). З метою покращення розпадання гранул додано *розпушувачі*: крохмаль кукурудзяний (c_1), натрію кроскармелозу (c_2), кросповідон XL-10 (c_3). Серед *зв'язуючих речовин* вивчено Kollidone 17 PF (d_1), плаздон К 90 (d_2), плаздон К 25 (d_3), плаздон К 30 (d_4), плаздон S 630 (d_5), гіпромелозу Е 5 (d_6), гіпромелозу Е 15 (d_7), гідроксипропілцелюлозу (ГПЦ) (Klucel EXF) (d_8) та ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози (Shin-Etsu AS-MF) (d_9). Покращення стабільності досягали шляхом введення *стабілізатора*: неусілін US 2 (e_1), аеросил 200 (e_2), натрію стеарилфумарат (e_3), натрію лаурилсульфат (e_4), крохмаль картопляний (e_5), крохмаль картопляний прежелатинізований (Starch 1500) (e_6), ПЕГ 4000 (e_7), ПЕГ 8000 (e_8) і полксамер 338 (e_9). До середньої маси таблеток додавали МКЦ 101.

За результатами дисперсійного аналізу експериментальних даних та порівнянь рівнів вивчених факторів побудовано та визначено ряди переваг. На підставі цього робили висновки про їх вплив на фармако-технологічні показники грануляту: вологість, насипну густину, густину після усадки, індекс Карра, текучість, кут природного укусу; таблетної маси: насипну густину, густину після усадки, індекс Карра, текучість, кут природного укусу; і таблетки: однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираність, розпадання.

Встановлено, що найнижчі значення вологості грануляту отримували при додаванні сорбіту, натрію кроскармелози, плаздон К 25, ПЕГ 4000 та магнію карбонату. Найбільший вплив на насипну густину грануляту мають крохмаль кукурудзяний, сорбіт, кальцію дигідрофосфат. Результати дисперсійного аналізу показали, що крохмаль кукурудзяний має статистичну значущість на густину після усадки грануляту, насипну густину і густину після усадки таблетної маси. Серед досліджуваних наповнювачів сорбіт забезпечує найкращу текучість таблетної маси. Розпадання було одним з визначальних показників при розробці таблеток АСК з аторвастатином. Усі серії отриманих таблеток АСК з аторвастатином розпадалися

до 30 хвилин, а найшвидше розпадалися таблетки, до складу яких входили маніт, кросповідон XL-10, кальцію карбонат, плаздон S630, аеросил 200 і полоксамер 338.

Для узагальнення отриманих даних та вибору ДР, що забезпечують кращі фармако-технологічні результати, за досліджуваними показниками кожному фактору присвоювали ранг і за їх сумою визначали лідера. В результаті як кращі ДР обрано сорбіт, кальцію карбонат, крохмаль кукурудзяний, Klucel EXF і полоксамер 338.

В подальшому експерименті методом регресійного аналізу вивчали кількості ДР у розрахунку на 1 таблетку: x_1 – кількість крохмалю кукурудзяного (7,5-34,4 мг), x_2 – кількість Klucel EXF (2,4-3,6 мг), x_3 – кількість полоксамеру 338 (0-0,365 мг). Результати експериментальних досліджень піддавали регресійному аналізу. Взаємозв'язок між вивченими факторами та фармако-технологічними показниками грануляту, таблетної маси і таблеток АСК з аторвастатином описували рівняннями регресії другого порядку. Відмічено, що при вивченні досліджуваних факторів на основному рівні гранулят мав втрату в масі при висушуванні 1,37 % і характеризувався хорошою сипучістю. Збільшення кількості крохмалю кукурудзяного супроводжується зниженням вологості, покращенням сипучості та збільшенням кута природнього укусу грануляту, зниженням густини після ущільнення таблетної маси, незначним погіршенням її текучості. Експериментальні результати підтверджують, що при вивченні досліджуваних ДР на основному рівні стійкість таблеток до роздавлювання становила 92,23 Н, стираність не перевищувала 0,18 %. Додавання крохмалю кукурудзяного приводило до підвищення стираності та зниження стійкості до роздавлювання. Розпадання таблеток АСК з аторвастатином залежить від вивчених кількостей ДР наступним чином:

$$y_{15} = 12,09 - 1,05x_1 + 1,42x_1x_2 - 1,02x_3^2$$

Аналіз рівняння регресії показує, що введення більших кількостей крохмалю кукурудзяного чи полоксамеру 338 приводить до скорочення часу розпадання.

На наступному етапі аналізу рівнянь регресії другого порядку за допомогою ліній рівного виходу в системі координат x_1x_3 при стабілізації фактору x_2 на рівні $-\alpha$ встановлено, що оптимальні показники отримуємо при використанні 28,985 мг крохмалю кукурудзяного, 2,4 мг Klucel EXF та 0,365 мг полоксамеру 338 в розрахунку на одну таблетку.

Експериментальні дослідження показали, що гранулят розрахованого складу характеризувався втратою в масі при висушуванні 0,89 %, насипною густиною 0,5451 г/мл, густиною після ущільнення 0,6371 г/мл, індексом Карра 14,44 %, текучістю 11,7 с/100 г, кутом природнього укусу 41,6 °. Таблетна маса мала насипну густину 0,6841 г/мл, густину після ущільнення 0,7478 г/мл, індекс Карра 8,52 %, текучість 9,6 с/100 г, кут природнього укусу 41,0 °. Отримували двояковипуклі таблетки діаметром $(8,01 \pm 0,01)$ мм та висотою $(3,69 \pm 0,06)$ мм. Таблетки були цілі, рівні, блискучі з мармуровим відтінком, середня маса 0,2070 г, однорідність маси $\pm 1,07$ %, стійкість до роздавлювання $(73,56 \pm 3,78)$ Н, стираність 0,13 %, розпадання $(4,07 \pm 0,53)$ хв. При вивченні кінетики розчинення в 6,8 буферному розчині спостерігалось повне вивільнення АСК (87,8 %) вже через 15 хв, а аторвастатину – 80,0 % лише через 120 хв, що потребує пришвидшення.

Це можливо досягнути при приведенні водного розчину до значення рН більше 6. В даному випадку як підлужнюючу речовину використано кальцію карбонат. Для визначення його оптимальної кількості проведено експериментальні дослідження впливу кількості кальцію карбонату на рН розчину (рис. 5).

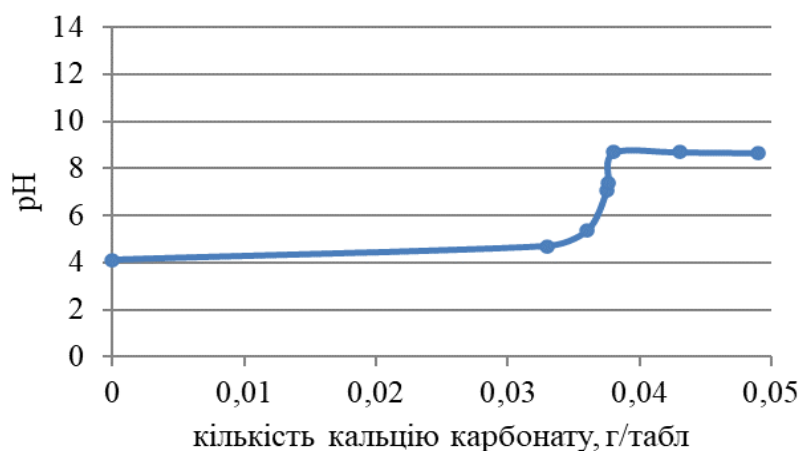


Рис. 5 Вплив кількості карбонату кальцію на рН розчину таблеток АСК з аторвастатином

З рисунку 5 видно, що для досягнення стабільного рН розчину в лужному середовищі необхідно збільшити кількість кальцію карбонату до 0,038 г в розрахунку на 1 таблетку.

На основі вищесказаного запропоновано оптимальний склад таблеток, наведений у вигляді таблиці 3.

Таблиця 3

Оптимальний склад таблеток АСК з аторвастатином

Інгредієнт	Кількість на 1 табл., мг	Кількість, %
Аторвастатину кальцію	10,360	5,18
МКЦ 101	18,550	9,27
Кальцію карбонат	38,000	19,00
Крохмаль кукурудзяний	28,985	14,49
ГПЦ (Klucel EXF)	2,400	1,20
Полосамер 338	0,365	0,18
АСК	75,00	37,50
Кислота лимонна безводна	0,750	0,38
Крохмаль кукурудзяний	10,000	5,00
МКЦ 102	14,590	7,30
Кальцію стеарат	1,000	0,50
Всього	200,000	100,00

Гранулят оптимального складу характеризувався втратою в масі при висушуванні 1,24 %. Таблетна маса мала насипну густину 0,6657 г/мл, густину після ущільнення 0,7700 г/мл, індекс Карра 13,55 %, текучість $8,8 \pm 0,2$ с/100 г, кут природного укосу $39,3 \pm 1,9$ ° і пресувалася без ускладнень. Отримані таблетки були цілі, рівні, блискучі з мармуровим відтінком діаметром $8,02 \pm 0,09$ мм та висотою $3,44 \pm 0,03$ мм. Середня маса становила 0,1990 г, однорідність маси 0,87 %, стійкість до роздавлювання $63,78 \pm 5,22$ Н, стираність 0,15 %, розпадання 39 секунд.

При вивченні кінетики розчинення в 6,8 буферному розчині спостерігалось вивільнення 93,6 % АСК і 86,3 % аторвастатину через 30 хвилин, що відповідає фармакопейним вимогам. Профілі розчинення АФІ з розробленої лікарської форми підтверджено у порівнянні з монопрепаратами. Фактор подібності вивільнення АСК у порівнянні з Кардіомагніл, таблетки по 75 мг складає 86,0 (рис. 6), а вивільнення аторвастатину у порівнянні з Ліпримар, таблетки по 10 мг – 55,8 (рис. 7).

