Міністерство охорони здоров'я України
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ГУРЕЄВА СВІТЛАНА МИКОЛАЇВНА

УДК 615.012/014:615.453:615.015.4(043.3)

ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ З УРАХУВАННЯМ БІОФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ КЛАСИФІКАЦІЇ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Львів – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» і ПАТ «Фармак», м. Київ.

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

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
КАЛИНЮК ТИМОФІЙ ГРИГОРОВИЧ,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
професор кафедри технології ліків і біофармації;

доктор фармацевтичних наук, професор
РУБАН ОЛЕНА АНАТОЛІЇВНА,
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків,
завідувач кафедри заводської технології ліків;

доктор фармацевтичних наук, професор
ВАСЮК СВІТЛАНА ОЛЕКСАНДРІВНА,
Запорізький державний медичний університет,
завідувач кафедри аналітичної хімії.

Захист дисертації відбудеться «___» _____ 2016 року о ___^{00} годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.02 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького за адресою: (79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6).

Автореферат розісланий «___»_____ 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради І.В. Драпак

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Процес створення нових ефективних лікарських засобів (ЛЗ) розпочинається з вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей лікарських речовин (ЛР). Так, для твердих лікарських форм (ТЛФ) досліджують кристалічну форму і розмір часток, насипну густину, гігроскопічність і вміст вологи, пресованість, компактність, поліморфізм тощо.

Також з кожним роком у світовій літературі з'являється все більше інформації щодо характеристики розчинності та кишкової проникності, що дає можливість правильно спрямувати зусилля при розробці нових ЛЗ. Гордон Амідон і його колеги у 1995 році ввели поняття «біофармацевтична система класифікації» (БСК), яка стала еталоном у регуляції біоеквівалентності пероральних препаратів [Amidon G. L. et al, 1995]. Вперше було дано визначення проникності та розчинності відносно БСК та встановлено, що абсорбція активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) залежить від кінетики розчинення, проникності та розчинності. Відповідно до БСК АФІ розподіляються на 4 класи: 1 клас – висока розчинність і висока проникність; 2 клас – низька розчинність і висока проникність; 3 клас – висока розчинність і низька проникність; 4 клас – низька розчинність і низька проникність.

Після того, як розчинність, проникність і склад ЛЗ відомі, на основі БСК легко визначити, які технології доставки ЛР найкраще допоможуть в отриманні оптимальних фармакокінетичних характеристик як для генеричних, так і для оригінальних ЛЗ [Kasim N. A. et al., 2004; M. L. Chen et al., 2011].

З моменту введення БСК постало питання щодо її актуальності та можливостей застосування у виробництві генеричних ТЛФ для перорального застосування. Це створює основу для вивчення фармако-технологічних властивостей АФІ з метою визначення класу БСК, вибору методу отримання ТЛФ, методів їх дослідження *in vitro/in vivo* для підтвердження біодоступності та доказу біоеквівалентності, вирішення шляхів реєстрації з метою виведення на ринок. Завдяки БСК промислове виробництво генериків у вигляді ТЛФ ґрунтується на застосуванні процедури біовейвер, яка дає можливість реєструвати препарати з діючими речовинами 1 і 3 класу БСК без проведення досліджень *in vivo* [Ankita Kapoor et al., 2014]. В останні роки концепції і застосуванню *in vitro/in vivo* кореляції для фармацевтичних дозованих форм приділяється важлива увага в фармацевтичній промисловості, науці та регуляторній сфері [Sundaramoorthi Nainar et al., 2012].

Питанням створення та дослідження ТЛФ приділялась увага вітчизняних вчених: А. М. Дашевського, Д. І. Дмитрієвського, М. О. Казарінова, Т. Г. Калинюка, О. І. Тихонова, Л. І. Кучеренко, Є. В. Гладуха, О. А. Рубан, Л. О. Бобрицької та інш. Разом з тим, комплексні експериментальні дослідження ТЛФ з АФІ згідно БСК, в нашій країні не проводились. Тому теоретичне та експериментальне обґрунтування дизайну ТЛФ на основі принципів БСК з урахуванням розчинності та проникності АФІ, раціонального вибору допоміжних речовин (ДР), проведенням біофармацевтичних досліджень, вивченням стабільності ЛР в лікарських формах (ЛФ) є актуальним питанням сучасної фармації.

Зв'язок теми з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планами науково-дослідних робіт кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України» «Фармакоекономічне обґрунтування створення, отримання, розробки субстанцій лікарських речовин і лікарських засобів на основі продуктів хімічного синтезу й біологічно активних речовин рослинного походження, їх стандартизація та фармакологічне вивчення» (номер державної реєстрації 0111U003756), «Маркетингові, фармакоекономічні та технологічні дослідження із створення лікарських засобів» (номер державної реєстрації 0115U001530); планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України, планами розробки і впровадження нових лікарських засобів у промислових умовах ПАТ «Фармак». Дисертантом особисто проведено теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології ТЛФ у промислових умовах, зокрема, таблеток та капсул з урахуванням БСК АФІ.

Мета та задачі дослідження. Метою дисертаційної роботи є теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології ТЛФ у промислових умовах, зокрема, таблеток та капсул з урахуванням БСК АФІ.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі задачі:

- проаналізувати та узагальнити дані літератури щодо поширення та застосування БСК в процесах розробки, підтвердження біодоступності та регуляції ТЛФ;
- провести маркетингові дослідження асортименту ТЛФ та ДР, які використовуються у виробництві таблеток без оболонки, таблеток-ядер та таблеток з оболонкою, спеціальних видів таблеток;
- теоретично та експериментально обґрунтувати методичні підходи щодо створення ТЛФ з урахуванням класу БСК АФІ;
- провести розробку складу та технології таблеток з речовинами 1 класу БСК: бісопрололу фумарату і торсеміду;
- розробити склад і технологію ТЛФ – капсул з АФІ у вигляді рідини та фенобарбіталом для ЛЗ «Барбовал»;
- розробити оптимальний склад і технологію таблеток, вкритих оболонкою, на основі АФІ 2 класу БСК езомепразолу магнію тригідрату з використанням пелет та 3 класу БСК валацикловіру гідрохлориду;
- вдосконалити склад і технологію таблеток-ядер амізону (3 клас БСК), таблеток-ядер антралю (4/2клас БСК) та підібрати склад полімерної оболонки для цих таблеток;
- за допомогою рентгеноструктурного аналізу дослідити поліморфізм для хімічних модифікацій АФІ на прикладі торсеміду, бісопрололу фумарату, валацикловіру гідрохлориду та його вплив на якість та біодоступність створених на їх основі ТЛФ;
- провести дослідження розчинності та проникності на прикладі субстанції амізон (енісамію йодид);

- представити результати біофармацевтичних досліджень *in vitro* для розроблених препаратів та біоеквівалентності *in vivo* на прикладі таблеток валацикловіру гідрохлориду;
- вивчити вплив тиску пресування на фармако-технологічні показники розроблених таблеток, визначити критичні параметри технологічного процесу та дослідити їх вплив у процесі нанесення полімерної плівки на властивості покритих таблеток (на прикладі таблеток антралю, валацикловіру й амізону);
- розробити технологічні схеми виробництва та нормативно-технічну документацію на запропоновані ЛФ, провести вивчення їх стабільності та терміну придатності;
- провести апробацію та впровадити розроблені препарати в промислове виробництво ПАТ «Фармак».

Об'єкт дослідження – теоретичне та експериментальне обґрунтування методичних підходів створення ТЛФ – таблеток та капсул на основі АФІ різних класів БСК: бісопрололу фумарату, торсеміду, валацикловіру гідрохлориду, антралю, амізону та пелет езомепразолу магнію тригідрату, а також твердих желатинових капсул на основі фенобарбіталу, етилового ефіру α -бром-ізовалеріанової кислоти та розчину ментолу в ментиловому ефірі ізовалеріанової кислоти з урахуванням принципів та підходів БСК.

Предмет дослідження – АФІ різних класів БСК: торсемід, бісопрололу фумарат, амізон, антраль, валацикловіру гідрохлорид, езомепразолу магнію три- гідрат, таблетовані препарати на їх основі; фенобарбітал, етиловий ефір α-бром-ізовалеріанової кислоти і розчин ментолу в ментиловому ефірі ізовалеріанової кислоти та тверді капсули на їх основі, ДР.

Методи дослідження: Для вирішення поставлених завдань були використані наступні фармако-технологічні, фізико-хімічні, математико-статистичні та мікробіологічні методи:

- фізичні й фармако-технологічні методи дослідження АФІ (розмір часток, насипна густина та густина після усадки та інш.), порошкових і модельних сумішей для таблетування (текучість, кут природного укосу, насипна густина та густина після усадки), таблеток (зовнішній вигляд, однорідність маси, стираність, стійкість до роздавлювання, розпадання);
- математико-статистичні методи планування експерименту і обробки результатів дослідження (плани дисперсійного та регресійного аналізу);
- фізико-хімічні методи ідентифікації та кількісного визначення АФІ (високоефективна рідинна та газова хроматографія, спектрофотометрія та ін.);
- рентгеноструктурний аналіз поліморфних модифікацій об'єктів дослідження;
- метод лазерної дифракції та мікроскопії для визначення розміру та форми часток;
- біофармацевтичні методи дослідження (Caco-2 для вивчення проникності, метод дослідження кінетики розчинення *in vitro* ТЛФ, метод вивчення біоеквівалентності *in vivo*);

– визначення мікробіологічної чистоти АФІ, ДР, напівпродуктів та готових лікарських засобів (ГЛЗ);

– валідаційні методи оцінки методик контролю та технологічного процесу.

Наукова новизна отриманих результатів. Вирішено важливе теоретичне та практичне завдання – встановлення науково-методологічних підходів створення та впровадження у виробництво ТЛФ з АФІ різних класів, розроблених на засадах та принципах БСК. Опрацьовано алгоритм процесу створення, дослідження та виведення на ринок ТЛФ шляхом вивчення фармако-технологічних властивостей АФІ: розчинність, проникність, поліморфізм тощо; фармацевтичної розробки ТЛФ; їх біофармацевтичного дослідження: порівняльної кінетики вивільнення *in vitro* та біоеквівалентності *in vivo* в процесі розробки та реєстрації ЛЗ.

Обґрунтовано технологічні аспекти створення ТЛФ відповідно до класу БСК АФІ:

- склад та технологію ТЛФ з АФІ 1 класу БСК на прикладі ЛЗ Бісопрол 10 мг, таблетки; Торсид 10 мг, таблетки та Барбовал, тверді капсули;
- розробку таблеток на основі пелет з АФІ 2 класу БСК езомепразолу магнію тригідрат на прикладі препарату Езонекса 40 мг таблетки в/о;
- склад і технологію ТЛФ з АФІ 3 класу БСК валацикловіру гідрохлорид на прикладі таблеток Валавір 500 мг, в/о та вдосконалення складу і технології таблеток Амізону 0,25 г в/о;
- вдосконалення складу та технології ТЛФ з речовиною 4/2 класу на прикладі таблеток Антралю 0,2 г в/о.

Вперше показано, як поліморфні модифікації в ТЛФ пов’язані з біоеквівалентністю ГЛЗ по відношенню до референтних препаратів. Проведено рентгенофазовий аналіз порівняння структури кристалів та вивчено вплив поліморфізму АФІ у складі ТЛФ: бісопрололу фумарату, торсеміду, валацикловіру гідрохлориду на якість та біодоступність ТЛФ з даними АФІ.

З метою підтвердження біоеквівалентності розроблених препаратів за процедурою біовейвер для препаратів із АФІ 1 класу торсемід та бісопрололу фумарат проведено порівняння профілів розчинення з референтними препаратами: Трифас, «BerlinChemie», Німеччина для таблеток Торсид; Конкор, Merck, Німеччина для таблеток Бісопрол, що дозволило зробити висновок про їх ефективність та біодоступність на основі досліджень *in vitro*.

На прикладі АФІ амізон проведено дослідження з розчинності та проникності методом Caco-2 *in vitro* з метою визначення класу БСК.

Для АФІ 3 класу валацикловіру гідрохлорид та препарату Валавір, таблетки в/о проведено порівняння профілів розчинення з препаратом Вальтрекс, GSK&B, Великобританія, що дало можливість зробити висновок про біодоступність *in vitro* та підтвердити біоеквівалентність *in vivo* в дослідженнях на здорових добровольцях.

За допомогою планів дисперсійного аналізу досліджено вплив виду вивчених ДР на фармако-технологічні показники створених ТЛФ. Рівняннями регресії першого та другого порядку встановлено взаємозв’язок між кількісними

фармацевтичними факторами та фармако-технологічними властивостями таблеток торсеміду, бісопрололу фумарату, амізону, валацикловіру гідрохлориду, антралю, езомепразолу. Новизна досліджень захищена патентами України на винаходи: пат. № 87771 пат. № 90325; пат. № 95549 та на корисні моделі: пат. № 33960; пат. № 33989; пат. № 71711.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено склад і технологію ТЛФ, нормативні документи на виробництво та контроль якості, підібрано первинне пакування, вивчено стабільність, встановлено терміни придатності та умови зберігання. Розроблені препарати впроваджено в промислове виробництво ПАТ «Фармак» та внесено до Державного реєстру ЛЗ України: Торсид табл., 10 мг (РП № UA/9173/01/02, акт впровадження від 24.02.2016 р.); Бісопрол табл., 10 мг (РП № UA/3214/01/02, акт впровадження від 25.02.2016 р.); Амізон 0,25, табл. в/о (РП № UA/6493/01/01, акт впровадження від 01.03.2016 р.); Антраль 0,2 г, табл. в/о (РП № UA/6893/01/01, акт впровадження від 02.03.2016 р.); Валавір 500 мг, табл. в/о (РП № UA/5386/01/01, акт впровадження від 02.03.2016 р.); Езонекса 40 мг, табл. в/о (РП № UA/8279/01/02, акт впровадження від 04.03.2016 р.); Барбовал, тверді капсули (РП № UA/1196/02/01, акт впровадження від 05.03.2016 р.).

Фрагменти роботи впроваджені у навчальний процес кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (акт впровадження від 10.03.2016 р.), кафедри фармацевтичної хімії та технології лікарських засобів Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 10.03.2016 р.), кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 14.03.2016 р.), кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 17.03.2016 р.), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 29.03.2016 р.), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України» (акт впровадження від 08.04.2016 р.), кафедри технології ліків та біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 20.04.2016 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Особисто дисертантом визначена мета дослідження, задачі для її досягнення та шляхи реалізації, проведено планування експерименту, здійснено експериментальні дослідження, обробку та узагальнення результатів дослідження, що стало підґрунтям основних положень і висновків дисертації.

У комплексному дослідженні, над яким працював колектив співавторів публікацій, особисто дисертантом:

– здійснено пошук та аналіз даних літератури щодо використання БСК в розробці та регуляції ТЛФ, сучасних досягнень в області розробки ТЛФ з плівковим покриттям, спеціального призначення, мультипартикулярних систем;

– запропоновано методологію теоретичного обґрунтування та експериментального дослідження процесу розробки ТЛФ з обов'язковим вивченням проникності, розчинності, поліморфізму, кінетики розчинення ТЛФ *in vitro*, при необхідності, біоеквівалентності *in vivo;*

– проведено фармако-технологічні та фізико-хімічні дослідження порошків бісопрололу фумарату, торсеміду, антралю, амізону, валацикловіру гідрохлориду, фенобарбіталу, пелет езомепразолу та сумішей і модельних мас з ДР на їх основі; вивчено фармако-технологічні показники створених таблеток та капсул;

– експериментально за допомогою методів математичного планування експерименту обґрунтовано підбір виду та кількості ДР, технологічних параметрів процессу;

– вивчено поліморфні модифікації АФІ у створених ЛЗ, визначено розчинність та проникність на прикладі субстанції амізон, проведено порівняльні дослідження кінетики вивільнення *in vitro* створених ТЛФ та показано вивчення біоеквівалентності *in vivo* на прикладі препарату Валавір 500 мг, таблетки в/о;

– розроблено протоколи виготовлення серій та технологічні регламенти на виробництво запропонованих ЛЗ, встановлено терміни придатності, впроваджено у виробництво розроблені препарати.

Персональний внесок у всіх опублікованих із співавторами працях (Т. А. Грошовий, Ф. І. Жебровська, Г. В. Костюк, О. Р. Сяркевич, А. М. Гой, Л. В. Вронська, М. Б. Демчук, О. В. Тригубчак, В. П. Марценюк, Н. М. Белей, М. М. Васенда, О. І. Лукашів, О. С. Альбедхані, Л. І. Кучеренко, М. Б.Чубка, О. А. Мельник, Н. О. Зарівна, Ю. А. Кондратова, І. В. Завалько, О. Г. Оксамитна, А. М. Стельмах, О. М. Яковенко, В. М. Коваль, Т. В. Дем`янчук, Г. Л. Воскобойнікова, А. В. Заїдзе, В. В. Літка, В. Я. Шалата) указано за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку фахових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на V національному з'їзді фармацевтів України «Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті» (Харків, 1999); I, III та V науково-практичній конференціїї з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2006, 2009, 2013); I науково-практичній конференції «Безопасность лекарств: от разработки до медицинского применения» (Київ, 2007); Всеукраїнському конгресі «Сьогодення та майбутнє фармації» (Харків, 2008); VII національному з'їзді фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє» (Харків, 2010); II та III науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2011, 2012); II Всеукраїнській науково-освітній інтернет-конференції «Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики» (Харків, 2012); XIV Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальные и прикладные исследования, разработка и применение высоких технологий в промышленности и экономике» (Санкт-Петербург, 2012);

II Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2015).