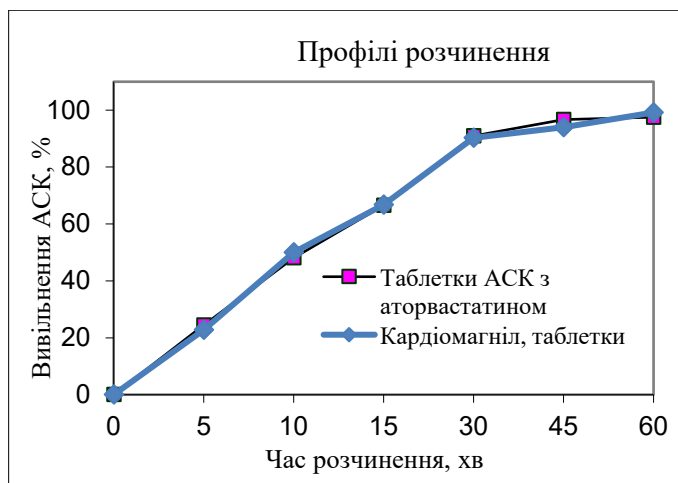


Рис. 6 Профілі розчинення таблеток АСК з аторвастатином і таблеток Кардіомагніл у середовищі з рН 6,8

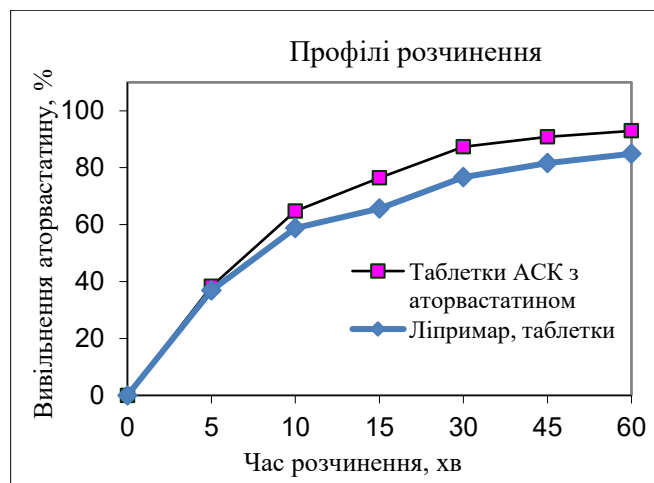


Рис. 7 Профілі розчинення таблеток АСК з аторвастатином і таблеток Ліпримар у середовищі з рН 6,8

Результати експериментального дослідження *in vitro* підтверджують, що розроблені таблетки АСК з аторвастатином 75/10 мг є біоеквівалентними монопрепаратам порівняння.

Досліджено залежність фармако-технологічних показників (висота таблеток, стійкість до роздавлювання, стираність і розпадання) від форми таблеток (двооякоопуклі та плоскоциліндричні) і зусилля пресування в інтервалі від 5 кН до 32 кН. Встановлено, що при збільшенні тиску висота та стираність таблеток зменшуються, а стійкість до роздавлювання і час розпадання збільшуються. Для промислового серійного виробництва двоояковипуклих таблеток діаметром 8 мм запропоновано оптимальний режим таблетування 9 кН.

За результатами проведених досліджень подано заявку на патент на винахід.

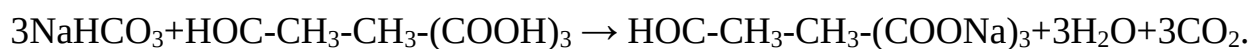
У шостому розділі «Дослідження з розробки шипучих твердих лікарських форм» приведено результати експериментальних досліджень з розробки складу та технології комбінованих шипучих ТЛФ. Досліджено технологічні властивості продуктів Sorb-Cel® для створення шипучих таблеток АСК. Наведено особливості створення ЛЗ з добре вивченим медичним застосуванням (шипучі таблетки АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти) та генеричного комбінованого ЛЗ у формі порошку, до складу якого входить парацетамол, аскорбінова кислота, фенілефрину гідрохлорид і феніраміну малеат.

При вивченні технологічних властивостей продуктів Sorb-Cel® для створення шипучих таблеток проведено порівняльну оцінку фармако-технологічних властивостей Sorb-Cel® на прикладі таблеток АСК. Результати дослідження підтверджують, що Sorb-Cel E придатний лише для виготовлення шипучих

порошків. При вивченні оптимальних кількостей Sorb-Cel типів М і R у таблетках АСК відмічено скорочення часу розпадання зі збільшенням кількості Sorb-Cel. Проведені дослідження дозволили вибрати співвідношення АСК з Sorb-Cel® (1:3) як найбільш раціональну комбінацію. Проте для серійного виготовлення шипучих таблеток таке поєднання не задовольняє виробничі вимоги. Тому в подальшому додатково досліджували вплив ДР різної природи на отримання шипучих таблеток АСК з Sorb-Cel®. Вивчали найпоширеніші ДР з груп солей натрію, полімерів, цукрів та лубрикантів, які зустрічаються в складі шипучих таблеток на фармацевтичному ринку. На основі проведених експериментальних досліджень найкращі значення усіх досліджуваних показників отримали при використанні АСК з Sorb-Cel®М і натрію кроскармелозою в співвідношенні (1:3:1) при додаванні 1 % натрію лаурилсульфату.

Розробка складу і технології шипучих таблеток кислоти ацетилсаліцилової, парацетамолу і кислоти аскорбінової. Для створення ЛЗ з добре вивченим медичним застосуванням – шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти на першому етапі необхідно було підібрати ДР. Серед *наповнювачів* було вивчено лактозу безводну (SuperTab ® 22AN), сорбіт (Neosorb P 60 W), маніт (Perlitol 300 DC). Серед *розпушувачів* у дослідження включено повідон К-25, кросповідон XL-10, натрію кроскармелозу. Групу *змащувальних речовин* наповнювали натрію лаурилсульфат, натрію стеарилфумарат (Pruv®), ПЕГ 6000. Для вивчення трьох факторів використовували гіпер-греко-латинський квадрат третього порядку. Встановлено, що серед змащувальних речовин найбільш позитивний вплив на насипну густину має натрію стеарилфумарат і забезпечує даний показник в середньому на рівні 0,7596 г/мл. Домінуючий вплив на густину після ущільнення таблетної маси має SuperTab ® 22AN (0,9588 г/мл). Повідон К 25 в найбільшій мірі впливає на індекс Карра таблетної маси і забезпечує його в середньому на рівні 18,48 %. За впливом на однорідність маси шипучих таблеток суттєвий вплив має натрію стеарилфумарат. Лідером серед розпушуючих речовин, що впливають на розпадання, є кросповідон XL-10. Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних показали, що однозначними лідерами для більшості досліджених фармако-технологічних показників є лактоза безводна (SuperTab ® 22AN), кросповідон XL-10 та натрію стеарилфумарат (Pruv®).

В подальшому при розробці шипучих таблеток АСК з парацетамолом і аскорбіновою кислотою досліджували співвідношення між ДР. Одним з найважливіших факторів для шипучих таблеток є обґрунтований підбір газоутворюючої суміші. Виходячи з фізико-хімічних властивостей лимонної кислоти ($C_6H_8O_7$, молярна маса 192,123 г/моль) та гідрокарбонату натрію ($NaHCO_3$, молярна маса 84,01 г/моль), їх взаємодія відбувається відповідно до наступного рівняння:



Тому співвідношення між кислотною і лужною фракцією повинно становити 1:1,312.

Для дослідження кількісних характеристик та співвідношення між іншими ДР вивчали 4 фактори на 5 рівнях, наведені у табл. 4. Для отримання таблеток з

середньою масою 1,5 г додатково вводили необхідну кількість лактози безводної (SuperTab® 22AN).

Таблиця 4

Кількісні фактори та їх рівні при розробці шипучих таблеток АСК з парацетамолом і аскорбіновою кислотою

Фактор	Рівень фактору				
	Нижня зіркова точка «-α»	Нижній рівень «-»	Основний рівень «0»	Верхній рівень «+»	Верхня зіркова точка «+α»
X ₁ – кількість кислоти лимонної безводної, г	0,1050	0,1200	0,1350	0,1500	0,1650
X ₂ – кількість натрію гідрокарбонату, г	0,1350	0,1575	0,1800	0,2025	0,2250
X ₃ – кількість кросповідону XL-10, г	0,0300	0,0375	0,0450	0,0525	0,0600
X ₄ – кількість натрію стеарилфумарату (Pruv®), г	0,0225	0,0300	0,0375	0,0450	0,0525

Проведені дослідження із вивчення впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості порошкових сумішей і таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти показали, що у вказаних серіях процес пресування і зовнішній вигляд були оцінені на рівні 4-5 балів, однорідність маси таблеток знаходилась в інтервалі від $\pm 0,81$ % до $\pm 3,51$ %, час розпадання складав менше 1 хв. При цьому всі серії дослідів характеризувалися поганою сипучістю та невисокою міцністю, що корелюються зміною кількості досліджуваних факторів.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та фармако-технологічними властивостями порошків і шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти виражали рівнянням регресії другого порядку. Аналіз рівняння регресії показує, що при збільшенні кількостей натрію гідрокарбонату і натрію стеарилфумарату покращується густина після усадки маси для таблетування (y_2). Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та текучістю маси для таблетування (y_4) описується наступним рівнянням регресії:

$$y_4 = 16,7 - 0,8 x_4 + 0,7 x_1 x_2$$

Збільшення кількості натрію стеарилфумарату веде за собою покращення текучості порошкової суміші. Також спостерігається взаємодія газоутворюючої суміші, що погіршує текучість таблетної маси. Найбільший вплив на кут природного укусу (y_5) має концентрація натрію стеарилфумарату, введення якої на рівні нижньої зіркової точки зменшує цей показник.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та однорідністю маси шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти (y_8) описується рівнянням регресії:

$$y_8 = 1,39 + 0,10 x_1 + 0,11 x_4 + 0,13 x_1 x_4 - 0,13 x_2 x_3 - 0,12 x_1^2$$

Серед вивчених кількісних фармацевтичних факторів найбільш суттєво на даний показник якості впливає взаємодія кількостей натрію гідрокарбонату і кросповідону XL-10, що зменшує відносне стандартне відхилення. Відмічається

також суттєва взаємодія кількостей лимонної кислоти і натрію стеарилфумарату, яка супроводжується погіршенням однорідності маси шипучих таблеток. При введенні кислоти лимонної в кількості 0,15 г на одну таблетку даний показник погіршується, а збільшення цього фактору до рівня верхньої зіркової точки покращує однорідність маси. Зазначимо, що на даному етапі досліджень первинні результати однорідності таблеток не перевищували $\pm 2\%$ в жодній серії дослідів.

Стійкість шипучих таблеток до роздавлювання (y_9) пов'язана з вивченими факторами наступною лінійною моделлю:

$$y_9 = 44,25 - 2,63 x_2 - 3,38 x_3 + 4,21 x_4 + 2,44 x_1 x_2 - 1,98 x_2^2 - 3,98 x_4^2$$

Як видно з рівняння регресії, стійкість таблеток до роздавлювання в найбільшій мірі залежить від рівня фактору x_4 , причому додавання натрію стеарилфумарату в кількості 0,03 г на одну таблетку приводить до суттєвого покращення досліджуваного показника, а подальше збільшення цього фактору веде до зниження міцності таблеток. Із зменшенням кількості кросповідон XL-10 до 2,5 % у складі шипучих таблеток стійкість до роздавлювання підвищується. При введенні натрію гідрокарбонату в межах від 0,135 г до 0,18 г на одну таблетку відмічається покращення даного показника. Взаємодія газоутворюючої суміші приводить до збільшення стійкості таблеток до роздавлювання.

Визначальним фактором при виборі оптимальної кількості допоміжних речовин був показник стираності (y_{10}). При додаванні до складу таблетки АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти 0,0075 г натрію стеарилфумарату стираність суттєво знижується і знаходиться в допустимих межах у відповідності з вимогами ДФУ.

Аналіз рівняння регресії показав, що визначальний вплив на розпадання таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти (y_{11}) має фактор x_2 . При додаванні натрію гідрокарбонату в кількості 9 % на одну таблетку час розпадання суттєво зменшується, а введення 15 % супроводжується збільшенням часу розпадання, хоча всі таблетки розпадалися до 1 хвилини.

Наступним етапом в аналізі рівнянь регресії є побудова ліній рівного виходу в площині перетину двох факторів при постійному значенні інших факторів (рис. 8, 9). На основі контурних графіків можна визначити основні фармако-технологічні характеристики досліджуваних шипучих таблеток при будь-якому значенні рівнів факторів. Враховуючи фармакопейні вимоги до результатів випробування таблеток за кривими лініями шукали оптимальне співвідношення факторів. Для визначення кількостей кросповідон XL-10 і натрію стеарилфумарату на основі рисунку 8 найбільш значущими параметрами оптимізації вважали значення стійкості до роздавлювання (y_9) і стираності (y_{10}). Встановлено, що при стабілізації x_3 на рівні нижньої зіркової точки забезпечується найвища міцність таблеток (y_8 , y_9), а фактор x_4 доцільно зосередити на основному рівні для забезпечення мінімальної стираності (y_{10}), вищої стійкості до роздавлювання (y_9) та кращої сипучості (y_2 , y_4 , y_5). Як показує аналіз рисунку 9, оптимальні показники шипучих таблеток отримуємо при $x_1 = -\alpha$, $x_2 = -1,2$.

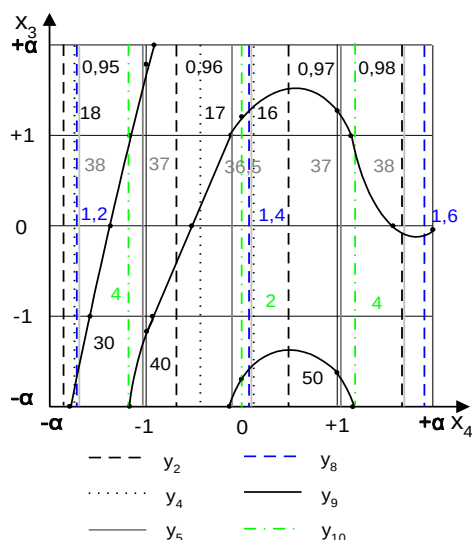


Рис. 8 Лінії рівного виходу в системі координат x_3x_4 при стабілізації інших факторів на основному рівні

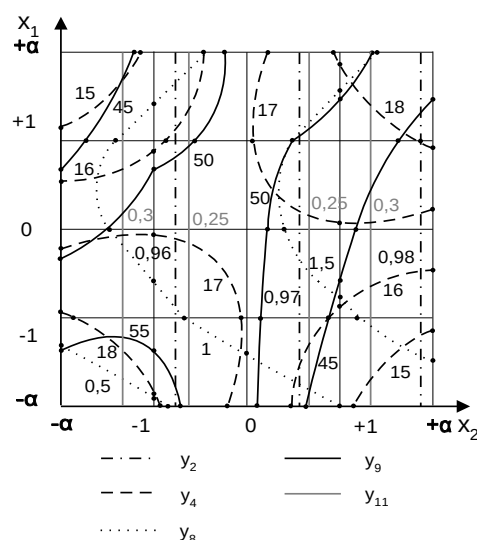


Рис. 9 Лінії рівного виходу в системі координат x_1x_2 по результатам перетворених рівнянь регресії

В результаті проведеного експерименту було вибрано кількості досліджуваних допоміжних речовин, що забезпечують кращі фармако-технологічні показники таблетних мас і таблеток: 0,105 г кислоти лимонної (безводної), 0,153 г натрію гідрокарбонату, 0,03 г кросповідон XL-10 та 0,0375 г натрію стеарилфумарат (Pruv®). При змішуванні запропонованих інгредієнтів отримали масу для таблетування з насипною густиною 0,726 г/мл, густиною після усадки 0,957 г/мл, індексом Карра 24,13 %, текучістю 18,4 с/100 г, кутом природного укусу 36,45 град. Таблетна маса пресувалася добре, таблетки мали незначні дефекти за рахунок прилипання до деталей прес-інструменту. Отримані таблетки мали однорідність маси $\pm 0,41$ %, стійкість до роздавлювання 57,17 Н, стираність 2 %, розпадалися впродовж 28 секунд. Після розчинення шипучих таблеток розчин мав зависі та неприємний гіркий смак.

Для покращення сипучості таблетної маси було прийнято рішення додатково вивчати 3 ковзні речовини (фактор А): a_1 – кремнію діоксид колоїдний безводний (аеросил 200), a_2 – аероперл 300, a_3 – неусілін US 2. З метою маскування неприємного гіркого смаку парацетамолу вводили до складу *коригенти смаку* (фактор В): b_1 – сахарин натрію, b_2 – аспартам, b_3 – сахароза (Compri-Zuger В), а також *ароматизатори*, що забезпечують хороші органолептичні властивості (фактор С): c_1 – ароматизатор лимонний, c_2 – ароматизатор апельсиновий, c_3 – ароматизатор лимон-лайм. Для оптимізації складу шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти складали план експерименту на основі 3*3 гіпер-греко-латинського квадрату другого порядку.

Дані статистичної обробки результатів експерименту методом дисперсійного аналізу показали значущість фактору А для насипної густини, густини після усадки, індексу Карра, текучості, кута природного укусу, зовнішнього вигляду таблеток, однорідності маси, стійкості до роздавлювання, стираності, розпадання. Найкращою сипучістю характеризувалася маса для таблетування АСК, парацетамолу і аскорбінової кислот, до складу якої входив аеросил 200. Найменша стираність

відмічена у таблетках, що вміщували неусілін US 2. Фактор В був значимий для густини після усадки, однорідності маси, стійкості до роздавлювання, стираності, розпадання і смаку розчину. Серед коригентів смаку за показником стираності переваги отримав Comprig-Zuger B. При оцінці смаку розчину, отриманого з шипучих таблеток, що вміщували сахарин натрію, крім маскування неприємного гіркогосмаку парацетамолу відчувався приємний солодкий смак. На основі даних дисперсійного аналізу впливає значущість ароматизаторів для насипної густини, текучості, кута природного укусу, стираності та запаху розчину. За впливом на стираність таблеток переваги має ароматизатор лимонний. Розчин після розпадання шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти мав приємний запах. Ароматизатор апельсиновий забезпечував найбільш стійкий специфічний запах розчину.

При виборі кращих допоміжних речовин застосовано функцію користі. Це дозволило встановити, що аеросил 200, натрію сахарин та ароматизатор лимонний забезпечують кращі показники якості таблетної маси і шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти.

Для оптимізації складу додатково вивчали кількості аеросилу 200 в інтервалі від 0 до 1 % в складі шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти. Експериментальні дані демонструють, що введення кремнію діоксиду колоїдного безводного погіршує текучість маси для таблетування, що є критичним параметром для процесу пресування. Тому запропоновано не вводити аеросил 200 до складу шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти.

З метою підвищення стійкості таблеток до роздавлювання досліджували наповнювачі на основі декстрази (Comprig-Zuger M3, Comprig-Zuger G, цукрові сфери Scerts 50), сорбіту (Parteck SI 400) та МКЦ (мікропелети Cellets 100). Отримані результати свідчать про переваги Parteck SI 400 на основі сорбітолу за показниками сипучості, кута природного укусу та стійкості до роздавлювання. Слід відмітити покращення насипної густини, густини після усадки, текучості й стираності при використанні цукрових сфер Scerts 50. Серія з введенням Comprig-Zuger G вирізнялася найнижчою текучістю та однорідністю маси. Проте усі досліджувані наповнювачі не забезпечували стійкість таблеток до роздавлювання відповідно до фармакопейних вимог.

Тому з метою підвищення стійкості таблеток до роздавлювання досліджували поєднання лактози з сорбітолом в різних співвідношеннях, наведених у таблиці 5.

Таблиця 5

Досліджувані фактори та їх рівні, що вивчалися для оптимізації шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти

Фактор	Рівень фактору				
	Нижня зіркова точка «-α»	Нижній рівень «-»	Основний рівень «0»	Верхній рівень «+»	Верхня зіркова точка «+α»
X ₁ – кількість Ludipress, г	0,0024653	0,03395	0,11	0,18605	0,2175347
X ₂ – кількість Parteck SI 400, г	0,0024653	0,03395	0,11	0,18605	0,2175347

Вивчення впливу цих факторів проводили з використанням симетричного ротатбельного уніформ-плану другого порядку.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та фармако-технологічними властивостями модельних сумішей і таблеток виражали рівнянням регресії другого порядку. В результаті встановлено, що стійкість таблеток до роздавлювання покращується при збільшенні кількості Ludipress. При цьому значення міцності знаходиться в межах фармакопейних вимог. Вплив досліджуваних кількісних факторів на стираність шипучих таблеток виражається рівнянням регресії другого порядку:

$$y_{10} = 2,43 - 0,28x_1 - 0,56x_2 + 0,16x_1^2 + 0,30x_2^2$$

З рівняння регресії випливає, що стираність є критичним параметром якості шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти. Ефекти кількості Parateck SI 400 на цей показник у 2 рази перевищують аналогічні для фактору x_1 .

Розпадання пов'язане з вивченими факторами рівнянням регресії другого порядку, яке наведено нижче:

$$y_{11} = 1,30 - 0,08x_1 + 0,22x_2 - 0,42x_1^2 - 0,09x_2^2$$

З рівняння регресії видно, що усі шипучі таблетки розпадаються до 2 хвилин. Час розпадання найбільше залежить від кількості Ludipress. Таблетки, до складу яких входить більша його кількість швидше розпадаються. Цей показник погіршується при зростанні кількості Parateck SI 400, проте вивчення фактору x_2 на рівні зіркових точок дозволяє відмітити нівелювання цього ефекту.

На основі отриманих рівнянь регресії будували лінії рівного виходу в системі координат x_1x_2 . За сукупністю впливу вивчених факторів було запропоновано вводити до складу шипучих таблеток 0,1937 г Ludipress та 0,1784 г Parateck SI 400. Експериментальні результати підтверджують, що методом прямого пресування отримано шипучі таблетки АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти, які відповідають фармакопейним вимогам, крім стираності.

Для приведення стираності досліджуваних таблеток до фармакопейних норм застосувати комбінований спосіб введення інгредієнтів. Він полягає в розділенні компонентів кислої та лужної природи в окремі гранули. Виходячи з хімічної будови речовин, що входять до складу шипучих таблеток, розділяли парацетамол і натрію гідрокарбонат (лужні компоненти) та АСК, аскорбінову і лимонну кислоти (кислотна фракція). З цією метою лужні компоненти покривали розчином сорбіту. Гранули АСК, аскорбінової та лимонної кислот отримували при покритті розчином кросповідону XL-10 та лактози моногідрату 200.

Варіації технології досліджуваних таблеток реалізовано на основі часткового двохфакторного плану і експериментально отримано результати 7-ми поєднань рівнів обох факторів з 16-ти можливих. При цьому для оптимізації технології шипучих таблеток доцільно побудувати оцінювач (естіматор) фармако-технологічних показників таблетної маси на основі нейронної мережі. Для векторів входу і виходу оцінок показників таблетної маси була синтезована нейронна мережа з прямими зв'язками (багатошаровий перцептрон), яка має 20 нейронів у захованому шарі (рис. 10).