Апробацію дисертаційної роботи проведено на спільному засіданні кафедр управління та економіки фармації з технологією ліків, фармації ННІПО, фармакології з клінічною фармакологією ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» і департаменту досліджень та розробки ПАТ «Фармак» від «28» березня 2016 року.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 58 наукових праць, зокрема 1 монографія у співавторстві, 28 статей у фахових журналах, 5 статей у іноземних журналах, 4 статті в інших виданнях, 7 патентів України, з яких 3 патенти на винахід і 4 патенти на корисну модель, 13 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 464 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, 8 розділів, загальних висновків, списку літературних джерел і 70 додатків (84 стор.). Робота ілюстрована 64 таблицями (30 стор.), 138 рисунками (53 стор.). Список джерел літератури містить 327 найменувань, з яких 149 кирилицею та 178 латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтувано актуальність теми, сформульовано мету та задачі досліджень, визначено об’єкт, предмет досліджень, описані результати досліджень, 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 та дослідження таблетованих лікарських препаратів у відповідності з вимогами біоеквівалентності та біодоступності»** проведено аналіз літератури з основних аспектів БСК, її роль в розробці, вивченні біодоступності, біоеквівалентності ЛЗ та регуляції препаратів на світовому фармацевтичному ринку. Розглянуто літературні дані щодо технологічних прийомів створення ГЛФ в залежності від класу БСК. Обґрунтовано доцільність використання принципів БСК у проведенні досліджень *in vitro* та *in vivo* для підтвердження біодоступності та біоеквівалентності оригінальних та генеричних ЛЗ. Висвітлено основні критерії проведення досліджень *in vitro* за процедурою біовейвер, вивчення біоеквівалентності *in vivo* та значення кореляції цих досліджень. Показано основні методи отримання таблеток, сучасні аспекти створення та дослідження таблеток з оболонкою, мультипартикулярних систем. Розглянуто основні принципи та методи математичного планування експерименту в дизайні досліджень та розробки ТЛФ.

У **другому розділі «Обгрунтування загальної концепції, об’єктів та методів дослідження»** наведено алгоритм теоретичного обґрунтування та експериментального дослідження з розробки ТЛФ в залежності від класу БСК. Даний алгоритм окреслює основні кроки розробника під час створення нового оригінального або генеричного ЛЗ у вигляді ТЛФ (рис. 1).

Показана послідовність проведення досліджень фізичних та фармако-технологічних властивостей АФІ, напівпродуктів та ГЛЗ: розчинність,

проникність, поліморфізм, форма і розмір часток, текучість, насипна густина до та після усадки тощо.

На першому етапі проводять «кабінетні» дослідження, які передбачають маркетингові дослідження та техніко-економічне обґрунтування доцільності розробки, теоретичне опрацювання даних літератури щодо проблеми та об'єктів дослідження.

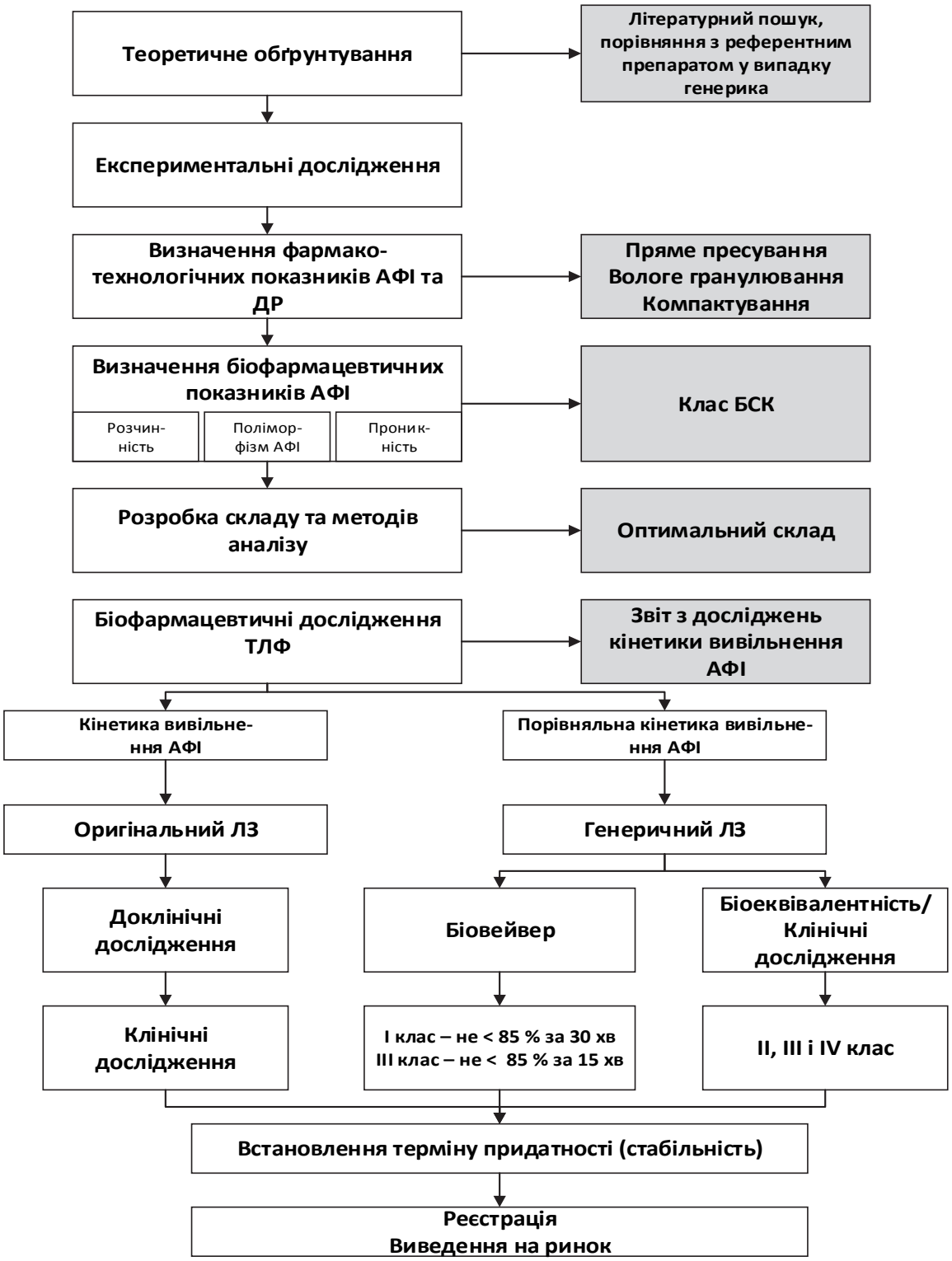

Рис. 1. Алгоритм теоретичного та експериментального обґрунтування розробки ТЛФ з АФІ в залежності від класу БСК

На другому етапі розпочинаються експериментальні дослідження з метою вибору оптимальної технології та складу ТЛФ. На цьому етапі приділяють особливу увагу дослідженню фізичних та фармако-технологічних властивостей АФІ для визначеня класу БСК, з'ясування їх поліморфних властивостей, що визначатиме стратегію розробки, біофармацевтичних та при необхідності клінічних досліджень створеного ЛЗ.

Приведено методи та умови біофармацевтичних досліджень ТЛФ: порівняльної кінетики вивільнення *in vitro* за процедурою біовейвер для АФІ 1 або 3 класу БСК (вивільнення не менше 85 % АФІ за 15 хв), клінічних досліджень або біоеквівалентності *in vivo* для АФІ 2 і 4 класу БСК та 3 класу (вивільнення не менше 85 % АФІ за 30 хв) з метою підтвердження біодоступності та біоеквівалентності створених препаратів.

Наведено характеристику та властивості об'єктів дослідження: АФІ для інноваційних ТЛФ – амізону, антралю та компонентів ЛЗ Барбовал, капсули; АФІ для генеричних ЛЗ – торсеміду, бісопрололу фумарату, валацикловіру гідрохлориду, езомепразолу магнію тригідрату, різних класів БСК, що були використані в процесі дослідження.

Обґрунтовано вибір методик для проведення фізико-хімічних, фармако-технологічних, математико-статистичних, аналітичних, мікробіологічних і біофармацевтичних досліджень.

Третій розділ «Дослідження асортименту лікарських форм та допоміжних речовин, які представлені в лікарських засобах, що зареєстровані на території України» висвітлює вивчення переліку наявних ЛЗ на ринку України. Всього проаналізовано 10710 найменувань ЛЗ. Встановлено, що таблетки займають 49,51 % серед інших лікарських форм (рис.2).

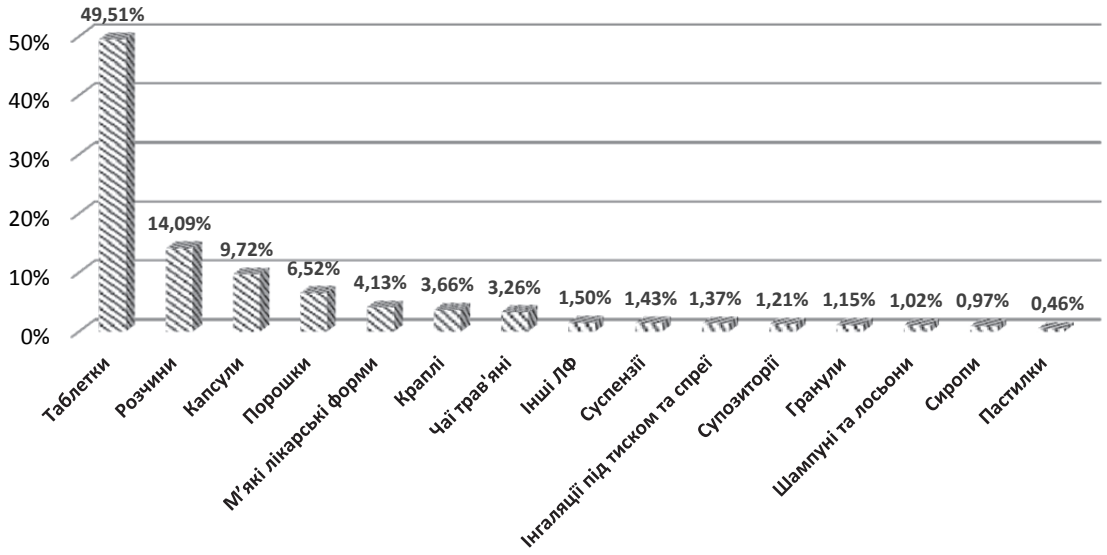

Рис. 2. Перелік ЛФ, у вигляді яких зареєстровано ЛЗ на ринку України

Серед ТЛФ найбільш розповсюджені таблетки, вкриті оболонкою (в/о), на другому місці – таблетки без оболонки (рис. 3). Для з'ясування тенденцій розвитку сучасного виробництва ТЛФ вивчено найбільш поширені групи ДР для виробництва таблеток без оболонки та з оболонкою, спеціальних видів таблеток.

Найчастіше фармацевтичні виробники використовують наповнювачі (2391 найменування таблеток) і розпушувачі (2248 найменувань). Часто зустрічаються змащувальні (1954 найменування) та ковзні (1654 найменування) ДР.

В групі наповнювачів у 50 % випадків в якості ДР використовують лактозу моногідрат (в складі 1134 найменувань таблеток). Серед наповнювачів широко використовують мікрокристалічну целюлозу (МКЦ) і маніт.

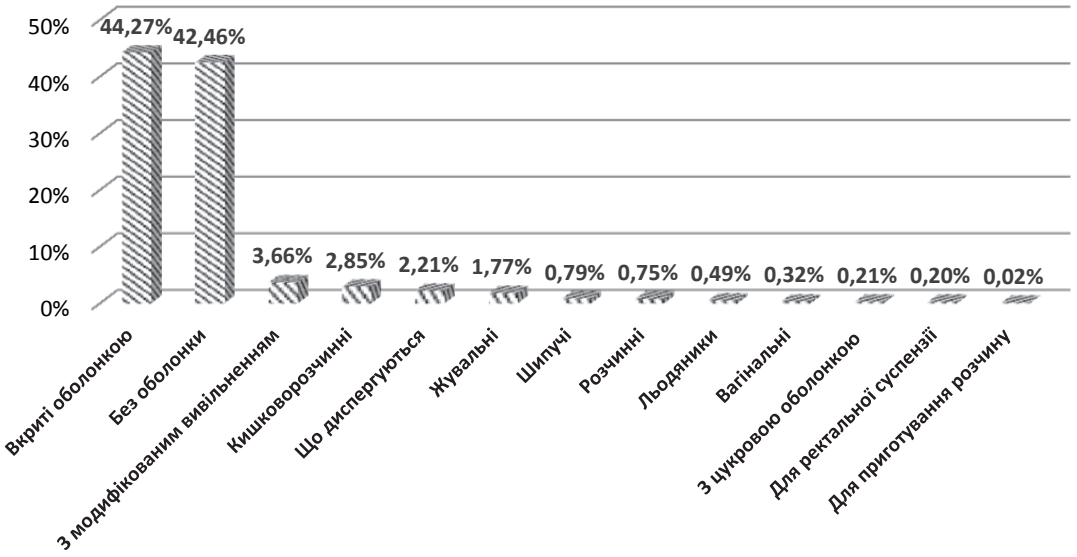

Рис.3. Види таблетованих ЛЗ на ринку України

В групі розпушувачів найчастіше використовуються різні види крохмалю, зокрема кукурудзяний (в 622 найменуваннях таблеток) та картопляний (431 найменування таблеток). Лідером групи зв'язуючих речовин є повідон. В групі змащувальних та ковзних найчастіше використовують магнію стеарат та аеросил. Для покриття таблеток захисною полімерної оболонкою фармацевтичні виробники найчастіше використовують гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ), яка введена у склад оболонки 1102 найменувань таблеток. Для створення кишковорозчинного покриття в якості плівкоутворювачів найчастіше використовують сополімери аніонного характеру на основі метакрилової кислоти і метилакрилату (1:1). На фармацевтичному ринку ДР значну нішу займають готові системи для покриття таблеток плівковою оболонкою. Світовим лідером у виробництві комбінованих систем для нанесення оболонки є фірма «Colorcon» з продуктами під торговою назвою Opadry®.

У **четвертому розділі «Технологічні основи розробки і виробництва твердих лікарських форм з діючими речовинами 1 класу БСК (торсемід, бісопрололу фумарат, фенобарбітал)»** представлено результати експериментальних досліджень з розробки складу та технології таблеток торсеміду 10 мг, бісопрололу фумарату 10 мг та твердих капсул Барбовал.

АФІ 1 класу БСК мають високу розчинність та високу проникність, тому під час розробки ГЛЗ з досліджуваними речовинами немає обмежень у використанні виду та кількості ДР, біодоступність ЛЗ обумовлюють фармако-технологічні показники таблеток та кінетика вивільнення *in vitro*, яка для генерика має

співпадати з референтним препаратом. Завдяки високій розчинності та проникності речовин 1 класу БСК, в ЛЗ з ними застосовується низька терапевтична доза АФІ. Це дозволило незалежно від фізичних та фармако-технологічних властивостей створити ТЛФ на їх основі методом прямого пресування та сухого змішування для капсул, так як властивості АФІ можна було скоригувати підбором відповідних ДР.

Розробка складу і технології таблеток методом прямого пресування із діючої речовини торсеміду методом прямого пресування

З метою виготовлення таблеток на основі торсеміду вивчено вплив наповнювачів (фактор А): МКЦ 102, луділрес, таблетоза 80; ковзних та змащувальних (фактор В): магнію стеарат (1 %), тальк (3 %), суміш магнію стеарату та аеросилу 200 (1 %); розпушувачів (фактор С): крохмаль кукурудзяний (15 %), крохмаль прежелатинізований Starch 1500 (20 %) та натрію кроскармелоза (3 %) на основні показники якості порошкових сумішей та таблеток.

Результати дисперсійного аналізу показали, що найвищу насипну густину до і після усадки мають маси для таблетування торсеміду з таблетозою 80 в якості наповнювача, кут природного укосу був найменшим при використанні магнію стеарату та його суміші з аеросилом 200.

Стираність таблеток торсеміду була найменшою при використанні луділресу або таблетози 80, магнію стеарату або його суміші з аеросилом 200, крохмалю прежелатинизованого Starch 1500 та натрію кроскармелози. Стійкість таблеток торсеміду до роздавлювання була найбільшою при використанні в якості ДР крохмалю кукурудзяного, МКЦ 102 і суміші магнію стеарату та аеросилу 200.

Час розпадання таблеток торсеміду у всіх серіях дослідів не перевищував 5 хв. Найменший час розпадання таблеток торсеміду отримували при використанні таблетози 80, тальку або суміші магнію стеарату з аеросилом та крохмалю прежелатинізованого Starch 1500.

За сукупністю отриманих результатів для подальшого вивчення при створенні таблеток торсеміду були відібрані в якості наповнювача таблетоза 80, розпушувача – крохмаль прежелатинізований Starch 1500, ковзних та змащувальних речовин - суміш магнію стеарату з аеросилом 200.