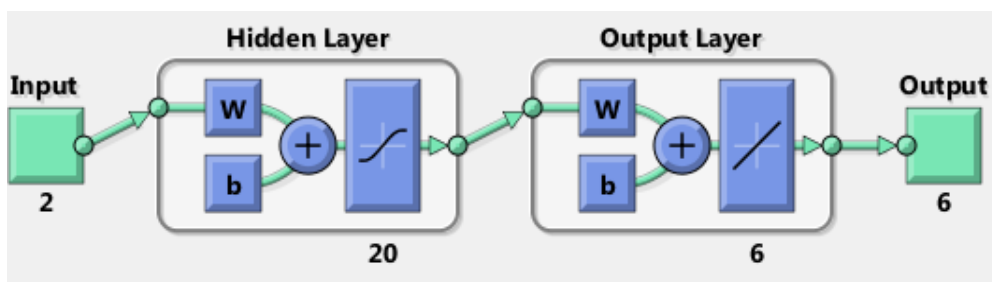


Рис. 10 Схема синтезованої нейронної мережі

Нейронна мережа була натренована на експериментально отриманих множинних навчальних даних. Якість навчання вийшла досить високою, про що свідчать графіки регресії.

Використовуючи синтезовану нейронну мережу, були визначені оцінки показників таблетних мас для 9-ти поєднань рівнів факторів, з якими не було проведено експериментів. На основі даних експериментів та даних оцінювання нейронної мережі встановили, що введення гранульованих кислоти та лужної фракцій однозначно покращує сипучість і текучість таблетної маси.

З отриманих таблетних мас пресували таблетки різної форми та розмірів (круглі діаметром 17 мм; каплетки 18,7 мм*8,7 мм; каплетки 22,7 мм*11 мм). Найкращий зовнішній вигляд мали круглі таблетки діаметром 17 мм.

Експериментальні дані показують, що спосіб введення кислоти та лужної фракцій впливає на всі результати випробування шипучих таблеток (процес пресування, зовнішній вигляд, однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираність, розпадання, прозорість розчину, запах розчину, смак розчину), а показники розчину залишаються незмінними. Для пошуку рішення оптимальної технології синтезовано нейронну мережу з прямими зв'язками, яка має 18 нейронів у захованому шарі. Для навчання мережі використано множинні експериментальні дані. Якість навчання виявилась задовільною. Сформовано синтезованою мережею оцінки показників для 9-ти поєднань рівнів факторів, з якими не було проведено експериментів. В результаті проведених робіт вибрано оптимальне поєднання досліджуваних факторів a_3 і b_4 . Особливістю запропонованої технології є отримання шипучих гранул з лактози моногідрату 200, АСК, кислоти аскорбінової, кислоти лимонної безводної, натрію гідрокарбонату та гранул парацетамолу, покритих сорбітом (Parteck SI 150) і повідоном. Інші компоненти (сахарин натрію, ароматизатор лимонний і натрію стеарилфумарат (Pruv®)) додавали на стадії опудрення. Оптимальний склад шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти наведено в таблиці 6.

Проведені операції дозволили покращити фармако-технологічні властивості таблетної маси: насипна густина 0,5731 г/мл, густина після ущільнення 0,6979 г/мл, індекс Карра 17,88 %, текучість 15,3 с/100 мл, кут природного укусу 41,0 °. Таблетки мали однорідність маси 2,25 %, стійкість до роздавлювання 55 Н, стираність 0,6 %, розпадалися впродовж 1 хв 12 с, утворений розчин був з приємним запахом і приємний солодко-кислим смаком.

На основі проведених досліджень підібрано оптимальний склад та технологію шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти.

Таблиця 6

Оптимальний склад шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти

Інгредієнт	Кількість	
	г	%
АСК	0,3000	20,00
Аскорбінова кислота	0,3000	20,00
Кислота лимонна безводна	0,1050	7,00
Натрію гідрокарбонат	0,1530	10,20
Лактоза моногідрат (Pharmatose 200)	0,1857	12,38
Парацетамол	0,2000	13,34
Сорбіт (Parteck SI 150)	0,1784	11,89
Кросповідон XL-10	0,0080	0,53
Сахарин натрію	0,0054	0,36
Ароматизатор лимонний	0,0270	1,80
Натрію стеарилфумарат (Pruv®)	0,0375	2,50
Всього	1,5000	100,00

Особливості створення і дослідження порошку для орального застосування «Цитрік» в пакетиках саше. При розробці комбінованого генеричного ЛЗ у формі порошку для орального застосування «Цитрік» в пакетиках саше було проведено вибір ДР з груп: *лужна фракція* (натрію гідрокарбонат, кальцію карбонат, кальцію фосфат), *кислотна фракція* (кислота лимонна безводна, суміш кислот лимонної безводної та яблучної (5:1), кислота яблучна), *барвник* (заліза оксид, куркумін, рибофлавін), *ароматизатор* (лимон, лимон-лайм, апельсин, грейфрут, чорна смородина, малина, полуниця, яблуко, шоколад), *наповнювач* (фруктоза, сорбіт 60, сорбіт 450, маніт, суміш сахарози з ксилітом (3:2), декстрат гідрат, цукрова пудра, лактоза моногідрат 200, мальтітол).

Методом дисперсійного аналізу досліджено вплив природи ДР на зовнішній вигляд порошку, насипну густину, густину після усадки, індекс Карра, текучість, кут природного укусу, втрату в масі при висушуванні, зовнішній вигляд розчину, запах розчину, смак розчину і рН розчину. Введення до складу наповнювачів з крупним розміром часток дозволило покращити показники насипної густини і густини після ущільнення (рис. 11, 12).

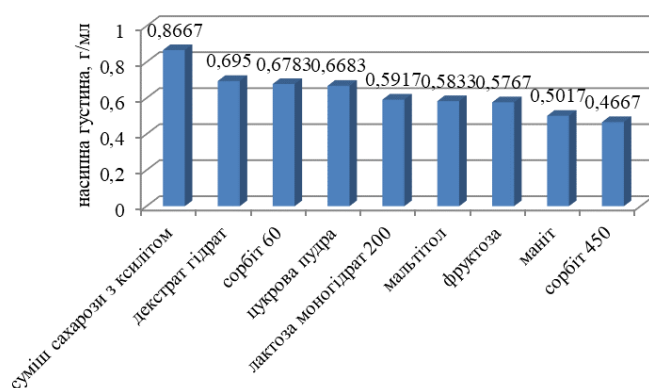


Рис. 11 Вплив наповнювачів на насипну густину порошку «Цитрік»

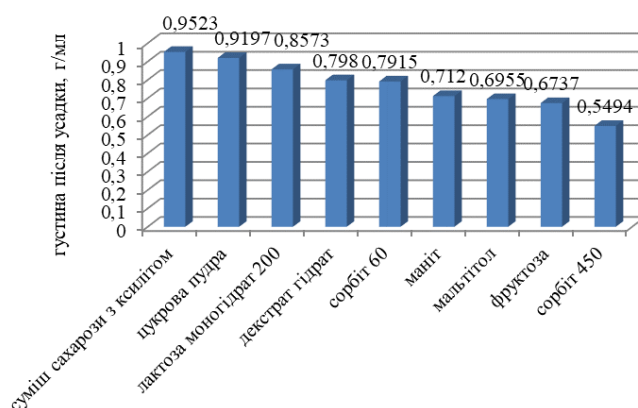


Рис. 12 Вплив наповнювачів на густину після усадки порошку «Цитрік»

Одним з найважливіших показників виявився рН розчину. Від нього залежала розчинність порошку. При низьких значеннях рН порошок повністю розчинявся і не залишав осаду. Найнижчі значення рН розчину спостерігали при використанні кальцію фосфату, кислоти яблучної, лактози моногідрат 200, ароматизатора апельсину і рибофлавіну.

Вибір кращих ДР за впливом на досліджувані показники порошку «Цитрік» проводили за допомогою функції користі. До складу саше «Цитрік» доцільно вводити кальцію фосфат, кислоту лимонну безводну, кислоту яблучну, куркумін, ароматизатор лимон-лайм і цукрову пудру.

З метою визначення оптимального складу порошку «Цитрік» було вивчено кількісні характеристики фармацевтичних факторів: x_1 – кальцію фосфату (від 0,082 г до 1,318 г), x_2 – кислоти лимонної безводної (від 0,65 г до 1,222 г), x_3 – кислоти яблучної (від 0,05 г до 0,13 г), x_4 – натрію цитрату (від 0 до 0,121 г), x_5 – куркуміну (від 0,0213 г до 0,04 г), x_6 – ароматизатору лимон-лайм (від 0,1915 г до 0,2085 г), x_7 – титану діоксиду (від 0,0014 г до 0,005 г). Середню масу 22,13 г регулювали кількістю цукрової пудри. Досліджували фармако-технологічні властивості порошкових мас, органолептичні та фізичні характеристики розчину з саше у 200 мл води очищеної. За допомогою діаграм розсіювання визначали величини медіан, що свідчили про значущість фактору.

Аналіз діаграми розсіювання (рис. 13) показав, що найбільший вплив на втрату в масі при висушуванні проявляють фактори x_5 та x_3 . Найнижчі значення цього показника спостерігали при додаванні 0,0213 г куркуміну. Введення кислоти яблучної на нижньому досліджуваному рівні також суттєво знижує вміст вологи.

Для порошку для приготування орального розчину важливими показниками є також органолептичні характеристики розчину з саше. При збільшенні кількостей натрію цитрату і ароматизатора лимон-лайм отримували прозорий розчин з інтенсивним забарвленням. Введення вищого вмісту кальцію фосфату і титану діоксиду спричиняє мутність розчину. Цілком очевидним є значущість кількості ароматизатора лимон-лайм на запах розчину, причому при збільшенні його вмісту результати покращуються. При збільшенні кількості кислоти лимонної безводної відчувається кислуватий приємний смак, а збільшення вмісту кальцію фосфату навпаки погіршує смак розчину (рис. 14).

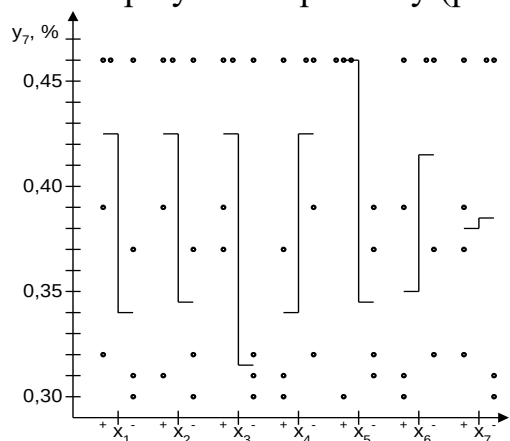


Рис. 13 Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на втрату в масі при висушуванні порошку «Цитрік»

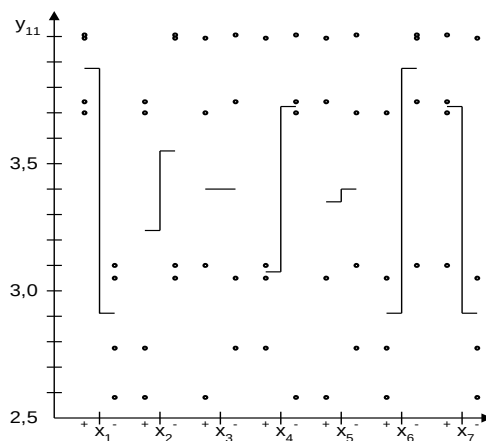


Рис. 14 Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на рН розчину «Цитрік»

З рис. 14 видно, що для рН розчину найбільш значущими факторами є x_1 та x_6 . Суттєвий вплив проявляють фактори x_7 і x_4 . Найнижчі значення рН спостерігали при додаванні 0,0820 г кальцію фосфату, 0,1210 г натрію цитрату, 0,2085 г ароматизатора лимон-лайм та 0,0014 г титану діоксиду.