З метою встановлення оптимального співвідношення відібраних ДР в складі таблеток торсеміду вивчали вплив кількісних факторів: x_1 – кількість крохмалю прежелатинізованого Starch 1500 (в інтервалі 15,756 – 24,242 % від середньої маси таблеток) та x_2 – кількість аеросилу (в інтервалі 0,29 – 1,71 %) на основні показники якості: y_1 – насипна густина до усадки, г/мл; y_2 – густина після усадки, г/мл; y_3 – текучість, г/сек; y_4 – кут природного укосу, ^{0}; y_5 – стійкість до роздавлювання, Н; y_6 – стираність, %; y_7 – розпадання, хв. Кількість магнію стеарату в складі таблеток складала 1 %. При складанні рецептури таблеток торсеміду в тих випадках, коли згідно плану експерименту сумарна кількість діючої та ДР (крохмалю прежелатинізованого Starch 1500, аеросилу 200 та магнію стеарату) складала менше 0,16 г, до необхідної маси таблетки доводили за допомогою таблетози 80. Для вивчення кількісних факторів використовували симетричний ротатабельний уніформ-план другого порядку.

Аналіз рівнянь регресії показав, що на насипну густину до (y_1) і після усадки (y_2) фактор x_1 впливає найбільше, при збільшенні кількості крохмалю

прежелатинизованого Starch 1500 ці показники зростають, підвищення кількості аеросилу зменшувало величину даних показників. Текучість (y_3) погіршувалась при зростанні кількості аеросилу, а при підвищенні кількості крохмалю прежелатинизованого – покращувалась. Величина кута природного укосу (y_4) в усіх серіях експериментів вказує на придатність порошкових сумішей до прямого пресування. Вплив крохмалю прежелатинізованого Starch 1500 виявився незначущим. При збільшенні кількості аеросилу 200 показник кута природного укосу погіршується.

Визначальним фармако-технологічним показником, що характеризує здатність таблеток до прямого пресування є стійкість таблеток до роздавлювання. Взаємозв'язок між вивченими факторами та стійкістю таблеток торсеміду до роздавлювання описується рівнянням регресії другого порядку:

$$y_5 = 70{,}39 - 8{,}55x_1 + 8{,}58\ x_2 + 8{,}50\ x_1x_2 - 2{,}02\ x_1^2 - 2{,}27\ x_2^2$$

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

Згідно рівняння регресії, із збільшенням кількості крохмалю прежелатинізованого у складі таблеток зменшується їх стійкість до роздавлювання, а при збільшенні кількості аеросилу – підвищується. В рівнянні регресії статистично значимі лінійні та квадратичні коефіцієнти, а також коефіцієнт взаємодії. В таких випадках вплив вивчених факторів раціонально розглядати за допомогою однофакторних графічних залежностей. На основі аналізу однофакторних залежностей встановлено, що із збільшенням кількості аеросилу 200 в складі таблеток торсеміду їх стійкість до роздавлювання підвищується в тих випадках, коли кількість крохмалю прежелатинізованого Starch 1500 в складі таблеток складає 20 %, 23 % та 24,24 %. В тих випадках, коли кількість крохмалю прежелатінизованого Starch 1500 в складі таблеток торсеміду складає 15,75 % та 17 % спостерігається зворотня залежність.

Стираність табеток торсеміду взаємозв’язана з вивченими факторами наступним рівнянням регресії:

$$y_6 = 0{,}27 - 0{,}06x_1 - 0{,}04x_2 - 0{,}04x_1x_2 - 0{,}03x_1^2 - 0{,}01x_2^2$$

Аналіз рівняння регресії показує, що стираність таблеток торсеміду зменшується при збільшенні кількості крохмалю прежелатинізованого Starch 1500 та аеросилу 200 в їх складі.

Час розпадання таблеток у всіх серіях дослідів був менше 1 хв. Збільшення кількості крохмалю прежелатинізованого Starch 1500 та аеросилу 200 скорочує час розпадання таблеток.

При отриманні таблеток методом прямого пресування важливим моментом є підбір раціонального тиску пресування. Встановлено, що стійкість таблеток торсеміду до роздавлювання при збільшенні тиску пресування від 150 МПа до 375,6 МПа зростає від 17 Н до 35,6 Н. Збільшення тиску пресування від 280 МПа до 375 МПа дозволяє отримувати таблетки торсеміду із стираністю менше 0,5 %.

Таким чином, в результаті проведених досліджень розроблено оптимальний склад таблеток торсеміду дозуванням 10 мг, в який введено таблетозу 80, крохмаль прежелатинізований Starch 1500, магнію стеарат та аеросил 200. Препарат зареєстровано під торговою назвою Торсид.

Розробка складу та технології таблеток бісопрололу фумарату 10 мг методом прямого пресування

Вибір раціонального складу таблеток бісопрололу фумарату по 10 мг здійснювали на основі вивчення наповнювачів (фактор А): лактоза 200 і МКЦ 102 (1:1) по 10 %; лактоза 200 – 10 %; МКЦ 102 – 10 %; розпушувачів (фактор В): натрію кроскармелоза – 1 %; кросповідон XL-10 – 1 %; крохмаль кукурудзяний – 5 %; ковзних та змащувальних речовин (фактор С): магнію стеарат – 1 %; суміш магнію стеарату та аеросилу 200 – 1:2; суміш кальцію стеарату та аеросилу 1:2. Так як кількість ДР в складі таблеток була різною, середню масу таблеток бісопрололу фумарату корегували наповнювачем кальцію гідрофосфатом безводним.

Результати дисперсійного аналізу показали, що порошкові маси з бісопрололу фумаратом, що містять суміш лактози 200 з МКЦ 102 мали найкращі показники текучості та стираності. Серед розпушувачів кросповідон XL-10 мав перевагу перед іншими ДР цієї групи за впливом на час розпадання. В групі ковзних та змащувальних речовин кращими були магнію стеарат та його суміш з аеросилом, остання забезпечувала найвищу текучість мас для таблетування та стираність таблеток з бісопрололу фумаратом.

За впливом на стійкість таблеток бісопрололу фумарату до роздавлювання кращі результати отримували при використанні крохмалю кукурудзяного, кросповідону XL-10, магнію стеарату, лактози 200 і МКЦ 102 в співвідношенні 1:1.

На наступному етапі проведено вивчення кількостей трьох ДР: x_1 – лактози моногідрату 200 (в інтервалі 6,64-13,36 % від маси таблеток), x_2 – МКЦ 102 (4,64-11,36 %) та x_3 – аеросилу (0,16-1,84 %) в складі таблеток бісопрололу фумарату. При складанні рецептури таблеток бісопрололу фумарату кількість розпушувача (кросповідону XL-10) та магнію стеарату в їх складі становила по 1 %. В тих випадках, коли сумарна кількість ДР, що вивчалися, було меншою 0,15 г для доведення до необхідної маси використовували кальцію гідрофосфат безводний, який забезпечує високий показник текучості. Для позначення дозування таблеток в таблеткові суміші додавали барвник спектракол FD & C жовтий № 6 LK (Е 110).

Дослідження проводили за допомогою симетричного композиційного ротатабельного уніформ-плану другого порядку.

Встановлено, що середнє значення насипної густини до усадки складає 0,624 г/мл, після усадки – 0,842 г/мл.

Взаємозв’язок між вивченими факторами і текучістю порошкових мас бісопрололу фумарату описується наступним рівнянням регресії другого порядку:

$$y_1 = 17{,}600 + 1{,}125x_1 + 2{,}575x_3 - 2{,}000x_2x_3 - 1{,}470x_1^2 - 1{,}098x_3^2$$

Аналіз рівняння регресії показав, що із збільшенням кількості аеросилу та лактози 200 текучість порошкових мас погіршується.

Вплив вивчених факторів на однорідність маси таблеток бісопрололу фумарату виражається наступним рівнянням регресії:

$$y_2 = 1{,}240 + 0{,}200x_1 - 0{,}190x_2 + 0{,}270x_3 - 0{,}028x_1x_2 - 0{,}300x_1x_3 + 0{,}038x_2x_3 + \\ +0{,}025x_1^2 + 0{,}077x_2^2 + 0{,}144x_3^2$$

Аналіз рівняння регресії показує, що однорідність маси таблеток бісопролу фумарату покращується при збільшенні кількості МКЦ 102 та погіршується при збільшенні кількості аеросилу і лактози 200 в їх складі.

Взаємозв'язок вивчених факторів із стійкістю таблеток бісопрололу фумарату до роздавлювання описується наступним рівнянням регресії другого порядку:

$$y_3 = 36{,}68 + 2{,}86x_1 - 2{,}52x_2 - 7{,}03x_3 - 2{,}50x_1x_2 + 2{,}25x_1x_3 - 1{,}25x_2x_3 - 1{,}34x_1^2$$

Аналіз рівняння регресії показує, що стійкість таблеток до роздавлювання підвищується при збільшенні кількості лактози 200 і знижується при збільшенні кількості аеросилу 200 та МКЦ 102 в їх складі.

Стираність таблеток бісопрололу фумарату взаємозв'язана з вивченими факторами наступним рівнянням регресії:

$$y_4 = 0{,}332 + 0{,}071x_2 + 0{,}037x_3 + 0{,}025x_1x_2 - 0{,}032x_1x_3 + 0{,}027x_2x_3 - 0{,}042x_2^2$$

Як видно з рівняння регресії, стираність таблеток бісопрололу фумарату погіршується при зростанні кількості МКЦ 102 та аеросилу 200.

При дослідженні впливу питомого тиску пресування на фармако-технологічні властивості таблеток бісопрололу фумарату встановлено, що при пресуванні при питомому тиску в межах 98-588 МПа таблетки мали силу виштовхування менше 5 МПа, що вказує на оптимальне рішення складу таблеток. При збільшенні питомого тиску від 150 до 580 МПа, стійкість таблеток до роздавлювання збільшується від 20 до 70 Н. Питомий тиск пресування від 294 МПа до 588 МПа забезпечує отримання таблеток бісопрололу фумарату зі стійкістю до роздавлювання вище 30 Н, стираністю менше 0,15 % та розпаданням до 4,5 хв.

Таким чином, в результаті проведених досліджень розроблено оптимальний склад таблеток бісопрололу фумарату дозуванням 10 мг, в який введено кальцію гідрофосфат безводний, лактозу моногідрат 200, МКЦ 102, кросповідон XL-10, барвник спектракол FD & C жовтий № 6 LK (Е 110), аеросил 200 та магнію стеарат. Препарат зареєстровано під торговою назвою Бісопрол.

Розробка складу та технології лікарського засобу Барбовал®, тверді капсули з рідкими діючими речовинами з леткими властивостями та фенобарбіталом

Лікарський засіб Барбовал® розроблено у вигляді твердих желатинових капсул як препарат альтернативний пероральним краплям Барбовал®. Дозування АФІ в твердій желатиновій капсулі взято із розрахунку 15 крапель перорального розчину на 1 прийом. Недоліками ЛЗ Барбовал® у формі крапель є неточність дозування, можливість передозування при необачності, недосвідченості або в критичних ситуаціях, недостатня зручність прийому препарату при активному способі життя. Тверда дозована форма (капсули) дозволяє уникнути цих недоліків рідкої ЛФ.

В склад ЛЗ входить фенобарбітал 1 класу БСК у вигляді порошку в низькій концентрації і дві леткі речовини (етиловий ефір α-бромізовалеріанової кислоти і розчин ментолу в ментиловому ефірі ізовалеріанової кислоти) у вигляді рідини. Було вивчено ДР і сорбенти, які б дозволили однорідно

розподілити фенобарбітал в капсульній масі та перетворити леткі речовини в сипучу порошкоподібну масу.

При порівняльному дослідженні сорбентів аеросилу марки Aeroperl 300 Pharma і неусіліну US2 встановлено, що хоч останній забезпечує повне поглинання летких ефірів, але дає гіршу текучість капсульної маси, ніж при використанні Aeroperl 300 Pharm. Для зменшення втрат летких ефірів було використано жирні олії: соняшникова, рицинова рідка і рицинова гідрогенізована. Найкращий результат було отримано при застосуванні рідкої рицинової олії, яка забезпечувала необхідний кількісний вміст летких ефірів.

На основі проведених досліджень було обрано оптимальний склад твердих капсул Барбовал: етиловий ефір α-бромізовалеріанової кислоти – 10 мг, розчин ментолу в ментиловому ефірі ізовалеріанової кислоти – 46 мг, фенобарбітал – 9,8 мг, лактози моногідрат 200, МКЦ 102, олія рицинова, кросповідон XL-10, Aeroperl 300 Pharma, кальцію стеарат до середньої маси капсул 0,5 г.

У **п'ятому розділі «Технологічні та біофармацевтичні основи розробки твердих лікарських форм з діючими речовинами 3 класу БСК (амізон, валацикловіру гідрохлорид)»** наведено результати експериментальних досліджень з розробки технології таблеток на основі АФІ 3 класу БСК: амізону та валацикловіру гідрохлориду. АФІ 3 класу БСК мають високу розчинність та низьку проникність, остання впливає на вибір дози ЛЗ. Через низьку проникність АФІ ЛЗ з цими речовинами потребують досить високого дозування для досягнення відповідного терапевтичного ефекту при прийомі перорально. Тому АФІ в складі таблетки завжди не менше 50 % від середньої маси і її властивості обумовлюють фармако-технологічні показники якості ГЛЗ. У зв'язку з цим розробник повинен так підбирати ДР, щоб останні забезпечували відповідне розпадання і розчинення препарату для забезпечення біодоступності. Це, як правило, може бути досягнуто шляхом введення у склад ЛЗ розчинних наповнювачів, гідрофілізаторів та супердезінтегрантів.

Особливості створення таблеток із добре розчинних діючих речовин (на прикладі таблеток Амізон) методом пресування з попередньою вологою грануляцією

Проведено вдосконалення технології та складу таблеток амізон, які випускались до 2007 р. без оболонки. В 2010 р. амізону було присвоєно МНН енісамію йодид [WHO Drug Information Vol. 24, No. 1, 2010]. Проведено вдосконалення складу таблеток-ядер. З цією метою було вивчено вплив 16 ДР з 4 функціональних груп: наповнювачі (фактор А) – лактоза 200 (a_1), МКЦ 101 (a_2), сахароза (a_3), суміш лактози і МКЦ 101 (1:2) (a_4); розпушувачі (фактор В) – натрію кроскармелоза (b_1), натрію крохмаль гліколят (b_2), кросповідон XL-10 (b_3), крохмаль кукурудзяний (b_4); зв'язувальні речовини (фактор С) – полівінілпіролідон (ПВП) 17 (c_1), ГПМЦ 15 (c_2), ГПМЦ 5 (c_3), ПВС (c_4); ковзні та змащувальні речовини (фактор D) – тальк (d_1), гліцеролдистеарат (d_2), кальцію стеарат (d_3), магнію стеарат (d_4).

Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних показали, що однорідність маси таблеток амізону найкраща при використанні ПВП 17, суміші лактози з МКЦ 101, кальцію і магнію стеарату. Найбільш стійкими до

роздавлювання отримували таблетки амізону, що містять в своєму складі крохмаль картопляний, кросповідон XL-10 або натрію крокармелозу. Мінімальну стираність таблеток амізону забезпечують МКЦ 101 або суміш МКЦ 101 з лактозою. Найменший час розпадання мали таблетки амізону з натрію кроскармелозою, лактозою і кальцію стеаратом.

Вибір кращих ДР здійснили на основі аналізу функції бажаності. Кращі показники таблеток амізону отримали при введенні до складу маси для таблетування натрію кроскармелози, суміші лактози 200 з МКЦ 101, ПВП 17 та кальцію стеарату.

На наступному етапі досліджень були вивчені кількості найбільш раціональних ДР. Приймаючи до уваги, що в попередніх дослідженнях у багатьох серіях дослідів отримували добрі фармако-технологічні показники таблеток амізону, для вивчення 4-х факторів використали дробний факторний експеримент типу 2^{4-1}. Було вивчено: x_1 – кількість МКЦ 101 на одну таблетку (в інтервалі 3-7 %), x_2 – концентрація розчину ПВП 17 (15-20 %), x_3 – кількість натрію кроскармелози на одну таблетку (1-3 %), x_4 – температура сушіння гранул (40-50 °С). При складанні рецептури таблеток на основі амізону середню масу, відмінну від розрахункової, доводили за допомогою лактози 200.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та фармако-технологічними властивостями гранул і таблеток амізону виражали лінійними рівняннями регресії. Вплив кількісних факторів на однорідність маси таблеток амізону відображає наступне рівняння регресії:

$$y_1 = 0{,}75 - 0{,}110x_1 + \mathit{0{,}002x_2} + 0{,}016x_3 + 0{,}050x_4$$

(В цьому та нижченаведених рівняннях регресії для амізону та валацикловіру гідрохлориду курсивом позначені статистично незначущі коефіцієнти).

Аналіз рівняння показав, що із збільшенням кількості МКЦ 101 у складі таблеток амізону однорідність їх маси покращується, інші три фактори проявляють протилежний ефект.

Взаємозв'язок між кількісними факторами та стійкістю таблеток амізону до роздавлювання описується лінійним рівнянням регресії:

$$y_2 = 59{,}75 - 3{,}75x_1 + 1{,}00x_2 - 1{,}25x_3 - 2{,}00x_4$$

Це свідчить, що стійкість таблеток до роздавлювання підвищується при збільшенні концентрації розчину ПВП 17 і зменшується при збільшенні кількості МКЦ 101, натрію кроскармелози у їх складі та температури сушіння грануляту.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та стираністю таблеток амізону описується наступним рівнянням регресії

$$y_3 = 0{,}530 + 0{,}011x_1 + \mathit{0{,}006x_2} + \mathit{0{,}001x_3} + 0{,}021x_4$$

Стираність таблеток амізону погіршується при вивченні усіх факторів на верхньому рівні. Найбільше на цей показник впливає температура сушіння, яка має вплив майже вдвічі більший, ніж кількість МКЦ 101 у складі таблеток.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та розпаданням таблеток амізону описується лінійним рівнянням регресії:

$$y_4 = 7{,}200 + \mathit{0{,}050x_1} - 0{,}330x_2 - 3{,}230x_3 - 0{,}325x_4$$

Аналіз рівняння регресії показав, що визначальний вплив на розпадання таблеток амізону має фактор x_3, із збільшенням кількості натрію кроскармелози в складі таблеток час розпадання суттєво зменшується. Ефект фактора x_3 в 10 разів більший, ніж для факторів x_2 і x_3, в 64 рази – від фактора x_1. Із збільшенням концентрації розчину ПВП 17 та температури сушіння гранул час розпадання таблеток зменшується.

При дослідженні впливу питомого тиску пресування в інтервалі від 60 до 590 МПа встановлено, що стійкість таблеток амізону до роздавлювання збільшується від 13,2 до 87,6 Н, стираність зменшується від 2,1 до 0,12 %, і час розпадання підвищується від 2,1 до 10,1 хв. Питомий тиск пресування від 200 МПа і вище забезпечує отримання таблеток амізон із стійкістю до роздавлювання вище 40 Н, стираністю менше 0,5 %, час розпадання при цьому відповідає вимогам ДФУ і не перевищує 10 хв. Оптимальний склад таблеток амізону забезпечується при використанні в якості розпушувача натрію кроскармелози і гідрофілюзуючої зв'язуючої ДР ПВП 17.

З метою маскування гіркого смаку амізону запропоновано нанесення полімерної плівкової оболонки на таблетки-ядра. Для вибору оптимального складу покриття було вивчено вплив 10 плівкоутворюючих систем.

Найкращий зовнішній вигляд мали таблетки, для покриття яких використано плівкоутворюючу систему OPADRY II 85F Clear, фірми Colorcon. На другому місці за зовнішнім виглядом були таблетки амізон з Sepifilm 050 фірми Sepрic. Стійкість покритих таблеток амізону до роздавлювання була найбільшою при використанні ГПМЦ в якості плівкоутворювача та титану діоксиду як пігменту. Час розпадання покритих таблеток амізону для всіх вивчених плівкоутворюючих систем відповідав вимогам ДФУ.

Для оптимального складу оболонки було обрано готову систему плівкоутворювачів OPADRY II 85F Clear **(**полівініловий спирт **(**ПВС), поліетиленгліколь (ПЕГ), твін 80, тальк) фірми Colorcon Великобританія.

На другому етапі було підібрано технологічні параметри процесу. Концентрація розчину плівкового покриття вивчалася в межах від 8 до 12 %, швидкість обертання барабану від 7 до 11 об/хв, тиск на форсунку від 2,0 до 3,0 атм, швидкість подачі плівкоутворюючої системи від 14 до 22 мл/хв (дані вказано для барабану об'ємом 9 л). Було обрано наступні оптимальні режими нанесення оболонки: концентрація розчину плівкового покриття – 8 %; температура вхідного повітря – 60 °С; температура таблеток в барабані – 40-42 °С; тиск повітря на форсунці – 2,5 атм; швидкість подачі плівкоутворюючої системи для нанесення покриття – 18 мл/хв. Таблетки Амізону 0,25 г в/о, пройшли всі етапи доклінічних та клінічних досліджень, дозволені до медичного застосування і серійно випускаються ПАТ «Фармак».

Особливості створення твердих лікарських форм на основі діючої речовини 3 класу БСК валацикловіру гідрохлориду

Проведені дослідження з АФІ 3 класу БСК валацикловіру гідрохлориду з метою створення оптимального складу та технології таблеток.

З метою вибору раціональних ДР за допомогою гіпер-греко-латинського квадрату було вивчено 5 груп речовин: наповнювачі (фактор А) – лактоза 200 (a_1),

МКЦ 101 (a_2), магнію карбонат основний (МКО) (a_3), сахароза (a_4), кальцію гідрофосфат (a_5); розпушувачі (фактор В) – натрію кроскармелоза (b_1), крохмаль картопляний (b_2), кросповідон XL-10 (b_3), крохмаль кукурудзяний (b_4), натрію крохмаль гліколят (b_5); зв'язуючі речовини (фактор С) – вода очищена (c_1), 10 % розчин ПВП 17 (c_2), 3 % розчин ГПМЦ 15 (c_3), 5 % розчин ПВП К 90 (c_4), 3 % крохмальний клейстер (c_5); змащувальні речовини (фактор D) – натрію стеарилфумарат (d_1), кальцію стеарат (d_2), магнію стеарат (d_3), кислота стеаринова (d_4), гліцеролдистеарат (d_5); ковзні речовини (фактор Е) – аеросил (e_1), олія рицинова гідрогенізована (e_2), тальк (e_3), неусілін US2 (e_4), ПЕГ 4000 (e_5).

Результати дисперсійного аналізу показали, що всі п'ять факторів є статистично значущими і суттєво впливають на фармако-технологічні показники гранул і таблеток валацикловіру гідрохлориду.

При дослідженні отриманих таблеток валацикловіру гідрохлориду на однорідність маси встановлено, що у всіх серіях первинних дослідів цей показник не перевершував ± 4 %. Отримані таблетки валацикловіру гідрохлориду мали високу стійкість до роздавлювання – від 80 до 248 Н. При цьому найміцніші таблетки валацикловіру гідрохлориду отримували при використанні лактози і сахарози з групи наповнювачів, натрію кроскармелози і кросповідону XL-10 з групи розпушувачів, 3 % розчину ГПМЦ 15 з групи зв'язуючих розчинів, натрію стеарилфумарату з групи змащувальних речовин та олії рицинової гідрогенізованої з групи ковзних речовин. Приклад впливу наповнювачів на стійкість таблеток валацикловіру гідрохлориду до роздавлювання наведено на рис. 4. Найменше значення стійкості таблеток валацикловіру до роздавлювання отримували при використанні МКО та кальцію гідрофосфату. Стираність таблеток валацикловіру гідрохлориду була найкращою в присутності МКЦ 101, натрію кроскармелози, крохмального клейстеру та натрію стеарилфумарату і найгіршою при використанні кальцію гідрофосфату, натрію крохмальгліколяту, води очищеної та магнію стеарату. Спресовані таблетки валацикловіру гідрохлориду розпадались в межах 7-35 хв. Причиною довгого розпадання є їх висока стійкість до роздавлювання. Приклад впливу розпушувачів на час розпадання таблеток валацикловіру гідрохлориду наведено на рис. 5.

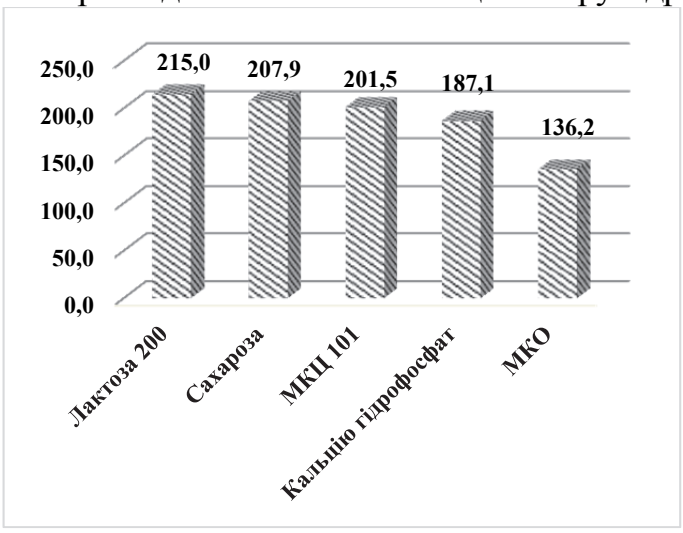

Рис. 4. Впливу наповнювачів на стійкість таблеток валацикловіру гідрохлориду до роздавлювання

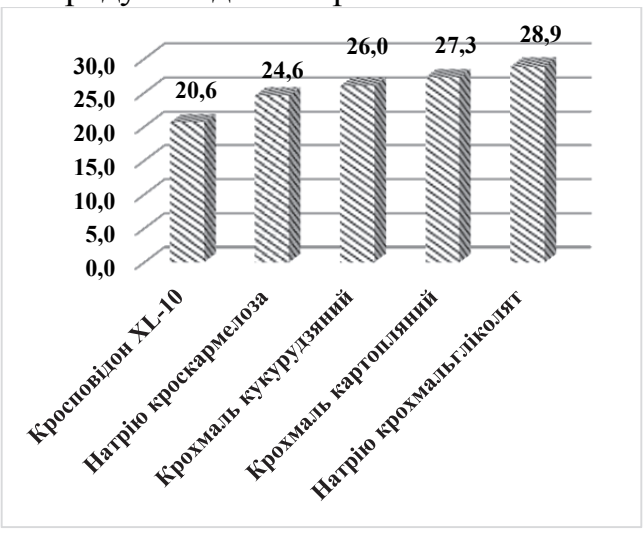

Рис.5. Вплив розпушувачів на розпадання таблеток валацикловіру гідрохлориду

В результаті проведених досліджень для наступного етапу експериментальних робіт було обрано такі ДР для створення таблеток-ядер валацикловіру гідрохлориду: з групи наповнювачів – МКЦ 101 (a_2), з розпушувачів – кросповідон XL-10 (b_3), із групи зв'язувальних речовин – ПВП 17 (c_2), серед змащувальних речовин – магнію стеарат (d_3), а з групи ковзних речовин – аеросил (e_1).

На наступному етапі дослідження вивчали вплив кількісних факторів: x_1 – концентрації розчину ПВП 17 (в інтервалі 3,96-14,04 %), x_2 – кількість аеросилу (0,16-1,84 % на середню масу таблетки) і x_3 – кількість кросповідону XL-10 (2,32-5,68 % на середню масу таблетки). Кількість магнію стеарату в складі таблеток валацикловіру гідрохлориду складала 1 %. МКЦ 101 використовували для доведення середньої маси таблеток валацикловіру гідрохлориду до 0,87 г.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та однорідністю маси таблеток валацикловіру гідрохлориду описується наступним рівнянням регресії другого порядку:

$$y_1 = 0{,}6490 - 0{,}0380x_1 + 0{,}0997x_2 + 0{,}0698x_3 + 0{,}2730x_1x_2 - 0{,}0440x_1x_3 - 0{,}0660x_2x_3 + 0{,}1720x_1^2 - 0{,}0650x_2^2 + 0{,}0870x_3^2$$

Із збільшенням кількості аеросилу та кросповідону XL-10 в складі таблеток валацикловіру гідрохлориду однорідність їх маси погіршується, а при збільшенні концентрації розчину ПВП 17 – покращується.

Вплив вивчених факторів на стійкість таблеток валацикловіру гідрохлориду до роздавлювання описується наступним рівнянням регресії:

$$y_2 = 154{,}260 + 9{,}340x_1 - 5{,}150x_2 + 8{,}940x_3 + 2{,}780x_1x_2 + 6{,}950x_1x_3 - 4{,}025x_2x_3 - 1{,}380x_1^2 - 4{,}050x_2^2 - 1{,}310x_3^2$$

Згідно рівняння регресії, із збільшенням концентрації розчину ПВП 17 та кількості кросповідону XL-10 в складі таблеток валацикловіру гідрохлориду їх стійкість до роздавлювання зростає, а кількості аеросилу – зменшується.

Рівняння регресії, що описує стираність таблеток валацикловіру має наступний вигляд:

$$y_3 = 0{,}1680 + 0{,}0129x_1 + 0{,}0137x_2 - 0{,}0299x_3 - 0{,}0100x_1x_2 - 0{,}0175x_1x_3 - \mathit{0{,}0075x_2x_3} + 0{,}0337x_1^2 + 0{,}0425x_2^2 + \mathit{0{,}0053x_3^2}$$

Із збільшенням кількості аеросилу та концентрації розчину ПВП 17 стираність таблеток валацикловіру гідрохлориду підвищується, а кількості кросповідону XL-10 – понижується.

Залежність показників часу розпадання таблеток валацикловіру гідрохлориду від досліджуваних кількісних факторів описується рівнянням регресії другого порядку:

$$y_4 = 23{,}804 + 1{,}684x_1 - 0{,}829x_2 - 2{,}295x_3 - \mathit{0{,}418x_1x_2} + 2{,}361x_1x_3 + \mathit{0{,}211x_2x_3} + 1{,}582x_1^2 + 1{,}052x_2^2 + 1{,}149x_3^2$$

Збільшення кількості кросповідону XL-10 та аеросилу 200 в складі таблеток валацикловіру гідрохлориду зменшує їх час розпадання, а концентрації розчину ПВП 17 – підвищує .

В результаті проведених досліджень розроблено оптимальний склад таблеток-ядер валацикловіру гідрохлориду з ПВП К 17 в якості зв'язуючої

речовини, МКЦ 101 як наповнювача, аеросилу в якості змащувальної речовини, кросповідону XL-10 як розпушувача і магнію стеарату в якості ковзної речовини.

Найбільш важливими показниками якості для даного ГЛЗ були розпадання та стираність таблеток. Вивчення кінетики вивільнення АФІ валацикловіру гідрохлориду з таблеток в/о показало, що найближчі результати за кінетикою вивільнення до референтного препарату Вальтрекс мають досліджувані таблетки в тих серіях, де час розпадання становить 22-25 хв, тому цей факт був взятий за основу при проведенні подальших досліджень. Стираність була важливою для задовільного перебігу процесу нанесення оболонки, так як таблетки мають форму облонга і при визначенні показника стираності мали тенденцію розламуватися на дві половинки в тому місці, де мають насічку у вигляді риски.

Для покращення зовнішнього вигляду, маскування неприємного смаку, захисту від дії вологи навколишнього середовища та підвищення механічних властивостей, таблетки-ядра валацикловіру гідрохлориду доцільно покривати полімерною оболонкою. На наступному етапі дослідження було проведено вибір складу полімерної оболонки для таблеток-ядер на основі валацикловіру гідрохлориду.

Вивчено вплив 10-ти плівкоутворюючих систем на основні показники якості покритих таблеток валацикловіру гідрохлориду: зовнішній вигляд, стійкість до роздавлювання, розпадання. Системи для покриття відрізнялися складом і співвідношенням компонентів: плівкоутворювачі (ГПМЦ та ПВС), пластифікатори (ацетильовані (або ефіри оцтової кислоти) моно- та дигліцериди, поліетиленгліколь та твін 80, поліетиленгліколь-40 ОЕ стеарат), пігменти (тальк і титану діоксид), барвники (хіноліновий жовтий, спектракол «сонячний захід» та 2 різних кандурини – суміш алюмосилікату калію та титану діоксид срібного і золотистого відтінку), 6 систем мали в складі МКЦ для покращення адгезії плівки до поверхні таблеток-ядер.

Однофакторний дисперсійний аналіз показав, що найкращий зовнішній вигляд мали таблетки, покриті плівкоутворюючою системою з ГПМЦ або ПВС в якості полімеру. При порівнянні впливу барвників на даний показник встановлено, що кандурин (срібний блиск) займає перше місце; найгірший зовнішній вигляд мали покриті таблетки без барвника. За результатами дослідження фармако-технологічних показників таблеток Валавір з плівковими оболонками відібрано оптимальний склад плівкоутворюючої системи, який відповідає за показниками якості таблеток згідно вимог ДФУ та за кінетикою вивільнення *in vitro* референтному препарату. Це плівкоутворююча система на основі Sepifilm 050 фірми Seppic, Франція з додаванням кандурину (4:1).

З метою підбору оптимальних параметрів технологічного процесу було вивчено кількісні фармацевтичні фактори: концентрація розчину плівкового покриття (7-10 %), швидкість обертання барабану (12-17 об/хв), тиск на форсунку (1,5-2,0 атм), швидкість подачі розчину (12-17 мл/хв) (дані вказано для барабану об’ємом 9 л). В результаті проведених досліджень запропоновано наступні параметри технологічного процесу: температура вхідного повітря – 60 °С; температура таблеток в барабані – 42 °С; тиск повітря на форсунці – 2,0 атм;

швидкість обертання барабана: 12 об/хв; швидкість подачі розчину – 15 мл/хв.

В результаті було запропоновано оптимальний склад таблеток Валавір 500 мг, в/о, до складу якого введено валацикловіру гідрохлорид у перерахунку на 500 мг, МКЦ 101, кросповідон XL-10, повідон К 17, аеросил 200, магнію стеарат, оболонка на основі Sepifilm 050 (ГПМЦ, МКЦ, ацетильовані (або ефіри оцтової кислоти) моно- та дигліцериди), кандурин срібний блиск. Препарат зареєстровано під торговою назвою Валавір.

У **шостому розділі «Розробка та дослідження таблеток з полімерною оболонкою на основі діючих речовин 2 і 4 класу БСК (антраль, езомепразол)»** приведено результати експериментальних досліджень з розробки складу та технології ТЛФ на основі АФІ 2 класу БСК з низькою розчинністю та високою проникністю – езомепразолу магнію тригідрату та 4 класу БСК з низькою розчинністю і низькою проникністю – антралю. Лікарська речовина антраль характеризується низькою розчинністю та високою проникністю метаболітів – 2 клас БСК, але низькою проникністю у вигляді цілої молекули – 4 клас БСК, тому її клас позначено як 4/2. Дослідження проникності на замовлення ПАТ «Фармак» проведено у Біоаналітичній лабораторії ТОВ «НВП «Укроргсинтез». Розробка ТЛФ з такими речовинами вимагає або контрольованої доставки АФІ в шлунково-кишковий тракт (кишковорозчинні пелети езомепразолу), або введення солюбілізаторів та поверхнево-активних речовин як в ядро, так і в оболонку таблетки (антраль).