На основі сумарних значень узагальнених результатів, враховуючи значущі фактори, визначено оптимальні рівні досліджуваних факторів і запропоновано оптимальний склад порошку для орального розчину «Цитрік» (табл. 7).

Таблиця 7

Оптимальний склад порошку для орального розчину «Цитрік» на 1 пакетик саше

Інгредієнт	Кількість	
	г	%
Парацетамол	0,3250	1,47
Аскорбінова кислота	0,0500	0,23
Фенілефрину гідрохлорид	0,0100	0,05
Феніраміну maleat	0,0200	0,09
Кальцію фосфат	0,0820	0,37
Натрію цитрат	0,1210	0,55
Лимонна кислота безводна	1,2220	5,52
Яблучна кислота	0,0500	0,23
Куркумін	0,0383	0,17
Ароматизатор лимон-лайм	0,2085	0,94
Титану діоксид	0,0032	0,01
Цукрова пудра	20,0000	90,38
Всього	22,1300	100,00

На наступному етапі вивчали послідовність введення інгредієнтів та обґрунтували оптимальну технологію. В ході досліджень підбирали набір компонентів для змішування та компактування. Критичними параметрами якості готової ЛФ були кількісний вміст АФІ та однорідність дозованих одиниць. Вибрано серію, що складається з найменшої кількості етапів технологічного процесу і за показниками якості відповідає фармакопейним вимогам, тому за цією технологією реалізовано 3 серії в промислових умовах.

Препарат зареєстрований в Україні та серійно випускається АТ «Фармак».

У сьомому розділі «Наукове обґрунтування методів контролю якості та дослідження стабільності» приведено опис методів контролю якості та результати дослідження стабільності розроблених засобів: таблеток «Комбідерм», таблеток АСК з аторвастатином, шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти і порошку для орального розчину «Цитрік» в пакетиках саше.

Для контролю якості та встановлення маркерів фармакологічної активності кріоліофілізованої ксенодерми свині провели порівняльний аналіз хімічного складу 1-го та 2-го шарів шкіри. Встановлено кількісний вміст макро-, мікроелементів і залишкового білка з якісно-кількісним визначенням його амінокислотного складу. За даними проведеного аналізу 1-й шар кріоліофілізованої ксенодерми свині містить переважаючу більшість магнію, кальцію, фосфору, загального білку, до складу якого входить більша кількість лізину, гістидину, треоніну, серину, глютамінової кислот, цистину, валіну, метіоніну, ізолейцину та лейцину, тирозину та фенілаланіну.

2-й шар кріоліофілізованої ксенодерми свині відрізняється більшою кількістю заліза, цинку, о-проліну та проліну, аспарагінової кислоти, гліцину, аланіну.

Виходячи з будови шкіри, діючими речовинами обрано амінокислоти після гідролізу білків. Проведені дослідження дозволили ідентифікувати у складі таблеток «Комбідерм» 19 амінокислот, розрахувати їх кількісний вміст.

У результаті аналізу й оцінки необхідності й достатності показників якості таблеток «Комбідерм» було запропоновано наступні показники: опис, ідентифікація, середня маса, однорідність маси, стійкість до роздавлення, стираність, розпадання та кількісне визначення.

Результати довготривалого спостереження стабільності в режимі реального часу при температурі (5 ± 3) °C у щільно закупорених банках підтвердили стабільність у процесі зберігання таблеток «Ксенодерм» впродовж 2 років.

На прикладі таблеток АСК з аторвастатином встановлено відсутність взаємодії між компонентами в лікарській формі.

Для визначення доброякісності таблеток запропоновано оцінювати таблетки АСК з аторвастатином за показниками: опис, ідентифікація, кількісне визначення, середня маса, розчинення, супровідні домішки. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення АСК і аторвастатину методом вискоефективної рідинної хроматографії при детектуванні за довжини хвилі 246 нм. В умовах кількісного визначення досліджено супровідні домішки у розроблених таблетках. Специфічними домішками АСК є кислоти саліцилова і ацетилсаліцилсаліцилова, специфічною домішкою аторвастатину є аторвастатину лактон.

Якість розроблених таблеток АСК з аторвастатином, упакованих у блістери з фольги ламінованої полівінілхлоридом та поліамідом, контролювали при трьох режимах: довгострокові випробування – температура (25 ± 2) °C, відносна вологість (60 ± 5) %; проміжні випробування – температура (30 ± 2) °C відносна вологість (65 ± 5) % та прискорені випробування (40 ± 2) °C, відносна вологість (75 ± 5) %. За сумою показників якості таблеток АСК з аторвастатином, що зберігалися в прискорених режимах, встановлено, що ці умови є непридатними для даних таблеток. Результати стабільності розроблених таблеток підтверджують відповідність якості допустимим нормам впродовж 2 років зберігання.

З метою встановлення параметрів якості шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти розроблено методики ідентифікації, кількісного визначення та визначення супровідних домішок у розроблених таблетках. Ідентифікацію запропоновано проводити методом вискоефективної рідинної хроматографії в умовах кількісного визначення АФІ. При кількісному визначенні АСК та парацетамолу в шипучих таблетках детектування проводили за довжини хвилі 225 нм, а для аскорбінової кислоти – 210 нм. У шипучих таблетках АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти запропоновано тест «Супровідні домішки», де встановлено придатність хроматографічної системи, нормування саліцилової кислоти та 4-амінофенолу.

Для вивчення стабільності та терміну придатності шипучі таблетки АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти упаковано в блістери з фольги ламінованої полівінілхлоридом та поліамідом, а також фольги алюмінієвої лакованої. Проведені

дослідження свідчать, що при температурі $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ та відносній вологості $(65 \pm 5)\%$ розроблені таблетки є стабільними впродовж 2 років.

З метою контролю якості порошку для орального розчину «Цитрік» проведено контроль критичних параметрів напівпродуктів на кожній стадії виробництва (грануляту, маси для наповнення саше) та готового продукту. При отриманні грануляту «Цитрік» доцільно контролювати його якість за описом і втратою в масі при висушуванні. Масу для наповнення саше рекомендовано аналізувати за описом і кількісним вмістом. Оскільки до складу входять 4 АФІ з різними фізико-хімічними властивостями, для їх кількісного визначення запропоновано парацетамол, фенілефрину гідрохлорид і феніраміну малеат визначати методом рідинної хроматографії при детектуванні за довжини хвилі 273 нм, а для аскорбінової кислоти розроблено методику титрування шляхом прямої йодометрії. Готову продукцію контролювали за показниками: опис, ідентифікація, рН розчину, супровідні домішки. 4-амінофенол, середня маса вмісту саше, однорідність дозованих одиниць, мікробіологічна чистота та кількісне визначення.

На основі запропонованих методів контролю якості готового продукту було проаналізовано та закладено для вивчення стабільності при трьох температурних режимах: довгострокові випробування – температура $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$, відносна вологість $(60 \pm 5)\%$; проміжні випробування – температура $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$ відносна вологість $(65 \pm 5)\%$ та прискорені випробування $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$, відносна вологість $(75 \pm 5)\%$. Проведено екстраполяцію експериментальних даних для досліджуваних препаратів, на основі якої було зпрогнозовано термін зберігання – 2 роки. Цей термін зберігання було підтверджено для порошку для орального розчину «Цитрік» по 22,13 г в пакетиках саше шляхом довготривалого зберігання.

У **восьмому розділі «Специфічні дослідження розроблених таблеток»** приведено результати розрахунку економічних показників таблеток АСК з аторвастатином, вивчено безпечність та фармакологічну активність таблеток «Комбідерм»: експериментально підтверджено противиразкову та гіпоглікемічну дії.

Показано доцільність розробки комбінованих препаратів за рахунок економічної ефективності. Витратним методом наведено калькуляцію ціни на розроблені комбіновані таблетки АСК з аторвастатином по 75/10 мг № 30. Враховуючи витрати на сировину та допоміжні матеріали (6 205,53 грн), транспортно-заготівельні витрати, енергетичні витрати для технічних цілей, заробітну плату, резерв і нарахування, обчислено прямі витрати 7 915,11 грн/тис. упаковок та з додаванням загально-виробничих витрат – виробничу собівартість 17 625,92 грн/тис. упаковок. Аналогічні витрати на виробництво монопрепаратів Кардісейв, табл. в/п/о по 75 мг № 30 та Аторвакор, табл. в/п/о по 10 мг № 30 виробництва АТ «Фармак» складають 16 131,01 грн/тис. упаковок і 21 893,10 грн/тис. упаковок відповідно. Тому розрахунки виробничої собівартості таблеток АСК з аторвастатином показують переваги комбінованого препарату в порівнянні з аналогічними витрати для монопрепаратів у 2,16 рази.

Експериментальними токсикологічними дослідженнями встановлено, що розроблені таблетки «Комбідерм» відносяться до V класу токсичності (практично

нетоксичні речовини) за класифікацією К. К. Сидорова, оскільки їх $DL_{50} > 5000$ мг/кг при внутрішньо шлунковому введенні.

На моделі спиртово-преднізолонової виразки шлунку в щурів вперше досліджено противиразкову активність таблеток «Комбідерм». Тварин було поділено на 5 груп. Перша група – інтактні (контроль), друга – щури, у яких відтворювали гостру пептичну виразку шлунку. 3-ій групі тварин заздалегідь протягом 5 днів вводили в шлунок за допомогою зонда подрібнені таблетки «Комбідерм» в дозі 1000 мг/кг; 4-й групі тварин подрібнені таблетки вводили після експериментальної виразки протягом 5 днів. 5 група тварин отримувала подрібнені таблетки п'ять днів до ураження і п'ять днів після ураження. У останній групі тварин виявлено найкращий противиразковий ефект (табл. 8).