Особливості створення таблеток-ядер з поганорозчинної лікарської речовини 4/2 класу БСК (на прикладі вдосконалення складу та технології таблеток Антраль 0,2 г в/о)

На основі попередніх досліджень було встановлено, що для виробництва таблеток антраль раціонально використовувати метод пресування з попередньою вологою грануляцією. При цьому необхідно підібрати раціональний наповнювач, розпушувач, зволожувач, змащувальні та ковзні ДР, а також солюбілізатор, який покращуватиме змочування АФІ при зволоженні та поверхні таблеток-ядер під час нанесення полімерної оболонки, так як частинки порошку антралю мають гідрофобну поверхню. Серед наповнювачів (фактор А) було вивчено вплив: суміші МКО важкого та крохмалю картопляного (1:2) (a_1), суміші МКЦ 101 та крохмалю картопляного (1:2) (a_2), суміші МКО, МКЦ 101 + крохмалю картопляного (1:1:1) (a_3); серед розпушувачів (фактор В): кросповідону XL-10 (b_1), крохмалю гліколят натрію (b_2), натрію кроскармелози (b_3); серед зв'язуючих речовин (фактор С): 3 % крохмального клейстеру (c_1), 5 % розчину ГПМЦ Е5 (c_2), 7 % розчину повідону 30 (c_3). Серед солюбілізаторів (фактор D) було вивчено 2 рівні факторів: без солюбілізатора (d_1) і з 1 % полісорбату (твін) 80 (d_2).

Для вивчення чотирьох факторів використовували несиметричний дробний план на основі латинського паралелепіпеда першого порядку.

Встановлено, що найкраща здатність до пресування була у таблеток антралю, при отриманні яких використовували ГПМЦ або повідону 30 як зв`язуючі, полісорбат 80 як солюбілізатор і суміш МКО з МКЦ 101 та крохмалем картопляним (1:1:1) як наповнювач. При пресуванні таблеток антралю на лабораторному пресі було помічене затирання таблетної маси на поверхні

рухомих частин пресу (таблетки в матриці не затирали), тому для кращого ковзання мас для таблетування додали 1 % аеросилу на стадії опудрення гранул.

Найбільшу стійкість до роздавлювання мали таблетки-ядра антралю з повідоном 30 та солюбілізатором. Стираність таблеток антралю була найменшою у присутності повідону 30, солюбілізатора та трьохкомпонентної суміші наповнювачів. Найменший час розпадання був у таблеток з кросповідоном XL-10 в якості розпушувача.

За сумою впливу рівнів факторів на досліджувані показники якості для подальших досліджень обрано такі ДР: з групи наповнювачів - суміш МКО, МКЦ 101 з крохмалем картопляним (1:1:1), з групи розпушувачів – кросповідон XL-10, серед зв'язуючих речовин – розчин повідону 30 і серед солюбілізаторів – полісор-бат 80. В подальшому експерименті вивчали раціональне співвідношення ДР в складі таблеток антралю та режими сушки гранул: x_1 – кількість МКО (12,0-15,0 % від середньої маси таблетки), x_2 – кількість крохмалю картопляного (18-22 %), x_3 – кількість кросповідону XL-10 (1-2 %), x_4 – кількість полісорбату 80 (1,5-2,0 %), x_5 – концентрація повідону 30 (6-8 %), x_6 – температура сушки гранул (55-65˚С), x_7 – кількість аеросилу на стадії опудрення гранул (1,5-2,0 %), x_8 – кількість крохмалю картопляного на стадії опудрення гранул (0,5-1,0 %), x_9 – кількість кальцію стеарату на стадії опудрення гранул (0,5-1,0 %). До середньої маси таблеток доводили за допомогою МКЦ 101.

Однорідність маси таблеток-ядер антралю пов'язана з вивченими факторами наступною лінійною моделлю:

$$y_1 = 1{,}0950 - 0{,}1125x_1 - 0{,}3660x_2 - 0{,}0500x_3 - 0{,}1020x_4 - 0{,}1687x_5 + 0{,}1537x_6 + 0{,}0112x_7 - 0{,}1175x_9$$

Аналіз рівняння регресії показав, що збільшення температури сушіння гранул та кількості аеросилу на стадії опудрення гранул приводить до погіршення однорідності маси таблеток антралю. Із збільшенням кількості інших ДР (x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_9) однорідність маси таблеток антралю покращується.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та стійкістю таблеток-ядер антралю до роздавлювання описується наступним рівнянням регресії:

$$y_2 = 83{,}95 - 5{,}12x_3 + 2{,}49x_4 + 5{,}10x_7 + 1{,}56x_8 - 1{,}73x_9$$

При збільшенні кількості полісорбату 80, аеросилу та крохмалю картопляного на стадії опудрення гранул стійкість таблеток антралю до роздавлювання підвищується, а кількості кросповідону XL-10 і кальцію стеарату – знижується.

Стираність таблеток антралю з вивченими фармацевтичними факторами взаємозв'язана таким рівнянням регресії першого порядку:

$$y_3 = 0{,}489 - 0{,}016x_1 + 0{,}029x_2 + 0{,}011x_3 - 0{,}015x_6 + 0{,}035x_8 - 0{,}015x_9$$

Із збільшенням кількості МКО, температури сушіння гранул і кількості кальцію стеарату показник стираності таблеток антралю покращується. Збільшення кількості крохмалю картопляного у складі таблетки, кросповідону XL-10 та кількості крохмалю на стадії опудрення гранул погіршує цей показник.

Взаємозв'язок вивчених факторів із розпаданням таблеток-ядер антралю виражено наступним рівнянням регресії першого порядку:

$$y_4 = 8{,}193 - 1{,}843x_1 + 2{,}556x_4 - 1{,}568x_5 - 0{,}881x_6 + 2{,}218x_7 - 1{,}693x_8 - 1{,}031x_9$$

Із збільшенням кількості МКО, концентрації повідону 30, кількості крохмалю картопляного та кальцію стеарату на стадії опудрення гранул та температури сушки гранул час розпадання таблеток антралю знижувався, а кількості полісорбату 80 і аеросилу 200 – підвищувався.

При збільшенні питомого тиску пресування в інтервалі від 33,5 до 366,7 МПа підвищувалась стійкість до роздавлювання таблеток антралю від 22,7 до 253,8 Н. Збільшення питомого тиску пресування таблеток від 133,3 МПа до 200 МПа призводило до зменшення їх стираності з 0,52 % до 0,34 %. Подальше підвищення тиску погіршувало значення стираності таблеток. Розпадання таблеток антралю при тиску 67 МПа було 1 хв, при збільшенні тиску пресування від 100 до 200 МПа час розпадання збільшувався до 10 хв, а при досягненні тиску пресування 400 МПа таблетки антралю розпадались більше 20 хв. Отже, питомий тиск пресування 200 МПа забезпечував отримання таблеток антралю стійкістю до роздавлювання 143 Н, стираністю менше 0,45 % та часом розпадання до 10 хв.

На основі проведених досліджень підібрано оптимальні параметри пресування таблеток та розроблено технологічний промисловий регламент на виробництво таблеток Антраль.

Порошок антралю має гідрофобні властивості та чутливий до світла, тому на наступному етапі було проведено розробку полімерної оболонки.

З цією метою було досліджено 3 види полімерних систем (фактор А): a_1 – система жовтого кольору на основі ГПМЦ, титану діоксиду, полісорбату 80, тропеоліну 00, що використовувалася у складі таблеток антралю діючого виробництва, та дві системи фірми Colorcon: a_2 – темно-червоного кольору Opadry II 85G 25557 red на основі ПВС з лецитином та a_3 – коричневого Opadry II 85 26901 brown. Крім виду та кольору покриття вивчали кількість кольорового покриття в таблетці (фактор В) – 3 % (b_1), 4 % (b_2) і 5 % (b_3). Оскільки таблетки-ядра антралю чутливі до УФ-випромінювання, поверхня таблеток-ядер має блідо-жовте забарвлення, для захисту АФІ та покращення кольору покриття, вирішено використати ізолюючий підшар білого кольору з системи Opadry II 85G 18490, фірми Colorcon, тому 3-м фактором (фактор С) було співвідношення ізолюючого підшару та кольорового покриття: 1:3 (c_1), 2:3 (c_2) і 0:3 (c_3).

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що при використанні плівкоутворюючої системи Opadry II 85G 25557 red (a_2) отримано таблетки з найвищими оцінками експертів щодо зовнішнього вигляду та розпадання. Серед рівнів фактора В найкращий зовнішній вигляд мають таблетки після нанесення 3 % плівкоутворювача (b_1) від середньої маси таблетки. При співвідношенні білого ізолюючого шару та кольорового покриття 2:3 (c_2), стійкість таблеток до роздавлювання була найвищою.

Наступним кроком в розробці було вивчення кількісних факторів, а саме концентрації розчину плівкового покриття в межах від 8 до 12 %, швидкості обертання барабану – у межах від 8 до 15 об/хв, тиску повітря на форсунці – від 1,5 до 2,5 атм, швидкості подачі суспензії від 10 до 20 мл/хв (дані вказано для барабану об’ємом 9 л).

В результаті проведених досліджень запропоновано наступні параметри технологічного процесу нанесення оболонки на таблетки-ядра антралю:

Параметри для ізолюючого шару: Тиск повітря на форсунці: 2,0 атм; Швидкість обертання барабана: 10 об/хв; Швидкість подачі суспензії : 12 мл/хв.	*Параметри для кольорового шару:* Тиск повітря на форсунці: 2,0 атм. Швидкість обертання барабана: 12 об/хв; Швидкість подачі суспензії: 15мл/хв.
Температура вхідного повітря: 60 °С; температура таблеток: 42 °С; витрати повітря: 350 -400 $м^3$/год; концентрація суспензії – 12 %	

За сукупністю отриманих даних обрано оптимальний склад таблеток Антраль 0,2 г, в/о, в який введено: крохмаль картопляний, МКО, МКЦ 101, повідон 30, полісорбат 80, кросповідон XL-10, кальцію стеарат, Opadry II 85G 18490 white (ПВС, ПЕГ, тальк, лецитин, титану діоксид), Opadry II 85G 25557 red (ПВС, ПЕГ, тальк, лецитин, титану діоксид, заліза оксид червоний, кармоїзин алюмінієвий лак FD&C блакитний #2 алюмінієвий лак).

Розробка оптимального складу лікарського засобу з езомепразолу магнію тригідратом у вигляді таблеток в/о

Об'єктом дослідження були таблетки на основі АФІ 2 класу БСК з низькою розчинністю та високою проникністю – езомепразолу магнію тригідрату. Езомепразолу магнію тригідрат є дуже нестабільною, світлочутливою речовиною, яка руйнується при кислому pH, тому використовується в ТЛФ в основному в вигляді кишковорозчинних пелет [Nagarjuna Naik. R. et al, 2014].

Так як пелети при пресуванні в таблетку можуть руйнуватися, то необхідно було створити амортизаційну подушку у вигляді грануляту, який би зменшував руйнівний вплив пресування та підібрати такий склад грануляту, щоб при різних технологічних операціях не виникало розшарування маси для таблетування, тому при розробці складу таблеток-ядер езомепразолу вирішено використовувати метод пресування з попередньою вологою грануляцією та різні технологічні прийоми введення ДР в таблетку для отримання маси із задовільним фракційним складом гранул.

Було проведено вибір ДР різних груп (наповнювачі-пластифікатори: 3 види МКЦ 101, МКЦ 102 та МКЦ 500 і суміші МКЦ 101 та 102), зв'язуючі речовини – ГПМЦ 15, коповідон S-630 та повідон 30; розпушувачі (2 види крохмалів: кукурудзяний та картопляний та 2 види кросповідону марки XL для введення всередину гранули та XL-10 – на опудрювання), змащувальні та ковзні речовини – тальк та аеросил 200). Введення у склад таблеток-ядер МКЦ 101 дозволило покращити показники міцності отриманих таблеток, а саме їх стійкість до роздавлювання та стирання. Тому на наступних етапах дослідження як наповнювач використовували МКЦ 101, а для опудрення – МКЦ 102. Вивчення впливу зв'язуючих речовин, а саме ГПМЦ 15, коповідон S-630 та повідону 30 на фармако-технологічні властивості отриманих таблеток на цьому етапі не дозволило обрати однозначного «лідера», тому на другому етапі досліджень більш детально вивчали концентрацію розчину зволожувача. У групі розпушувачів кращі результати отримали при введенні у склад таблеток-ядер – кросповідону XL-10. Кількість супердезінтегранта, яку необхідно додавати у склад таблеток додатково вивчали на наступному етапі досліджень. Серед антифрикційних речовин перевагу надали аеросил 200.

Для визначення оптимального складу ядра таблеток езомепразолу було вивчено кількісні фармацевтичні фактори: концентрацію розчину зволожувача (a_1 - 3 % розчин ГПМЦ Е5, a_2 – 5 % розчин ГПМЦ Е15, 5 % розчин ГПМЦ 50Н, 10 % розчин коповідону S-630, 15 % розчин коповідону S-630, a_6 – 10 % розчин повідону 30, a_7 – 20 % розчин повідону 30), кількість супердезінтегранта (b_1 – 2 % кросповідону XL-10, b_2 – 4 % кросповідону XL-10, b_3 – 5 % кросповідону XL-10) та середню масу таблетки (c_1 – 0,45 г (Ø 11), c_2 – 0,50 г (облонг), c_3 – 0,75 г (облонг). Отримані маси для таблетування досліджували за такими показниками як насипна густина до і після усадки, втрата в масі при висушуванні, а таблетки-ядра – за показниками стійкості до роздавлювання, стираності та розпадання. Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що вміст вологи у масі для таблетування був мінімальним при використанні в якості зволожувача 20 % розчину повідону 30, використання інших зв'язуючих речовин збільшувало вологість маси для таблетування. При використанні 10 % розчину повідону 30, вільна насипна густина була найбільшою, а 5 % розчину ГПМЦ 50Н – найменшою. Вплив зв'язуючих речовин на насипну густину після усадки можна розмістити у наступній послідовності: 10 % розчин повідону 30 > 20 % розчин повідону 30 > 5 % розчин ГПМЦ Е15 > 3 % розчин ГПМЦ Е5 > 5 % розчин ГПМЦ 50Н > 15 % розчин коповідону S-630 > 10 % розчин коповідону S-630. Оптимальні значення насипної густини після усадки отримані при використанні 10 % розчину повідону 30.

Критичним параметром для таблеток-ядер езомепразолу є їх стійкість до роздавлювання, що залежить від виду та концентрації зволожувача. Найбільш стійкими до роздавлювання виявилися таблетки, при отриманні яких як зв'язуючі речовини використовували розчин повідону 30 у концентрації 20 % та 10 %. Ще одним показником, який характеризує міцність таблеток і залежить від виду та концентрації зволожувача є їх стираність. Найменшу втрату в масі при стиранні таблеток отримали при введенні до їх складу повідону 30 у концентрації 10 %. При використанні як зволожувача 20 % розчин повідону 30 чи 3 % розчин ГПМЦ Е5 значення стираності таблеток збільшувалися удвічі. Отримані таблетки езомепразолу оцінювали за часом їх розпадання. Усі отримані результати відповідали вимогам ДФУ. Найменший час розпадання таблеток езомепразолу отримували при використанні 10 % та 15 % розчинів коповідону S-630.

З врахуванням результатів фармако-технологічних показників таблеток езомепразолу серед досліджуваних зв'язуючих речовин перевага належить повідону 30. Перевагу надаємо 10 % розчину повідону 30, так як при використанні цієї концентрації отримані таблетки характеризуються відмінними значеннями стійкості до роздавлювання та стирання з оптимальним часом розпадання. Введення пелет, попередньо обпудрених МКЦ 102, дозволяє уникнути такого явища як випадання пелет з поверхні таблетки-ядра після проведення тесту «Стираність» та в процесі нанесення плівкової оболонки. Використання кросповідону XL-10 на стадії обпудрення зменшує час розпадання. Додатковими експериментальними дослідженнями встановлено кращі поєднання 10 % розчину повідону 30 з різними кількостями кросповідону XL-10. В результаті було отримано оптимальний склад таблеток-ядер езомепразолу.

На наступному етапі досліджень проводили розробку складу плівкового покриття з використанням плівкоутворювачів OPADRY II White 85G та OPADRY II White 85F з додаванням заліза оксиду червоного. Враховуючи зовнішній вигляд отриманих після покриття таблеток, вирішено використовувати систему OPADRY II White 85F. На поверхні таблеток спостерігались вкраплення, які зумовлені нерозчинністю у воді заліза оксиду червоного. Для уникнення проблеми із зовнішнім виглядом оболонки, а саме однорідного розподілення пігмента-барвника, було вирішено використовувати готові системи для покриття рожевого кольору, які містять заліза оксид в якості пігмента-барвника – OPADRY II Pink 85F 34323 та OPADRY II Pink 85F 34324 фірми Colorcon, Великобританія.

З метою вибору оптимальних технологічних параметрів процесу було вивчено кількісні фармацевтичні фактори: концентрація суспензії плівкоутворювача (15-25 %), швидкість обертання барабану (12-14 об/хв), тиск повітря на форсунці (2,5-3,0 атм), швидкість подачі розчину (14-16 мл/хв) (дані вказано для барабану об'ємом 9 л).

В результаті було обрано наступні параметри технологічного процесу:

Температура вхідного повітря: 60 °С;	Швидкість подачі розчину: 15 мл/хв;
Температура таблеток: (40-42) °С;	Швидкість обертання барабану: 14 об/хв;
Витрати повітря: 350 $м^3$/год;	Концентрація суспензії плівкоутворювача: 15 %.
Тиск повітря на форсунці: 3,0 атм;	

Таким чином, на основі проведених досліджень обрано оптимальний склад таблеток Езомепразол, 40 мг, в/о, що включали МКЦ 101 та 102, кросповідон XL, повідон 30, аеросил 200, магнію стеарат, плівкове покриття на основі OPADRY II Pink 34323 (ПВС, макрогол/ПЕГ 3350, тальк, титану діоксид, заліза оксид жовтий, заліза оксид червоний, заліза оксид чорний). Препарат зареєстровано під торговою назвою Езонекса.

У **сьомому розділі «Спеціальні дослідження якості твердих лікарських форм, які забезпечують створення біодоступних лікарських засобів»** приведено результати дослідження розчинності та проникності на прикладі АФІ амізон, вивчення явища поліморфізму ЛР в ТЛФ на основі торсеміду, бісопрололу фумарату та валацикловіру гідрохлориду, порівняльні кінетики вивільнення з ЛФ досліджених та референтних препаратів *in vitro* та результати дослідження біоеквіваентності *in vivo* на прикладі готових ЛЗ на основі валацикловіру гідрохлориду.

Згідно БСК, речовина має високу розчинність, якщо найвища разова доза розчиняється у 250 мл або менше водного середовища із pH в діапазоні 1,2-7,5; при температурі 37 ºС. Відповідно до інструкції із застосування препарату Амізон, таблетки максимальна разова доза амізону (енісамію йодиду) становить 1 г. Дослідження проводилось з використанням методу спектрофотометрії. Всі три серії АФІ Амізону розчинилися в чотирьох стандартних середовищах: pH 1,2 (99,97 %); 4,5 (100,17 %); 6,8 (100,33 %); 7,5 (100,10 %) впродовж не більше 5 хв.

Дані дослідження дозволили зробити висновок, що АФІ Амізону має високу розчинність відповідно до БСК.

Другим показником для визначення класу БСК є проникність ЛР. Для вивчення проникності використовували Caco-2 клітини. Це найбільш популярна культура клітин для вивчення епітеліальної проникності та транспорту речовин при ранжуванні сполук відповідно до БСК FDA як з низькою, середньою так і високою проникністю [Ferruzza S. et al., 2012; Leoni B. D. et al., 2012; Sarmento B. et al., 2012; Béduneau A. et al., 2014; Srinivasan B. et al., 2015].

Дослідження проникності порошку амізон (енісамію йодиду) *in vitro* методом Caco-2 проведено в лабораторії Across Barriers GmbH, SciencePark 1, Saarbruecken, Німеччина в лютому 2008 р. під керівництвом Anette Amann.

Істинний коефіцієнт проникності (P_{app}) зазвичай визначається в апікально-базолатеральному (ab) та/або базолатерально-апікальному (ba) напрямках по відношенню до моношарів клітин. Слабко кисле pH на апікальній стороні камери відповідає середньому значенню pH в просвіті тонкого кишечника, тоді як нейтральне значення pH на базолатеральній стороні камери імітує pH крові. Результати транспортних досліджень енісамію йодиду в різних концентраціях наведено на рис. 6. Результати вивчення проникності наведені в табл. 1.

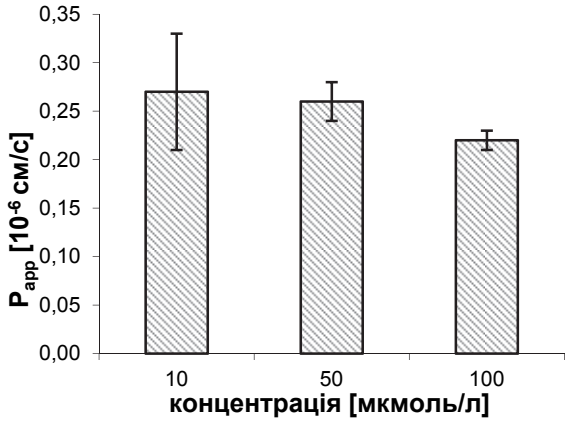

Рис. 6. Істинні коефіцієнти проникності енісамію йодиду через моношар клітин Caco-2 від апікального до базолатерального напрямку

Таблиця 1

Коефіцієнти проникності енісамію йодиду

Концентрація, мкмоль·л$^{-1}$	Напрямок	Проникність, [см·с$^{-1}$]·10^{-6}	RSD, %
101,85	ab	0,22	5,38
50,93	ab	0,26	8,45
10,19	ab	0,27	22,91

В таблиці наведено середні значення з експериментів, виконаних у трьох повторностях

Проведені дослідження свідчать про низьку проникність енісамію йодиду через моношар клітин Caco-2 в концентрації від 10 до 100 мкмоль/л, коефіцієнт проникності був у межах від $0{,}27 \cdot 10^{-6}$ см·с$^{-1}$ до $0{,}22 \cdot 10^{-6}$ см·с$^{-1}$.

Таким чином, речовину енісамію йодид можна віднести до 3 класу сполук згідно БСК. Дослідження поліморфізму АФІ є важливим питанням в процесі створення ЛЗ. На даний час більше 85 % зареєстрованих на ринку України діючих речовин виявляють поліморфізм [Шиловський Л. і співавт., 2011]. В Європейській та Британській Фармакопеях в монографіях на діючі речовини чітко не зазначається, яка кристалічна або аморфна форма є фармакологічно активною. Однак, якщо поліморфна модифікація має вплив на біодоступність АФІ, то це обов'язково зазначається в монографії. Кристалічна структура впливає на такі фізико-хімічні та фармако-технологічні параметри речовин як відносна густина, показники рефракції, здатність утворювати сольвати та гідрати, взаємодія АФІ з ДР, стабільність ЛФ, біодоступність та біоеквівалентність препарату-генерика у порівнянні з оригінальним ЛЗ. Тому,

розробка препаратів-генериків обов'язково має включати вивчення поліморфних модифікацій АФІ.

Проведено дослідження за допомогою рентгенівської дифракції для вивчених об'єктів, які проявляють поліморфні властивості: порошків торсемід, бісопрололу фумарат, валацикловіру гідрохлориду, твердих лікарських форм та референтних препаратів, які містять дані ЛР. Дослідження проводились на базі Державного науково-виробничого підприємства «Оксид» при Інституті загальної та неорганічної хімії імені В. І. Вернадського.

Порівняльні рентгенограми препаратів Трифас та Торсид представлені на рис. 7. Як видно з отриманих рентгенограм та параметрів рефлексів фазовий склад таблеток Трифас та Торсид дуже близький. Тобто діюча речовина торсемід в обох препаратах має кристалічну структуру та однаковий фазовий склад.

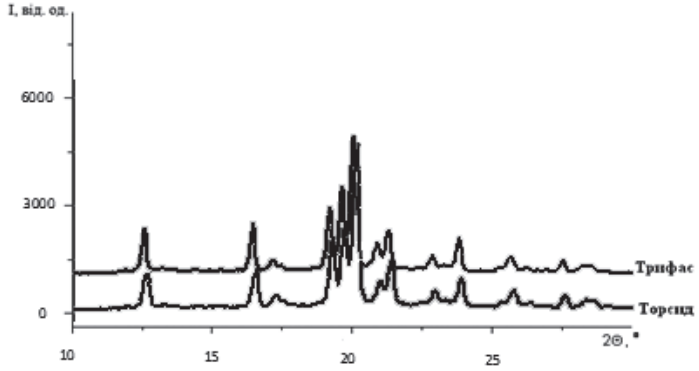

Рис.7. Порівняльні рентгенограми препаратів Трифас та Торсид

В результаті проведених досліджень було встановлено, що досліджені зразки ЛР та ГЛЗ мають кристалічну форму і підтверджено однаковий фазовий склад розроблених препаратів Торсид, Бісопрол та Валавір ПАТ «Фармак» оригінальним препаратам Трифас, Конкор, Вальтрекс. Це дає підставу прогнозувати схожу біодоступність та фармакологічну активність цих препаратів між собою.

Вивчення кінетики розчинення є найважливішим інструментом на етапі розробки ЛЗ, оцінки їх стабільності та посерійної однорідності, для моделювання поведінки ЛЗ в умовах *in vitro*, оцінки взаємозамінності додаткових дозувань ЛЗ, а також у випадках ЛР 1 і 3 класу як альтернатива дослідженням біоеквівалентності [Наказ МОЗ України від 23.07.2015 р. № 460, В. Т. Чумак і співавт., 2007].

Проведені порівняльні дослідження кінетики вивільнення для всіх розроблених препаратів, у випадку вдосконалення складу та технології оригінальних ЛЗ власного виробництва ПАТ «Фармак», порівняння проводили із препаратами діючої номенклатури (амізон, антраль), а для генеричних ЛЗ – з оригінальними (торсемід, бісопролол, валацикловір, езомепразол). Для препарату Барбовал, капсули порівняння *in vitro* не проводилось, т.я. першим препаратом були краплі, тому порівнювалась специфічна активність крапель та капсул Барбовал на тваринах.

На основі порівняльних досліджень кінетик вивільнення *in vitro* з ТЛФ на основі ЛР 1 класу БСК можна стверджувати про біоеквівалентність препаратів.

Проведено вивчення кінетики вивільнення для розроблених препаратів Торсид та Бісопрол в порівнянні з референтними ЛЗ. Розроблені препарати біоеквівалентні оригінальним, так як їх кінетики вивільнення співпадають (для даних препаратів 1 класу БСК фактор подібності не обраховується, так як за 15 хв вивільняється більше 85 % АФІ).

На рис. 8 приведено кінетику вивільнення розробленого препарату Езомепразол 40 мг, таблетки в/о в порівнянні з оригінальним препаратом Нексіум 40 мг, таблетки в/о, які містять езомепразолу магнію тригідрату – ЛР 2 класу БСК.

Як середовище розчинення для першої стадії дослідження кінетики вивільнення езомепразолу магнію тригідрату з таблеток було використано фармакопейний буферний розчин з pH 1,2; для другої стадії було підібрано буферний розчин з pH 7,5; оскільки при pH 6,8 спостерігається незначна деградація езомепразолу. Фактор подібності f_2 = 58,6, це свідчить про те, що ЛЗ подібні між собою. Для вдосконалених складів та технології препаратів діючого виробництва Амізон 0,25 г, таблетки в/о з ЛР 3 класу та Антраль 0,2 г, таблетки в/о з АФІ 4/2 класу проводили порівняння профілів вивільнення з препаратами попереднього складу. Фактори подібності в залежності від pH середовища мають наступні значення: для препарату Амізон – при pH 1,2 – f_2 = 58,1; pH 4,5 – f_2 = 69,6; pH 6,8 – f_2 = 72,5; для препарату Антраль – при pH 7,5 – f_2 = 51,7; pH 8,0 – f_2 = 72,2; в середовищі FaSSIFblank з лаурилсульфобетаїном з pH 7,5 як у верхньому відділі кишкового тракту – f_2 = 79,1. Це підтверджує подібність профілів вивільнення даних препаратів *in vitro* в порівнянні з препаратами попереднього складу.

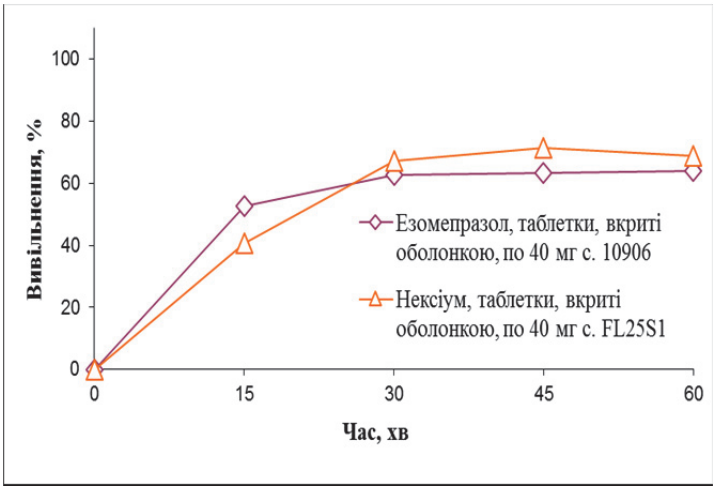

Рис. 8. Профілі розчинення препаратів Езонекса 40 мг, таблетки, в/о і Нексіум 40 мг, таблетки в/о у середовищі з pH 7,5

Для підтвердження подібності *in vitro* для ГЛЗ на основі АФІ 3 класу БСК в препараті Валавір, таблетки вкриті оболонкою по 500 мг з оригінальним ЛЗ Вальтрекс, таблетки вкриті оболонкою по 500 мг було проведено дослідження профілів вивільнення АФІ валацикловіру в 2-х стандартних середовищах з pH 1,2 і 4,5 та стандартних умовах на приладі з лопаттю. Дослідження профілів вивільнення діючої речовини в стандартному середовищі pH 6,8 не проводилось, в зв'язку з тим, що валацикловіру гідрохлорид нестабільний в даному середовищі.

На рис. 9-10 проілюстровано порівняльні кінетики вивільнення валацикловіру гідрохлориду з таблеток Валавір в порівнянні з препаратом Вальтрекс. Отримані результати показали, що досліджені профілі розчинення зазначених ЛЗ в середовищах з pH 1,2 (f_2 =54,8) та 4,5 (f_2 =57,2) є подібними.

Так як, валацикловіру гідрохлорид є речовиною 3 класу БСК, тому на наступному етапі було проведено дослідження біоеквівалентності *in vivo* на

здорових добровольцях на базі Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету (КДЦ НФаУ), Харків, під керівництвом проф. Зупанця І. А.

Для оцінки біоеквівалентності клінічні дослідження таблеток Валацикловір 500 мг, в/о у порівнянні з препаратом Вальтрекс, таблетки 500 мг, в/о, GSK&B проводили за участю здорових добровольців, з використанням методу, який базується на 90 % довірчих інтервалів для відношення логарифмічно перетворених середніх значень C_{max} і AUC_{0-t} тестованого та референтного препаратів знаходяться в межах (80,00 ÷ 125,00 %).

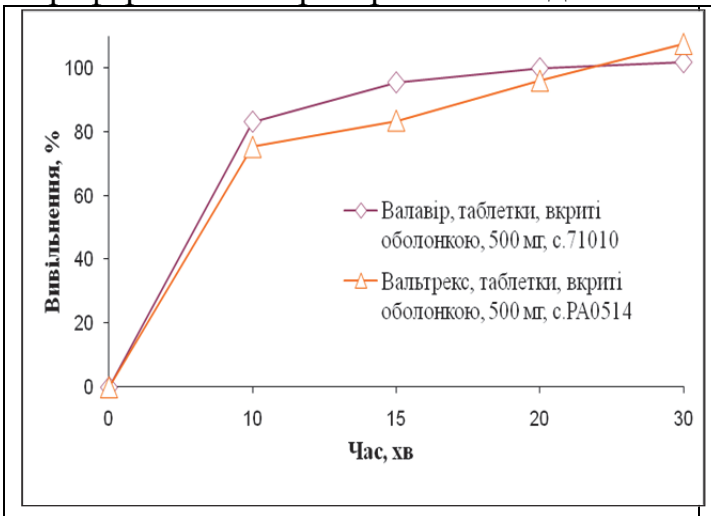

Рис. 9. Профілі розчинення препаратів Валавір 500 мг, таблетки, в/о і Вальтрекс 500 мг, таблетки в/о у середовищі з pH 1,2

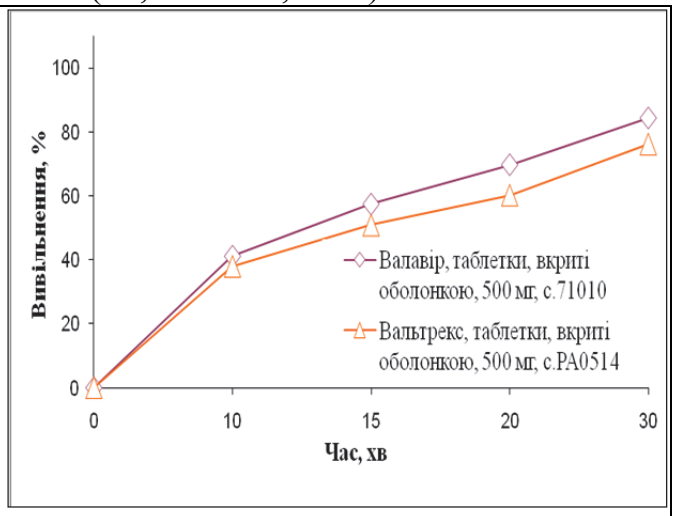

Рис. 10. Профілі розчинення препаратів Валавір 500 мг, таблетки, в/о і Вальтрекс 500 мг, таблетки в/о у середовищі з pH 4,5

На рис. 11 представлені криві залежності «концентрація-час» (середнє арифметичне) Ацикловіру в плазмі крові добровольців (n = 18) після однократного приймання препарату Валацикловір таблетки 500 мг, в/о і таблеток Вальтрекс 500 мг, в/о. Середні значення основних констант фармакокінетики: максимальної концентрації Ацикловіру в крові – 2566,31 і 2388,36 мг/мл; площі під фармакокінетичними кривими Ацикловіру від нуля до останньої точки відбору крові - 8033,46 і 8635,82 мг·год/мл наведено в табл. 2.