Таблиця 8

Вплив таблеток «Комбідерм» на процес виразкування у щурів з експериментальною преднізолоновою виразкою шлунку ($M \pm m$)

Умови досліджу	Кількість тварин в групі	Стан слизової оболонки шлунку			
		Ступінь виразок, бали	Частка тварин з виразками, %	Виразковий індекс, %	Противиразкова активність
I група (інтактні)	6	0	0	0	-
II група (контроль)	6	$6,67 \pm 1,33$	100,00	6,67	-
III група	6	$3,17 \pm 1,17^*$	66,67	2,11	3,16
IV група	6	$2,67 \pm 1,33^*$	50,00	1,34	4,98
V група	6	$1,67 \pm 1,67^*$	33,33	0,56	11,91
Примітка. * – відмінності достовірні щодо контролю ($p < 0,05$)					

Морфологічними дослідженнями фундального відділу шлунку тварин показано, що введення в шлунок за допомогою зонда подрібнених таблеток «Комбідерм» у дозі 1000 мг/кг зумовлює гастропротекторний вплив та стимулює репаративні процеси в слизовій оболонці шлунку.

Вперше експериментально підтверджено цукрознижувальну дію таблеток «Комбідерм». На першому етапі досліджень визначено найбільш ефективну за гіпоглікемічною дією дозу таблеток «Комбідерм» в оральному тесті толерантності до глюкози у щурів. Гіпоглікемічний ефект досліджуваного засобу був найбільш відчутний через перші 30 хвилин після глюкозного навантаження, коли фіксувалась найвища гіперглікемія. У дозі 50 мг/кг рівень глікемії знижувався порівняно з аналогічним показником тварин, які досліджуваний засіб не отримували – на 23,6 %, в дозі 75 мг/кг – на 41,2 %, в дозі 100 мг/кг – на 68,6 %, в дозі 125 мг/кг – на 66,7 % і в дозі 150 мг/кг – на 72,6 % ($p < 0,05$). На основі аналізу отриманих результатів встановлено, що збільшення дози досліджуваного засобу посилювало гіпоглікемічний ефект лише до дози 100 мг/кг. Подальше підвищення дози до 125 мг/кг та 150 мг/кг суттєво не збільшувало його гіпоглікемічну дію. Результати досліджень показали, що найбільш ефективною серед випробуваних доз досліджуваного засобу є доза 100 мг/кг, за профілактичного введення якої

спостерігалось інтенсивне і пролонговане зниження концентрації глюкози у крові піддослідних тварин за всіма часовими точками експерименту.

На наступному етапі роботи проведено порівняльну оцінку гіпоглікемічної активності досліджуваного засобу в найбільш оптимальній терапевтичній дозі 100 мг/кг у порівнянні з референс препаратом Арфа комбі в дозі 150 мг/кг.

За даними орального тесту толерантності до глюкози у інтактних щурів встановлено, що рівень глюкози в крові тварин через 30 хв після її введення достовірно перевищував вихідний: у групі без корекції – на 200 % ($p<0,05$), у групі тварин, що отримували препарат порівняння Арфа комбі – на 98,2 % ($p<0,05$), у тварин, що отримували таблетки «Комбідерм» – на 34,5 % ($p<0,05$) порівняно з показниками контрольної групи тварин (рис. 15).

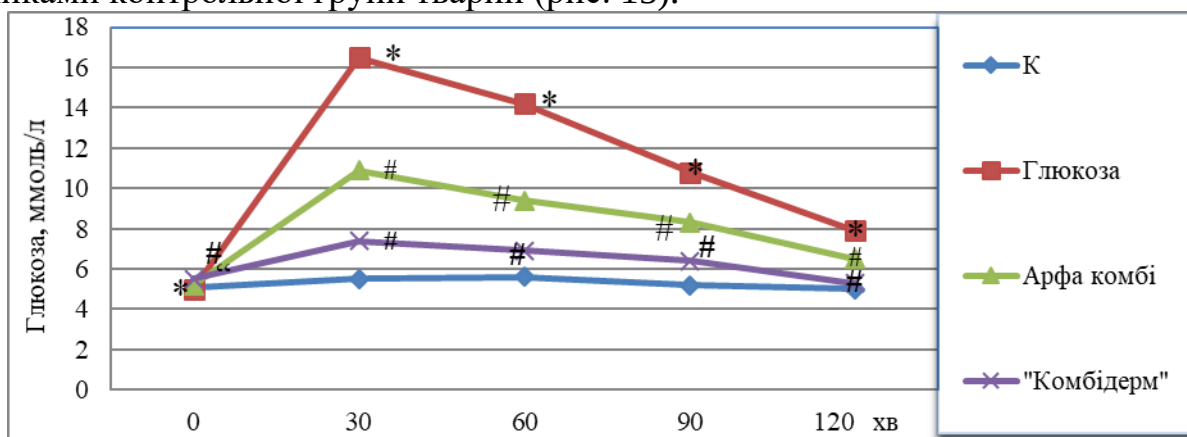


Рис. 15 Порівняльний вплив «Комбідерм» та Арфа комбі на динаміку зміни рівня глюкози в оральному тесті толерантності до глюкози у інтактних тварин

Примітки: 1. * – ($p<0,05$) відносно групи контролю; 2. # – ($p<0,05$) відносно тварин, які корекцію не отримували; 3. К – контрольна група

Таким чином, аналіз результатів досліджень гіпоглікемічної активності досліджуваного засобу показав, що таблетки «Комбідерм» у дозі 100 мг/кг в оральному тесті толерантності до глюкози проявили більш виразну гіпоглікемічну дію, за якою достовірно переважали гіпоглікемічні ефекти референс-препарату Арфа комбі в дозі 150 мг/кг.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування технологічних основ фармацевтичної розробки та експериментальне підтвердження оптимального складу і технології комбінованих ТЛФ.

1. Проаналізовано та узагальнено дані літератури щодо основних аспектів комбінованих препаратів, їх технологічних особливостей. Виділено напрямки створення ЛЗ при поєднанні діючих речовин, що застосовуються в одній схемі лікування. Показано шляхи усунення взаємодій при фармацевтичній розробці комбінованих ТЛФ.

2. Запропоновано алгоритм теоретичного та експериментального обґрунтування створення і дослідження комбінованих ТЛФ. Доцільність поєднання діючих речовин підтверджується за результатами інформаційного пошуку окремих АФІ. На етапі преформуляції здійснюється вибір цільового профілю продукту.

В залежності від стратегії реєстрації та потенційної взаємодії АФІ та ДР опрацьовано диференційований підхід до фармацевтичної розробки, що включає встановлення складу ЛФ, технології, розробку методів контролю якості, дослідження стабільності та пакування. У подальшому проводиться трансфер технології до промислових масштабів. Кінцевою точкою розробки комбінованих ТЛФ є фармакологічне вивчення. Після реєстрації препарат виходить на ринок.

3. На підставі проведеного маркетингового аналізу асортименту ЛЗ встановлено, що комбіновані препарати займають 21 % фармацевтичного ринку. Найбільшу частку всередині групи складають засоби, що впливають на серцево-судинну систему; засоби, що впливають на шлунково-кишковий тракт і метаболізм; засоби, що діють на нервову систему. Серед комбінованих ЛЗ переважають ТЛФ (62,63 %), більшість яких представлені у формі таблеток, порошків та капсул. Відмічено відсутність аналогів засобів з кріоліофілізованої ксенодерми свині серед ЛЗ та дієтичних добавок, що містять амінокислоти. Обґрунтовано доцільність створення вітчизняних таблеток АСК з аторвастатином в дозі 75/10 мг. Запропоновано також розробити комбінацію АСК з парацетамолом і аскорбіновою кислотою по 300/200/300 мг у формі шипучих таблеток, що відсутні на фармацевтичному ринку України. Аналіз широкого асортименту жарознижуючих порошків для орального застосування дозволив відмітити, що відсутні вітчизняних аналогів Терафлю фірми Novartis Consumer Health S.A., Швейцарія, до складу якого входить 325 мг парацетамолу, 50 мг кислоти аскорбінової, 10 мг фенілефрину гідрохлориду, 20 мг феніраміну малеату.

4. Вивчено технологічні аспекти створення оригінальних комбінованих ТЛФ – таблеток «Комбідерм» з порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го і 2-го шарів. Методами математичного планування експерименту встановлено вплив ДР речовин на показники якості досліджуваних ЛФ. Встановлено взаємозв'язок між вивченими фармацевтичними факторами та фармако-технологічними показниками досліджуваних комбінованих ТЛФ. Для таблеток «Комбідерм» запропоновано оптимальний склад при використанні 0,040 г порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го шару, 0,400 г порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 2-го шару, 0,042 г неусіліну US2, 0,106 г МКЦ 102, 0,084 г сорбіту, 0,021 г натрію кроскармелози і 0,007 г магнію стеарату. Таблетки отримано методом прямого пресування. Критичним параметром процесу виробництва було зусилля пресування. В інтервалі від 290 МПа до 435 МПа отримано таблетки «Комбідерм» з найкращими показниками якості при мінімальних відхиленнях.

5. На прикладі таблеток АСК з аторвастатином показано етапи розробки ЛЗ з фіксованою комбінацією. Взаємодію між компонентами мінімізовано шляхом отримання гранул аторвастатину методом вологої грануляції та введенням АСК в масу для таблетування. Розроблено оптимальний склад таблеток: АСК 75,00 мг, аторвастатину кальцію тригідрату 10,36 мг, МКЦ 101 18,55 мг, МКЦ 102 14,59 мг, кальцію карбонату 38,00 мг, крохмалю кукурудзяного 38,985 мг, ГПЦ (Klucel EXF) 2,40 мг, поллоксамеру 338 0,365 мг, кислоти лимонної безводної 0,75 мг, кальцію стеарату 1,00 мг. Доведено відповідність профілів вивільнення АСК і аторвастатину з розроблених таблеток монопрепаратам. Фактор подібності вивільнення АСК у порівнянні з Кардіомагніл, таблетки по 75 мг складав 86,0, а вивільнення

аторвастатину в порівнянні з Ліпримар, таблетки по 10 мг – 55,8. Вивчено вплив зусилля пресування на основні показники якості (висота таблеток, стиранисть, стійкість до роздавлювання, розпадання) таблеток АСК з аторвастатином. Для промислового серійного виробництва двояковипуклих таблеток діаметром 8 мм запропоновано оптимальний режим таблетування 9 кН.

6. Проведено порівняльну оцінку фармако-технологічних властивостей Sorb-Cel® трьох марок М, R і Е. Встановлено, що Sorb-Cel Е придатний лише для виготовлення шипучих порошків. Найбільш раціональною комбінацією вибрано співвідношення АСК з Sorb-Cel®М (1:3). Досліджено вплив ДР з груп солей натрію, полімерів, цукрів та лубрикантів на отримання шипучих таблеток АСК з Sorb-Cel®. Найкращі експериментальні результати отримали при використанні АСК з Sorb-Cel®М і натрію кроскармелозою в співвідношенні (1:3:1) при додавання 1 % натрію лаурилсульфату.

7. Розроблено оптимальний склад та технологію засобу з добре вивченим медичним застосуванням у формі шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти. Науково-обґрунтовано та експериментально підтверджено вибір оптимальних кількостей компонентів у складі: 300 мг АСК, 300 мг аскорбінової кислоти, 105 мг лимонної кислоти безводної, 153 мг натрію гідрокарбонату, 185,7 мг лактози моногідрату, 200 мг парацетамолу, 178,4 мг сорбіту, 8 мг кросповідону XL-10, 5,4 мг сахарину натрію, 27 мг ароматизатора лимонного, 37,5 мг натрію стеарилфумарату. Для підвищення стабільності шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти використано комбінований спосіб введення. Введення гранульованого парацетамолу однозначно покращує текучість маси для таблетування. Показано вплив форми таблетки на процес пресування, зовнішній вигляд, висоту, однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стиранисть, розпадання, прозорість, запах і смак розчину. Оптимальними були круглі таблетки діаметром 17 мм з середньою масою 1,5 г.