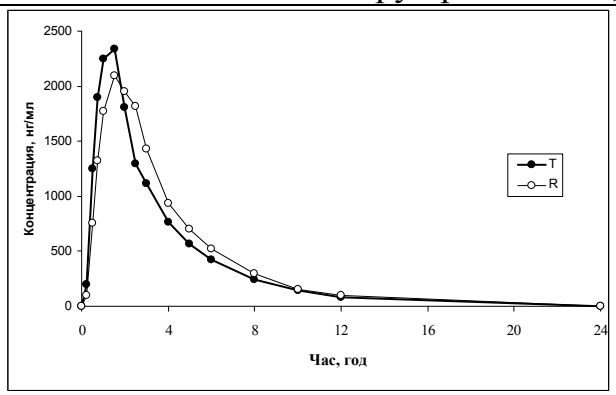

Рис. 11. Порівняльні криві залежності «концентрація-час» (середнє арифметичне) Ацикловіру у плазмі здорових добровольців після однократного прийому препаратів Валацикловір 500 мг, таблетки, в/о та Вальтрекс 500 мг, таблетки в/о

Таблиця 2

Фармакокінетичні параметри таблеток Валацикловіру 0,5, вкритих оболонкою та референтного препарата Вальтрекс, 0,5 г, таблетки вкриті оболонкою

Препарати	Фармакокінетичний параметр						
	C_{max}, нг/мл	T_{max}, год	AUC_{0-t}, нг•год/мл	$AUC_{0-\infty}$, нг•год/мл	$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$, %	K_{el}, год$^{-1}$	$t_{1/2}$, ч
Таблетки Валавір	2566,31	1,26	8033,46	8371,83	95,98	0,28	2,56
Таблетки Вальтрекс	2388,36	1,79	8635,82	9023,87	95,61	0,29	2,50

Використано дизайн експериментального дослідження – відкрите порівняльне рандомізоване перехресне з двома періодами і двома послідовностями дослідження вивчення біоеквівалентності на прикладі здорових добровольців при застосуванні однократної дози 500 мг Валацикловіру тестованого і референтного препаратів.

У дослідженні прийняли участь 18 здорових добровольців чоловічої і жіночої статі, які відповідали всім вимогам критеріїв включення/не включення.

На основі статистичного аналізу результатів експериментального дослідження фармакокінетичних параметрів здійснено оцінку біоеквівалентності таблеток Валацикловір 500 мг, в/о.

Результати експериментального дослідження *in vivo*, а саме значення C_{max}, AUC_{0-t} та ін. підтверджують, що препарат Валацикловір таблетки 500 мг, в/о є біоеквівалентним референтному препарату Вальтрекс 500 мг таблетки, в/о.

У **восьмому розділі «Наукове обгрунтування методів контролю якості і дослідження стабільності»** приведено стислий опис методів контролю якості та результати дослідження стабільності розроблених ГЛЗ.

Розробка та валідація методів контролю якості препаратів Торсид, таблетки 10 мг, Бісопрол 10 мг, табл., Амізон 0,25 г табл. в/о, Валавір 500 мг, табл. в/о, Антраль 0,2 г, табл. в/о, Барбовал, капсули, Езонекса 40 мг, табл. в/о проведена в умовах Центральної лабораторії фармацевтичної розробки ПАТ «Фармак». У результаті аналізу й оцінки необхідності й достатності показників якості розроблених препаратів в МКЯ на вищезазначені таблетки та капсули було включено наступні показники: опис, ідентифікація, середня маса, однорідність дозованих одиниць, розчинення, мікробіологічна чистота, супровідні домішки та кількісне визначення. У відділі контролю якості ПАТ «Фармак» проведено апробацію даних методів контролю в процесі розробки препаратів та використання при виробництві промислових серій препаратів. Для контролю якості були використані методи: спектрофотометричного аналізу, тонкошарової хроматографії, газової хроматографії, рідинної хроматографії, ваговий метод.

На основі розроблених методів контролю ГЛЗ було проаналізовано та закладено для вивчення стабільності при двох, а при необхідності – трьох температурних режимах: довгострокові випробування – температура (25±2) ºС, відносна вологість (60±5) %; проміжні випробування – температура (30±2) ºС відносна вологість (65±5) % та прискорені випробування (40±2) ºС, відносна вологість (75±5) %. Проведено екстраполяцію експериментальних даних для досліджуваних препаратів, на основі якої вдалося прогнозувати термін зберігання – 2 роки. Цей термін зберігання було підтверджено для досліджуваних ГЛЗ шляхом довготривалого зберігання в режимі реального часу. В результаті для препаратів діючого виробництва Торсид, табл. 10 мг, Бісопрол, табл. 10 мг, Амізон, 0,25 г табл. в/о, Антраль, табл. 0,2 г, в/о, Барбовал, капсули було подовжено термін придатності до 3 років.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології ТЛФ у промислових умовах, зокрема, таблеток та капсул з урахуванням БСК АФІ.

1. Проаналізовано та узагальнено дані літератури щодо актуальності застосування БСК у фармацевтичній розробці ТЛФ. Показано актуальність застосування процедури біовейвер для підтвердження біодоступності, а також моделей вивільнення та поглинання АФІ *in vitro* та *in vivo* з метою підтвердження біоеквівалентності в процесі розробки і впровадження генеричних фармацевтичних препаратів у вигляді ТЛФ у відповідності до регуляторних документів ЕМА, FDA, ВООЗ та МОЗ України.

2. На підставі проведеного маркетингового аналізу асортименту ЛФ ринку України, встановлено, що таблетки займають 49,51 % серед інших ЛФ, друге місце займають розчини (ін'єкційні, пероральні тощо) – 14,09 %. Широкою номенклатурою представлені капсули (тверді і м'які) – 9,72 %. Вивчено найбільш поширені групи ДР для створення таблеток без оболонки, з оболонкою, систем для плівкоутворення та спеціальних видів таблеток. На фармацевтичному ринку ДР для таблеток з оболонкою значну нішу займають готові системи для покриття таблеток плівковою оболонкою.

3. Теоретично та експериментально обґрунтовано застосування принципів БСК в процесі створення ТЛФ; запропоновано алгоритм проведення розробки, дослідження, підтвердження біодоступності та регуляції ТЛФ на основі принципів БСК. Послідовність дій розробника під час створення нового оригінального або генеричного ЛЗ у вигляді ТЛФ передбачає вивчення літературних джерел, фізико-хімічних властивостей ЛР та ДР, розробку складу та підбір методу отримання ТЛФ (пряме пресування, волога грануляція, структурне гранулювання), проведення біофармацевтичних досліджень ЛР (розчинність, проникність, поліморфізм) та ГЛФ (розчинення *in vitro*) з метою визначення або підтвердження класу БСК. У подальшому для оригінального препарату потрібно провести повний об'єм клінічних досліджень. У випадку генеричного ЛЗ розробник на основі вищенаведених досліджень може прийняти рішення про шляхи дослідження біодоступності та підтвердження біоеквівалентності *in vivo* ЛФ, в залежності від класу БСК: біовейвер – для ЛР 1 та 3 (розчинення не менше 85 % за 15 хв) класу, біоеквівалентність – для сполук 2, 3 та 4 класу, або клінічні (фармакодинамічні) дослідження у випадку відсутності методик визначення ЛР в біологічних рідинах організму або для ЛЗ, які мають сильну фармакотерапевтичну дію на організм і не можуть бути використані на здорових добровольцях. Кінцевою точкою розробки ГЛФ є встановлення терміну придатності на базі розпочатих досліджень стабільності після розробки оптимального складу ЛФ та передачі на клінічні дослідження і передача на реєстрацію.

4. Обґрунтовано технологічні аспекти створення ТЛФ на основі АФІ 1 класу БСК: склад та технологію таблеток Бісопрол 10 мг; Торсид 10 мг. Для таблеток Бісопрол 10 мг запропоновано оптимальний склад при використанні МКЦ 102, лактози моногідрату 200, аеросилу 200, кальцію гідрофосфату та

кросповідону XL-10, магнію стеарату, барвника спектракол жовтий (Е110). Для таблеток Торсид 10 мг запропоновано оптимальний склад при використанні лактози моногідрату (таблетоза 80), крохмалю прежелатинізованого Starch 1500, аеросилу 200 та магнію стеарату. Таблетки обох препаратів отримано методом прямого пресування.

5. На прикладі препарату Барбовал, капсули показано технологічні прийоми введення рідких та летких АФІ у вигляді ефірів – етилового ефіру α-бром-ізовалеріанової кислоти та розчину ментолу в ментиловому ефірі ізовалеріанової кислоти на основі вологопоглинаючого агенту – аеросилу марки Aeroperl 300 Pharma в якості носія та олії рицинової рідкої для зменшення втрат етилового ефіру α-бром-ізовалеріанової кислоти. Для кращого розподілу АФІ 1 класу БСК фенобарбіталу використано тритурацію на лактозі моногідрат 200. З метою покращення розпадання капсул введено супердезінтегрант кросповідон XL-10, МКЦ 102 для підвищення пластичності капсульної маси та кальцію стеарат в якості змащувального агента.

6. Вивчено технологічні аспекти при створенні ТЛФ з АФІ 2 класу БСК на основі пелет з езомепразолу магнію тригідратом та 3 класу БСК на прикладі розробки ТЛФ валацикловіру гідрохлориду 500 мг, таблетки в/о. Для таблеток-ядер на основі пелет езомепразолу магнію тригідрату запропоновано оптимальний склад при використанні МКЦ 101 (всередину гранули) та МКЦ 102 (після грануляції), повідону 30, кросповідону XL-10, магнію стеарату, оболонка: Opadry II Pink. Для таблеток з валацикловіру гідрохлоридом 500 мг, в/о обґрунтовано оптимальний склад таблеток-ядер при використанні МКЦ 101, кросповідону XL-10 (Polyplasdone XL-10), повідону (Plasdone K-17), аеросилу 200 та магнію стеарату; оболонка: Sepifilm 050 та кандурин (срібний блиск). Таблетки-ядра для обох препаратів отримують з використанням методу пресування з попередньою вологою грануляцією, оболонку на таблетки-ядра наносять в перфорованому барабані суспензійним методом.

7. Обґрунтовано технологічні аспекти при вдосконаленні ТЛФ з АФІ 3 класу БСК амізон та 4/2 класу БСК – антраль. Для таблеток Амізон 0,25 г, в/о запропоновано оптимальний склад таблеток-ядер на основі лактози моногідрату 200, натрію кроскармелози, МКЦ 101, повідону К-17, кальцію стеарату; оболонка: OPADRY II Clear. Для таблеток-ядер на основі антралю запропоновано оптимальний склад при використанні крохмалю картопляного, магнію карбонату важкого, МКЦ 101, повідону 30, аеросилу 200, полісорбату 80, кросповідону (Polyplasdone XL-10), кальцію стеарату, оболонка: Opadry II 85G 18490 white, Opadry II 85G 25557 red. Таблетки-ядра для обох препаратів отримують з використанням методу пресування з попередньою вологою грануляцією, оболонку на таблетки-ядра наносять в перфорованому барабані суспензійним методом.

8. Вивчено вплив тиску пресування на основні показники якості (висота таблеток, стираність, стійкість до роздавлювання, розпадання) таблеток торсеміду, бісопрололу фумарату, амізону, антралю і валацикловіру гідрохлориду. Встановлено, що при збільшенні тиску висота та стираність таблеток зменшуються, а стійкість до роздавлювання і час розпадання

збільшуються. Визначено критичні параметри технологічного процесу нанесення полімерної плівки на таблетки і встановлено їх оптимальні значення для отримання якісних таблеток. Дані дослідження покладено в основу нормативно-технічної документації та технологічних регламентів.

9. Проведено дослідження розчинності ЛР амізону, доведено її високу розчинність (pH 1,2 – 99,97 %; pH 4,5 – 100,17 %; pH 6,8 – 100,33 %; pH 7,5 – 100, 10 %), а також досліджено проникність методом Caco-2 *in vitro* та доведено низьку проникність амізону (в концентрації від 10 до 100 мкмоль/л коефіцієнт проникності був у межах від $0{,}27 \cdot 10^{-6}$ см·с$^{-1}$ до $0{,}22 \cdot 10^{-6}$ см·с$^{-1}$), на підставі цих даних амізон віднесено до 3 класу БСК.

10. Здійснено методом рентгеноструктурного аналізу порівняльний аналіз розроблених ТЛФ на основі АФІ, для яких властиве явище поліморфізму: бісопрололу фумарату, торсеміду, валацикловіру гідрохлориду з референтними препаратами. В результаті проведених досліджень встановлено, що досліджені зразки ЛР та готові ЛЗ мають кристалічну форму. Підтверджено однаковий фазовий склад розроблених препаратів Торсид, Бісопрол та Валавір та оригінальних ЛЗ Трифас, Конкор та Вальтрекс відповідно, що дає підставу прогнозувати схожу біодоступність та фармакологічну активність цих препаратів між собою.

11. З метою підтвердження біоеквівалентності розроблених препаратів за процедурою біовейвер для ЛЗ із АФІ 1 класу торсемід та бісопрололу фумарат проведено порівняння їх профілів розчинення з референтними препаратами: Трифас для таблеток Торсид та таблеток Конкор для таблеток Бісопрол, що дозволило зробити висновок про їх ефективність та біодоступність на основі досліджень *in vitro*. Для ТЛФ з АФІ 3 класу валацикловіру гідрохлорид на прикладі препарату Валавір 500 мг, таблетки в/о проведено порівняння профілів розчинення *in vitro* (pH 1,2 – $f_2 = 54{,}8$; pH 4,5 – $f_2 = 57{,}2$) з препаратом Вальтрекс, що дало можливість зробити висновок про біодоступність та підтвердити біоеквівалентність в дослідженнях *in vivo* на здорових добровольцях (C_{max} – 2566,31 і 2388,36 мг/мл; AUC_{0-t} – 8033,46 і 8635,82 мг·год/мл). Для ТЛФ Езонекса 40 мг, таблетки в/о з АФІ 2 класу езомепразолу магнію тригідратом підтверджено біоеквівалентність *in vitro* (pH 7,5 – $f_2 = 58{,}6$) в порівнянні з оригінальним препаратом Нексіум 40 мг, таблетки в/о. Для вдосконалених складів та технології препаратів діючого виробництва Амізон 0,25 г, таблетки в/о з ЛР 3 класу (pH 1,2 – $f_2 = 58{,}1$; pH 4,5 – $f_2 = 69{,}6$; pH 6,8 – $f_2 = 72{,}5$) та Антраль 0,2 г, таблетки в/о з АФІ 4/2 класу (pH 7,5– $f_2 = 51{,}7$; pH 8,0 – $f_2 = 72{,}2$; в середовищі FaSSIFblank з лаурилсульфобетаїном з pH 7,5 як у верхньому відділі кишкового тракту – $f_2 = 79{,}1$), що підтверджує подібність профілів вивільнення *in vitro* в порівнянні з препаратами попереднього складу.

12. Для досліджуваних препаратів вивчено вплив ДР на основні показники якості модельних сумішей та ТЛФ за допомогою математичного планування експерименту. Встановлено взаємозв’язок між вивченими фармацевтичними факторами та фармако-технологічними показниками досліджуваних ТЛФ. Проведено наукове обґрунтування методик контролю якості, проведено валідацію методик і дослідження стабільності досліджених

ТЛФ при двох/трьох температурних режимах: довгострокові випробування – температура (25±2) ºС, відносна вологість (60±5) %; проміжні випробування – температура (30±2) ºС відносна вологість (65±5) % та прискорені випробування (40±2) ºС, відносна вологість (75±5) %. Представлено екстраполяцію даних вивчення стабільності з метою прогнозу подовження терміну придатності та підтверджено ці дані в режимі реального часу, що дало можливість встановити термін придатності 2 роки, а для 5 -ти препаратів подовжити до 3-х років.

13. Новизна проведених досліджень підтверджена 3 патентами України на винахід (№ 87771; № 90325; № 95549. За результатами проведених досліджень розроблені препарати зареєстровані та внесені до Державного реєстру ЛЗ України: Торсид 10 мг (РП № UA/9173/01/02); Бісопрол 10 мг (РП № UA/3214/01/02); Амізон 0,25, таблетки в/о (РП № UA/6493/01/01); Антраль 0,2 г таблетки в/о (РП № UA/6893/01/01); Валавір 500 мг, таблетки, в/о (РП № UA/5386/01/01); Езонекса 40 мг, таблетки в/о (РП № UA/8279/01/02); Барбовал, тверді капсули (РП № UA/1196/02/01).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у фахових виданнях

1. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повід. 1. Фізичні та технологічні властивості лікарських і допоміжних речовин та їх вплив на вибір схеми виробництва таблеток / М. М. Васенда, Н. М. Белей, М. Б. Демчук, О. В. Тригубчак, М. Б. Чубка, С. М. Гуреєва, О. А. Мельник, В.Я. Шалата, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 4 (12). – С.77–80. *(Особистий внесок: проведено літературний пошук джерел, які включають вивчення технологічних властивостей лікарських і ДР).*

2. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повід. 5. Характеристика процесів подрібнення, просіювання та змішування як технологічних стадій у виробництві таблеток / В. П. Марценюк, Н. М. Белей, С. М. Гуреєва, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 1 (17). – С. 82–89. *(Особистий внесок: проведено літературний огляд стадії змішування в процесі виробництва таблеток).*

3. Розробка та валідація методики дослідження профілів розчинення таблеток валацикловіру гідрохлориду / С. М. Гуреєва, Ю. А. Кондратова, А. В. Заїдзе, О. М. Яковенко, А.М. Стельмах // Фармацевтичний часопис. – 2011.– № 4 (20). – С. 68–72. *(Особистий внесок: розробка складу таблеток, напрацювання зразків, планування експерименту, аналіз та узагальнення результатів експерименту, написання статті).*

4. Гуреєва С. М. Використання методів математичного планування для підбору оптимальної композиції полімерної оболонки таблеток «Антраль» / С. М. Гуреєва // Фармацевтичний журнал. – 2012. – № 2. – С. 69–72.