8. Розроблено комбінований генеричний ЛЗ у формі порошку для орального застосування «Цитрік» в пакетиках саше, до складу якого входить парацетамол, аскорбінова кислота, фенілефрину гідрохлорид і феніраміну maleat. Використовуючи дисперсійний аналіз, відібрано ДР з груп лужної та кислотної фракцій, барвників, ароматизаторів, наповнювачів. Методом випадкового балансу вивчено вплив кількостей 7 ДР на фармако-технологічні властивості порошкових мас та фізичні характеристики розчину. Одним з найважливіших показників виявився рН розчину, від якого залежить розчинність порошку. Запропоновано оптимальний склад порошку для орального розчину «Цитрік»: 0,325 г парацетамолу, 0,05 г аскорбінової кислоти, 0,01 г фенілефрину гідрохлориду, 0,02 г феніраміну maleату, 0,082 г кальцію фосфату, 0,121 г натрію цитрату, 1,222 г кислоти лимонної безводної, 0,05 г кислоти яблучної, 0,0383 г куркуміну, 0,2085 г ароматизатора лимон-лайм, 0,0032 г титану діоксиду і 20 г цукрової пудри. Вивчено послідовність введення інгредієнтів та досліджено оптимальну технологію з використанням методу компактування. За результатами проведених досліджень препарат «Цитрік» зареєстрований та внесений до Державного реєстру ЛЗ України.

9. Проведено порівняльний аналіз складу макро-, мікроелементів та амінокислот у порошку 1-го і 2-го шарів кріоліофілізованої ксенодерми свині. За

допомогою рентгендифракційного дослідження розроблених таблеток АСК з аторвастатином встановлено відсутність взаємодії між компонентами. Науково обґрунтовано методики контролю якості досліджуваних комбінованих ТЛФ з використанням методу ВЕРХ. Підтверджено стабільність у процесі зберігання впродовж 2 років для запропонованих засобів: «Комбідерм» при температурі (5 ± 3) °C; АСК з аторвастатином, АСК, парацетамол і аскорбінова кислота, «Цитрік» при температурі (25 ± 2) °C та відносній вологості (60 ± 5) %.

10. Показано економічні переваги комбінованих таблеток АСК з аторвастатином у порівнянні з аналогічними монопрепаратами (Кардісейв, табл. в/п/о по 75 мг № 30 та Аторвакор, табл. в/п/о по 10 мг № 30 виробництва АТ «Фармак»). Витратним методом наведено калькуляцію ціни на розроблені комбіновані таблетки АСК з аторвастатином по 75/10 мг № 30. Виробнича собівартість складає 17 625,92 грн/тис. упаковок, що у 2,16 рази менша для двох препаратів-порівняння.

11. Результати фармакологічного вивчення таблеток «Комбідерм» дозволяють віднести їх до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини) за класифікацією К. К. Сидорова, оскільки їх $DL_{50} > 5000$ мг/кг при внутрішньо шлунковому введенні. На моделі спиртово-преднізолонової виразки шлунку в щурів вперше підтверджено противиразкову активність таблеток «Комбідерм» в дозі 1000 мг/кг. Вперше експериментально підтверджено гіпоглікемічний ефект таблеток «Комбідерм». В оральному тесті толерантності до глюкози досліджуваний засіб в найбільш оптимальній терапевтичній дозі 100 мг/кг проявив більш виразну гіпоглікемічну дію в порівнянні з референс препаратом Арфа комбі в дозі 150 мг/кг.

12. Результати роботи впроваджено у виробничий і навчальний процес. Для порошку для орального розчину «Цитрік» по 22,13 г в саше № 10 (10x1) в пачці, ПАТ «Фармак» отримано РП № UA/15885/01/01 від 29.03.2017 і акт впровадження від 25.04.2018. Таблетки АСК з аторвастатином, 75/10 мг № 30 (10x3) і шипучі таблетки АСК, парацетамолу, аскорбінової кислоти по 300/200/300 мг апробовано в дослідно-промислових умовах ПАТ «Фармак» (акти впровадження від 25.04.2018). Апробацію таблеток «Комбідерм» № 50 в банці у ТОВ «Інститут біомедичних технологій» підтверджено актом впровадження від 26.12.2018. Фрагменти дисертації впроваджено в науково-дослідну роботу та навчальний процес ряду кафедр закладів вищої освіти України (13 актів впровадження).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті в міжнародних фахових виданнях:

1. Trygubchak OV, Voytkova LS. Trend Analysis of Combined Drugs Creation (for example Acetylsalicylic Acid). *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2015 Oct;10(3), Serial Number 23:451-62 (Особистий внесок – здійснено пошук лікарських засобів в різних країнах світу, проаналізовано дані, здійснено фармакоекономічні дослідження, проведено порівняльний аналіз Державного формуляру лікарських засобів, підготовлено статтю до друку).

2. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Изучения фармако-технологических свойств продуктов Sorb-Cel® для создания шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия*

Медицина. Фармація. 2015;22(219),вып.32:191-9 (Особистий внесок – запропоновано новий спосіб отримання шипучих таблеток, проведено експериментальні дослідження, підготовлено статтю до друку).

3. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Бигуняк ВВ. Выбор оптимальных условий измельчения криолиофилизированной ксенодермы свиньи. *Вестник фармации. Витебский государственный медицинский университет.* 2015;4(70):44-50 (Особистий внесок – проведено експериментальні дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку).

4. Yuryeva OO, Naida YV, Tryhubchak OV, Kondratova YuA, Gureyeva SN, Goy AV. Influence of roller compaction parameters on properties of granules and quality characteristics of finished product. *Journal of global pharma technology.* 2017; 6(9): 90-102 (Особистий внесок – показано вплив параметрів компактування, описано результати експерименту, побудовано графіки).

5. Tryhubchak OV. Substantiation of rational choice of statin therapy in Ukraine. *International Journal of Science and Research.* 2018 Jan;7(1):1611-22 (Особистий внесок – проведено маркетингові та фармакоєкономічні дослідження, підготовлено статтю до друку).

6. Vons B, Tryhubchak O, Groshovuy T, Chubka M, Bihunyak V. Researches of powder's the cryophilized xenoderm of porcine skin. *International journal of green pharmacy.* July-Sep 2018 (Suppl);12(3): S657-64 (Особистий внесок – здійснено літературний пошук, охарактеризовано технологічний процес, проведено макро- та мікроскопічне дослідження, вивчено фармако-технологічні показники, встановлено кількість мікро- та макроелементів).

7. Тригубчак ОВ. Оптимізація складу шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти. *East European Science Journal.* 2018;9(37),3:34-41 (Особистий внесок – планування і проведення експериментальних досліджень, підготовка матеріалів до друку).

8. Martsenyuk V, Hroshovyi T, Trygubchak O, Klos-Witkowska A. On Machine Learning Approach for the Design of Pharmaceutical Technology of Tablets: Acetyl Salicylic Acid with Atorvastatin. *International Conference on Artificial Intelligence and Soft Computing.* Springer, Cham. 2019 Jun 16-20; Part II:216-27. (Особистий внесок – проведено експериментальні дослідження, проаналізовано результати, підібрано джерела посилань та підготовлено список літератури).

Статті у наукових фахових виданнях України:

9. Демчук МБ, Васенда ММ, Чубка МБ, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблеткованих лікарських препаратів. Повідомлення 2. Використання різних видів допоміжних речовин при одержанні таблеток методом прямого пресування. *Фармацевтичний часопис.* 2010;1(10):76-80 (Особистий внесок – проведення порівняльних експериментальних досліджень і опис результатів експерименту при використанні мікрокристалічної целюлози, характеристика методу прямого пресування).

10. Басакіна ІІ, Дмитрієвський ДІ, Тригубчак ОВ, Коріневська ГМ, Грошовий ТА. Сучасний стан створення виробництва та дослідження таблеткованих лікарських препаратів. Повідомлення 4. Сучасні аспекти створення та виробництва шипучих таблеток. *Фармацевтичний часопис.* 2010;4(16):82-6 (Особистий внесок –

маркетингові дослідження шипучих таблеток, аналіз літературних джерел по використанню допоміжних речовин при створенні шипучих таблеток).

11. Коріневська ГМ, Тригубчак ОВ. Маркетингові дослідження ринку антигіпертензивних препаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2011;3(19):94-8 (Особистий внесок – проведено аналіз асортименту антигіпертензивних засобів першого ряду, підготовлено статтю до друку).

12. Тригубчак ОВ, Равлів ЮА, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 10. Характеристика режимів пресування таблетованих лікарських препаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013;2(26):137-41 (Особистий внесок – літературний пошук, аналіз інформації та експериментальних досліджень, встановлення впливу зусилля пресування на фармако-технологічні показники таблеток, написання статті).

13. Равлів ЮА, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Маркетингове дослідження ринку біологічно активних добавок та лікарських засобів, що містять амінокислоти. *Фармацевтичний часопис*. 2013; 4 (29): 63-7 (Особистий внесок – пошук первинних матеріалів для дослідження, аналіз результатів експерименту).

14. Ежнед МА, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 18. Особливості застосування та характеристика дезінтеграторів при виробництві таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2015;2(34):130-5 (Особистий внесок – пошук і аналіз первинних матеріалів, характеристика допоміжних речовин, опис особливостей застосування, узагальнення даних, підготовка статті).

15. Trygubchak OV. Analysis of the assortment of antidiabetic drugs at the pharmaceutical market of Ukraine. *Вісник фармації*. 2015;3(83):51-5 (Особистий внесок – пошук первинних даних, маркетингові дослідження, написання статті).

16. Швайка ІМ, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Дослідження асортименту лікарських засобів парацетамолу (ацетамінофену). *Фармацевтичний часопис*. 2016;1(37):66-73 (Особистий внесок – пошук первинної інформації, аналіз результатів експерименту, написання статті).

17. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Юрьєва ОМ. Використання компактування при виробництві таблеток. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016;2(21):118-27 (Особистий внесок – пошук інформації, характеристика процесу, параметрів компактування, особливостей обладнання, застосування компактування, опрацювання даних, написання основної частини статті).

18. Tryhubchak O, Gureyeva S, Yuryeva O. Study of excipients quantities influence in the composition of the powder in sachet packages. *ScienceRise. Фармацевтичні науки*. 2018;1(11):31-5 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, написання статті).

19. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Гурєєва СМ. Дослідження впливу природи допоміжних речовин на показники якості шипучих таблеток кислоти ацетилсаліцилової, парацетамолу і кислоти аскорбінової. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018;Т.11,1(26):64-8 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, підготовка статті до друку).

20. Тригубчак ОВ, Гуреєва СМ, Юр'єва ОО, Лисенко ОС, Гой АМ. Підходи до створення комбінованих твердих лікарських форм. *Ліки України плюс*. 2018; 1(34): 20-3 (Особистий внесок – виконання експериментальних досліджень, формування методологічних підходів до створення комбінованих твердих лікарських форм, підготовка статті до друку).

21. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Бегей НС, Найда ЮВ. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 28. Характеристика процесу виробництва і дослідження багатошарових таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2018;1:152-60 (Особистий внесок – опрацювання первинних джерел, здійснення порівняльної оцінки технологій, написання статті).

22. Тригубчак ОВ. Вивчення впливу кількостей допоміжних речовин на фармако-технологічні показники шипучих таблеток. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018;1(57):88-94 (Особистий внесок – планування та реалізація експериментальних досліджень, побудова графіків, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).

23. Тригубчак ОВ, Вольська АС, Курило ХІ. Скринінгові дослідження таблеток «Комбідерм». *Медична і клінічна хімія*. 2018;2:105-11 (Особистий внесок – планування експерименту, підготовка об'єктів та матеріалів дослідження, аналіз отриманих результатів, написання статті).

24. Бурмака ОВ, Тригубчак ОВ. Вивчення параметрів якості шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти. *Фармаком*. 2018;2:29-35 (Особистий внесок – планування експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

25. Тригубчак ОВ. Дослідження оптимальних умов виготовлення таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином. *Ліки України плюс*. 2018;2(35):7-10 (Особистий внесок – планування і проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).

26. Тригубчак ОВ. Дослідження асортименту препаратів ацетилсаліцилової кислоти в комбінації зі статином. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018;4 (3): 80-6 (Особистий внесок – пошук первинних джерел, опрацювання переліку препаратів, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовка статті до друку).

27. Тригубчак ОВ, Фурдела МЯ, Вольська АС, Курило ХІ. Дослідження ефективності таблеток «Комбідерм» при експериментальній гострій пептичній виразці шлунку. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018;3(59):67-72 (Особистий внесок – планування і підготовка експериментальних досліджень, опрацювання результатів дослідження, підготовка матеріалів до друку).

28. Тригубчак ОВ. Маркетингові дослідження комбінованих твердих лікарських форм в Україні. *Здоров'я суспільства*. 2018;7(2):96-100 (Особистий внесок – пошук та опрацювання первинних матеріалів, аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку).

29. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Гуреєва СМ. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні та органолептичні характеристики шипучих таблеток кислоти ацетилсаліцилової, парацетамолу і кислоти *Фармацевтичний*

часопис. 2018;4(48):19-26 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).

Патенти:

30. Грошовий ТА, Равлів ЮА, Тригубчак ОВ, Цимбалюк АВ, винахідники; Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, патентовласник. Таблетований засіб на основі кріоліофілізованої шкіри свині з лецитином. Патент України № 90662. 2014 Черв. 10 (Особистий внесок – участь в експериментальних дослідженнях, статистична обробка результатів експерименту, опис результатів дослідження).

31. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Бігуняк ВВ, винахідники; Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, патентовласник. Таблетки кріоліофілізованої ксенодерми свині. Патент України № 118944. 2019 Бер. 25 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, здійснення патентного пошуку, підготовка матеріалів для опису і формули).

32. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, винахідники; Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, патентовласники. Таблетка ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином. Патент України № 133371. 2019 Квіт. 10 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, здійснення патентного пошуку, підготовка опису і формули, подача матеріалів).

Статті в інших виданнях:

33. Тригубчак ОВ. Маркетингові дослідження ринку шипучих таблеток. *Здобутки експериментальної і клінічної медицини*. 2014; 2 (21): 22-5 (Особистий внесок – пошук первинних джерел, проведення експерименту, аналіз отриманих даних, опис результатів експерименту, подача статті до друку).

34. Тригубчак ОВ, Гурєєва СМ, Юр'єва ОО, Гой АМ. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у разі розроблення складу саше з протизапальними властивостями. *Фармацевтичний журнал*. 2017;5-6:32-41 (Особистий внесок – планування експерименту, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, підготовка статті до друку).

Наукові результати дисертації додатково відображають 45 тез наукових конференцій, конгресів, з'їздів.

АНОТАЦІЯ

Тригубчак О.В. Теоретичне та експериментальне обґрунтування створення і дослідження комбінованих твердих лікарських форм. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню науково-методичного підходу до створення, дослідження та виведення на ринок комбінованих твердих лікарських форм. На підставі проведених досліджень обґрунтовано доцільність створення, розроблено склад і технологію 4 комбінованих засобів у формі таблеток та порошку. Встановлено головні

потенційні ризики та шляхи їх усунення в процесі розробки, пов'язані з взаємодією між активними фармацевтичними інгредієнтами і допоміжними речовинами.

Фрагменти дисертаційних досліджень впроваджено на фармацевтичних підприємств України, в науково-дослідну роботу та навчальний процес ряду кафедр закладів вищої освіти України.

Ключові слова: комбіновані тверді лікарські форми, фармацевтична розробка, маркетингові дослідження, математичне планування експерименту, нейронні мережі, промислова технологія, контроль якості, економічні показники, фармакологічна активність.

АННОТАЦИЯ

Тригубчак О.В. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания и исследования комбинированных твердых лекарственных форм. - Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 «Технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация». – Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, МЗ Украины, Киев, 2021.

Диссертация посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию научно-методического подхода к созданию, исследованиям и выводу на рынок комбинированных твердых лекарственных форм. На основании проведенных испытаний обоснована целесообразность создания, разработаны составы и технологии 4 комбинированных средств в форме таблеток и порошка. Установлены главные потенциальные риски и пути их устранения в процессе разработки, связанные с взаимодействием между активными фармацевтическими ингредиентами и вспомогательными веществами.

Фрагменты диссертационных исследований внедрены на фармацевтических предприятиях Украины, в научно-исследовательскую работу и учебный процесс ряда кафедр заведений высшего образования Украины.

Ключевые слова: комбинированные твердые лекарственные формы, фармацевтическая разработка, маркетинговые исследования, математическое планирование эксперимента, нейронные сети, промышленная технология, контроль качества, экономические показатели, фармакологическая активность.

ANNOTATION

Tryhubchak O.V. The theoretical and experimental substantiation of creation and research of combined solid dosage forms. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

A thesis for a scientific degree of Doctor of pharmaceutical sciences on a speciality 15.00.01 «Technology of drugs, organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy». – L. P. Shupyk National University of Health of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

This dissertation is devoted to theoretical and experimental substantiation of the scientific and methodical approach to creation, research and introduction into the market of combined solid dosage forms. The algorithm of development / optimization of

production of combined solid dosage forms with the justification of expediency of the combination of active pharmaceutical ingredients, the choice of dosage form, dose, characteristics of compatibility of active ingredients and excipients, strategy for registration, is offered.

It is scientifically substantiated the expediency of the creation of an original drug (combined pills of powder of cryolithophilized xenoderm pigs of 1 and 2 layers in the ratio of 1:10), a fixed combination drug (tablets of acetylsalicylic acid with atorvastatin 75/10 mg), a medicinal product with well-studied medical use (effervescent tablets of acetylsalicylic acid, paracetamol and ascorbic acid at 300/200/300 mg) and a generic combination drug containing 325 mg paracetamol, 50 mg ascorbic acid, 10 mg phenylephrine hydrochloride and 20 mg phenyramine maleate.

The composition and technology of combined solid dosage forms have been developed: "Combiderm" tablets based on the cryolithophilized xenoderm of pigs 1 and 2 layers by direct compression; tablets of acetylsalicylic acid with atorvastatin by compression with pre-wet granulation of atorvastatin; effervescent tablets of acetylsalicylic acid, paracetamol and ascorbic acid by compression with pre-wet granulation of acid and alkaline fractions; powder for oral solution "Citrik" in sachets of sachets using the compaction method, which includes paracetamol, ascorbic acid, phenylephrine hydrochloride and phenyramine maleate.

Using mathematical planning of the experiment, the influence of excipients and technological parameters on the quality indices of the dosage forms has been studied. Using the dispersion analysis, the influence of the nature of excipients on the pharmaco-technological parameters of the intermediates and the finished dosage forms has been established. To summarize the results of the experiment and to select the best excipients, the features of the use of the function of desirability and utility functions are shown. By the method of random balance, the influence of the amounts of excipients on the quality indices of the studied dosage forms was studied. Using the regression analysis, the correlation of the quantities of the best excipients was determined and the optimum composition of the studied combined solid dosage forms was selected. Neural networks are synthesized for evaluation of the investigated technologies.

In order to separate the components that interact with each other, it is proposed and experimentally confirmed the feasibility of using the method of granulation (wet or dry). It was installed sequence of input of components, parameters of compacting and tableting.

The properties of the developed means are investigated, critical quality indicators, their permissible norms and control methods are proposed. A comparative analysis of the chemical composition of 1 and 2 layers of the skin was carried out. The absence of interaction between active pharmaceutical ingredients and excipients in tablets of acetylsalicylic acid with atorvastatin was found. The release profiles of active pharmaceutical ingredients from the developed tablets in comparison with monopreparations have been confirmed by *in vitro* studies.

The scientific substantiation of the stability study process was carried out and the shelf life of finished dosage forms was determined. Developed and approved regulatory and technical documentation for the production and quality control of the developed combined solid dosage forms.

Preclinical studies of the "Combiderm" tablets were carried out, their antiulcer and hypoglycemic action was established.

The consumption indicators for the production of tablets of acetylsalicylic acid with atorvastatin are calculated and their economic advantages are shown in comparison with similar monopreparations.

Based on the research carried out, a patent N 118944 dated 03.25.2019 and patent N 133371 dated 04.10.2019 were obtained. The developed powder for the oral solution "Citric" in sachets was introduced into the industrial production of JSC "Farmak" (marketing authorisation UA/15885/01/01 of March 29, 2017). Fragments of work are introduced in the research work and educational process of departments of higher educational institutions of Ukraine.

Key words: combined solid dosage forms, pharmaceutical development, marketing researches, design experiment, neural networks, industrial technology, quality control, economic indicators, pharmacological activity.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АСК – ацетилсаліцилова кислота
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
ГПЦ – гідроксипропілцелюлоза
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
ДФУ – Державна фармакопея України
ЛЗ – лікарський засіб
ЛФ – лікарська форма
МКЦ – мікрокристалічна целюлоза
ПЕГ – поліетиленгліколь
РНК – рибонуклеїнова кислота
СНІД – синдром набутого імунodefіциту
США – Сполучені Штати Америки
ТЛФ – тверда лікарська форма
ЦД – цукровий діабет

Підписано до друку 22.03.2021 р. Формат 60х90^{1/16}.

Ум. друк. арк. 1,9. Обл.-вид. арк. 1,9

Наклад 100 прим. Замовлення № 636.

Віддруковано на ризографі в видавничому центрі «Принт-центр»

04053, м.Київ, вул. Січових Стрільців, 26А

Тел./факс: 486-50-88, (050)712-40-80, (097)182-07-07, 277-40-16

<http://www.printc.kiev.ua>; E-mail: printcentr@ukr.net