5. Гуреєва С. М. Розробка оптимального складу та біофармацевтичні дослідження твердої лікарської форми – таблеток «Торсид» / С. М. Гуреєва // Український журнал лабораторної та клінічної медицини. – 2012. – Т.7. – № 2. – С. 57– 59.

6. Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М. Б. Чубка, Л. В. Вронська, Н. О. Зарівна, Т. А. Грошовий., С. М. Гуреєва // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 2 (22). – С. 165–168. *(Особистий внесок: проведено підбір та опрацювання літературних джерел щодо процесів створення та виробництва капсул).*

7. Гуреєва С. М. Технологічні та біофармацевтичні аспекти розроблення складу капсул «Барбовал» / С. М. Гуреєва // Фармацевтичний журнал. – 2012. – № 5. – С. 38–43.

8. Гуреєва С. М. Місце та роль біофармацевтичної класифікаційної системи і використання її як інструменту при створенні біоеквівалентних твердих лікарських форм / С. М. Гуреєва // Український журнал лабораторної та клінічної медицини. – 2012. – Т.7. – № 3. – С. 6–10.

9. Гуреєва С. М. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повід. 1. Дослідження асортименту лікарських форм та допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток (без оболонки) / С. М. Гуреєва, О. І. Лукашів, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 4 (24). – С. 178–183. *(Особистий внесок: опрацьовано літературні джерела щодо асортименту лікарських засобів та видів таблеток, узагальнено літературні дані щодо асортименту наповнювачів, розпушувачів, змащувальних та ковзних речовин).*

10. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблеткованих лікарських препаратів. Повід. 12. Характеристика матеріалів для нанесення кишковорозчинного покриття на таблетовані лікарські форми / М. Б. Демчук, С. М. Гуреєва, В. П. Марценюк, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 4 (28). – С. 131–136. *(Особистий внесок: узагальнено літературні джерела щодо плівкоутворювачів для кишковорозчинного покриття на таблетовані лікарські форми).*

11. Гуреєва С. М. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повід. 2. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток-ядер з оболонкою / С. М. Гуреєва, М. Б. Демчук, Т. А Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 1 (25). – С. 63–68. *(Особистий внесок: проведено літературний пошук та дослідження асортименту допоміжних речовин, що використовуються у виробництві таблеток-ядер з оболонкою, узагальнено результати досліджень).*

12. Гуреєва С. М. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повід. 3. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються у виробництві таблеток, вкритих оболонкою / С. М. Гуреєва, М. Б. Демчук, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 2 (26). – С. 34–40.

(Особистий внесок: проведено літературний пошук та дослідження асортименту допоміжних речовин, що використовуються у виробництві таблеток, вкритих оболонкою, узагальнено результати досліджень).

13. Гуреєва С. М. Дослідження фармако-технологічних і біофармацевтичних показників якості таблеток амізону / С. М. Гуреєва // Фармаком. – 2013. – № 2. – С. 20–24.

14. Гуреева С. Н. Фармако-технологические и биофармацевтические аспекты нанесения покрытий на твердые лекарственные формы / С. Н. Гуреева // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина и фармация. – Белгород, 2013. – Вып. 22. – № 11 (154). – С. 253–257.

15. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. Повід. 4. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у виробництві спеціальних таблеток / О. І. Лукашів, М. Б. Демчук, С. М. Гуреєва, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 3 (27). – С. 50–54. *(Особистий внесок: проведено літературний пошук та дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у виробництві спеціальних таблеток, узагальнено результати досліджень).*

16. Гуреєва С. М. Вибір допоміжних речовин з метою розроблення складу таблеток з езомепразолом / С. М. Гуреєва // Фармацевтичний журнал. – 2013. – № 3. – С. 62–66.

17. Демчук М. Б. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повід. 11. Характеристика матеріалів для нанесення захисного водорозчинного покриття на таблетовані лікарські форми / М. Б. Демчук, С. М. Гуреєва, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 3 (27) – С. 98–103. *(Особистий внесок: проведено літературний пошук та дослідження асортименту допоміжних речовин, які виконують захисну функцію в складі водорозчинної оболонки, узагальнено результати досліджень).*

18. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблеткованих лікарських препаратів. Повід. 13. Характеристика методів та обладнання для покриття таблеток оболонкою / М. Б. Демчук, С. М. Гуреєва, В. П. Марценюк, Т.А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2014. – № 1 (29). – С. 143–149. *(Особистий внесок: проведено літературний пошук, узагальнено дані літератури щодо характеристики методів та обладнання для покриття таблеток оболонкою, узагальнено результати досліджень).*

19. Гуреева С. Н. Фармацевтическая разработка и внедрение в промышленное производство инновационных твердых лекарственных форм / С. Н. Гуреева // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина и фармация. – Белгород, 2014. – Вып. 28. – № 24 (195). – С. 177–179.

20. Gureeva S. M. Bioavailability research of solid medicinal forms by the example of Bisoprolol fumarate tablets in relation to the biopharmaceutical classification system / S. M. Gureeva // News of Pharmacy. – 2014. – № 2 (78). – P. 10–14.

21. Гуреєва С. М. Дослідження впливу фармацевтичних факторів на процес створення таблеток з діючою речовиною І класу БСК на прикладі Бісопрололу фумарату / С. М. Гуреєва // Фармацевтичний журнал. – 2015. – № 2. – С. 15–20.

22. Гуреева С. Н. Экспериментальные исследования количественных фармацевтических факторов для оптимизации состава таблеток Торсид / С. Н. Гуреева // Вестник фармации, Витебск. – 2015. – № 4 (70). – С. 39–43.

23. The biopharmaceutical studies of Valavir film-coated tablets, 0,5 g / Gureyeva S. M., Goy A. M., Kondratova Ju. A., Oksamytna O. H. // News of Pharmacy. – 2015. – № 4 (84). – P. 37–40. *(Особистий внесок: підготовка зразків препарату для досліджень in vitro та вивчення біоеквівалентності in vivo, аналіз та узагальнення результатів експерименту, підготовка статті).*

24. Гуреєва С. М. Використання рентгенівської дифракції для дослідження поліморфізму субстанції Торасемід / С. М. Гуреєва, І. В. Завалько // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2015. – № 2 (40). – С. 9–13. *(Особистий внесок: планування експерименту, підготовка зразків для експерименту, аналіз та узагальнення отриманих результатів експерименту).*

25. Гуреєва С. М. Розробка складу та технології таблеток Валацикловіру гідрохлориду / С. М. Гуреєва // Фармацевтичний часопис. – 2015. – № 2 (34). – С. 26–32.

26. Гуреєва С. М. Вибір допоміжних речовин з метою розробки складу таблеток з амізоном / С. М. Гуреєва // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – Львів. – 2015. – № 1–2 (26–27). – С. 32–38.

27. Гуреєва С. М. Застосування біофармацевтичної системи класифікації у розробці нових лікарських препаратів / С. М. Гуреєва, О. С. Альбедхані, Т. А. Грошовий // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики.– 2015. – № 3 (19). – С. 38–43. *(Особистий внесок: проведено збір та аналіз літературних джерел щодо використання біофармацевтичної системи класифікації у розробці нових лікарських препаратів, узагальнено літературні дані).*

28. Гуреєва С. М. Вибір допоміжних речовин з метою вдосконалення складу та технології таблеток Антралю, вкритих оболонкою / С. М. Гуреєва // Фармаком. – 2015. – № 2. – С. 20–26.

29. Гуреєва С. М. Вплив питомого тиску пресування на фармако-технологічні показники якості таблеток Антралю / С. М. Гуреєва // Фармацевтичний журнал. – 2015. – № 4. – С. 24–29.

30. Гуреева С. Н. Исследование полиморфизма субстанции бисопролола фумарата методом рентгеновской дифракции / С. Н. Гуреева // Фармация Казахстана. – 2015. – № 7 (170). – С. 28–31.

31. Гуреева С. Н. Разработка оптимального состава и технологии таблеток с бисопролола фумаратом [Электронный ресурс] / С. Н. Гуреева // Медицина и образование Сибири. – 2015. – № 4. – Режим доступа к журн. : http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1873. – Название с экрана.

32. Демчук М. Б. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повід. 19. Сучасний стан розробки та дослідження мультипартикулярних пелетних систем / М. Б. Демчук, С. М. Гуреєва, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2015. – № 3 (35). – С. 93–99. *(Особистий внесок: опрацьовано літературні джерела стосовно розробки мульти-партикулярних систем у вигляді пелет, узагальнено результати досліджень).*

33. Гуреєва С. М. Вивчення стабільності лікарського засобу Антраль, таблетки, вкриті оболонкою / С. М. Гуреєва, Ю. А. Кондратова // Фармацевтичний журнал. – 2016. – № 2. – С. 70–76. *(Особистий внесок: планування експерименту напрацювання зразків для вивчення стабільності, узагальнення отриманих експериментальних даних, підготовка статті).*

Монографії

34. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І., Вронська Л. В., Гуреєва С. М.; за ред. Т. А. Грошового.– Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2008. – 368 с. *(Особистий внесок: обґрунтовано застосування дисперсійних та регресійних методів планування експерименту для розробки складу та технології твердих лікарських форм на прикладі трьох лікарських засобів).*

Патенти (на винахід)

35. Пат. 87771 Україна, МПК A61K 9/20, A61K 31/522 (2009.01), A61K 47/04 (2009.01), A61P31/12 (2009.01). Лікувальний засіб у формі таблетки на основі валацикловіру гідрохлориду моногідрату / Ф. І. Жебровська, Г. В. Костюк, В. В. Літка, С. М. Гуреєва // Заявник і патентовласник Відкрите акціонерне товариство «Фармак» - № 87771; заявл. 25.01.2008; опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15. *(Особистий внесок: здійснення патентного пошуку, обробка первинної інформації, розробка фармацевтичної композиції, систематизація отриманих результатів, формулювання винаходу, участь у підготовці матеріалів для оформлення патентної заявки).*

36. Пат. 90325 Україна, МПК (2009) C07D 473/00, A61K 31/52 (2006.01) Спосіб отримання валацикловіру гідрохлориду / Ф. І. Жебровська, Г. В. Костюк, В. В. Літка, С. М. Гуреєва // Заявник і патентовласник Відкрите акціонерне товариство «Фармак» - № 90325; заявл. 06.02.2008; опубл. 26.04.2010, Бюл. № 8. *(Особистий внесок: здійснення патентного пошуку, обробка первинної інформації, опис способу отримання похідних ацикловіру, які мають противірусну активність, систематизація отриманих результатів, формулювання винаходу, участь у підготовці матеріалів для оформлення патентної заявки).*

37. Пат. 95549 Україна, МПК C 2 A61K 31/515(2006.01), A61K 31/21(2006.01), A61K 31/724 (2006.01), A61P 25/20 (2006.01) Капсульований лікувальний засіб седативної спазмолітичної дії та спосіб його виготовлення / Ф. І. Жебровська, Г. В. Костюк, О. Р. Сяркевич, С. М. Гуреєва // Заявник і патентовласник Відкрите акціонерне товариство «Фармак» - № 95549; заявл.

01.03.2010; опубл. 10.08.2011, Бюл. № 15. *(Особистий внесок: здійснення патентного пошуку, обробка первинної інформації, розробка фармацевтичної композиції, систематизація отриманих результатів, формулювання винаходу, участь у підготовці матеріалів для оформлення патентної заявки).*

Патенти на корисну модель

38. Деклараційний патент на корисну модель № 33960 Україна, МПК A61K 9/20 (2006.01), A61K 47/02 (2006.01) Лікувальний засіб у формі таблетки на основі валацикловіру гідрохлориду моногідрату / Ф. І. Жебровська, Г. В. Костюк, В. В. Літка, С. М. Гуреєва // Заявник і патентовласник Відкрите акціонерне товариство «Фармак» - № 33960; заявл. 25.01.2008; опубл. 25.07.2008, Бюл. № 14. *(Особистий внесок: здійснення патентного пошуку, обробка первинної інформації, розробка фармацевтичної композиції, систематизація отриманих результатів, формулювання винаходу, участь у підготовці матеріалів для оформлення патентної заявки).*

39. Деклараційний патент на корисну модель № 33989 Україна, МПК (2006) C07D 473/00, A61K 31/52 (2006.01) Спосіб отримання валацикловіру гідрохлориду / Ф. І. Жебровська, Г. В. Костюк, В. В. Літка, С. М. Гуреєва // Заявник і патентовласник Відкрите акціонерне товариство «Фармак» - № 33989; заявл. 06.02.2008; опубл. 25.07.2008, Бюл. № 14. *(Особистий внесок: здійснення патентного пошуку, обробка первинної інформації, опис способу отримання похідних ацикловіру, які мають противірусну активність, систематизація отриманих результатів, формулювання винаходу, участь у підготовці матеріалів для оформлення патентної заявки).*

40. Деклараційний патент на корисну модель № 65450 Україна, МПК A61K 9/20 (2006.01), A 61K 31/122 (2006.01), A 61K 33/06 (2006.01), A 61P 1/16 (2006.01) Тверда лікарська форма, яка має гепатопротекторну дію / Ф. І. Жебровська, Г. В. Костюк, С. М. Гуреєва // Заявник і патентовласник Відкрите акціонерне товариство «Фармак» - № 65450; заявл. 21.04.2011, опубл. 12.12.2011, Бюл. № 23. *(Особистий внесок: здійснення патентного пошуку, обробка первинної інформації, розробка фармацевтичної композиції, систематизація отриманих результатів, формулювання винаходу, участь у підготовці матеріалів для оформлення патентної заявки).*

41. Деклараційний патент на корисну модель № 71711 Україна, МПК A61K 31/44 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01) Тверда лікарська форма для лікування шлунково-кишкових порушень / Ф. І. Жебровська, Г. В. Костюк, С. М. Гуреєва // Заявник і патентовласник Відкрите акціонерне товариство «Фармак» - № 71711; заявл. 30.12.2011; опубл. 25.07.2012, Бюл. № 14. *(Особистий внесок: здійснення патентного пошуку, обробка первинної інформації, розробка фармацевтичної композиції, систематизація отриманих результатів, формулювання винаходу, участь у підготовці матеріалів для оформлення патентної заявки).*

Статті в інших наукових виданнях

42. Дем'янчук Т. В. Створення наповнювача для отримання таблеток методом прямого пресування / Т. В. Дем'янчук, Т. А. Грошовий, С. М. Гуреєва // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Збірник наукових статей. – Запоріжжя: ЗДМУ, 1997. – Вип. 1. – С. 95–98.

43. Гуреєва С. М. Актуальні питання удосконалення професійної підготовки інженерів-технологів промислової фармації / С. М. Гуреєва // Матеріали навчально-методичної конференції «Підготовка спеціалістів фармації у вищих навчальних закладах: здобутки та перспективи майбутнього». – Луганськ, 2011. – № 4.- С. 34–39.

44. Гуреева С. Н. Биофармацевтические аспекты разработки твердых лекарственных форм: аналитический обзор / С. Н. Гуреева//Сборник научных трудов четырнадцатой международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования, разработка и применение высоких технологий в промышленности и экономике», 2–6 декабря 2012 г., Санкт-Петербург, 2012.– Вып. 14, Т. 2. – С. 189–194. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://physiomedi.com/. – Название с экрана.

45. Гуреева С. Н. Изучение вида вспомогательных веществ для разработки состава и технологи таблеток Торасемида / С.Н. Гуреева // Modern Science–Moderní věda. – Praha. –Česká Republika, Nemoros. – 2015. – № 3. – С. 122–127.

Тези та матеріали конференцій

46. Гуреева С. Н. Выбор вспомогательных веществ при создании фармацевтически эквивалентных и безопасных таблетированных лекарственных форм / С. Н. Гуреева // Материалы первой научно-практ. конф. «Безопасность лекарств: от разработки до медицинского применения», г. Киев, 31 мая -1 июня 2007 г. – К.: Морион, 2007. – С. 32–33.

47. Гуреєва С. М. Фармацевтичні фактори, що впливають на ефективність та біодоступність лікарських препаратів / С. М. Гуреєва, І. В. Завалько // Фармація України. Погляд у майбутнє: тези VII Національного з`їзду фармацевтів України. – Т. 1. – Х.: НФаУ, 2010. – С. 466–467.

48. Гуреєва С. М. Біофармацевтичні та фармакокінетичні аспекти створення твердих лікарських форм / С. М. Гуреєва // Матеріали V наук.-практ. конф. з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів», м. Тернопіль, 27–28 верес. 20013 р. – Тернопіль: Укрмедкнига 2013. – С. 99–101.

49. Гой А. М. Перспективи фармацевтичної розробки лікарських форм Торасеміду [Електронний ресурс] / А. М. Гой, С. М. Гуреєва, Г. Л. Воскобойнікова // Матеріали ІІ Міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії», м. Харків, 12 – 13 лист. 2015 р. – Х.: НФаУ, 2015. – С.80–82. - Режим доступу: nuph.edu.ua/nauka/naukovo-praktichni-zaxodi-nfau-v-2015-r/ - Назва з екрану.

У цілому за результатами проведених досліджень опубліковано 13 тез доповідей.

АНОТАЦІЯ

Гуреєва С. М. Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології твердих лікарських форм з урахуванням біофармацевтичної системи класифікації активних фармацевтичних інгредієнтів. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, 2016.

Робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню науково-методичного підходу до створення твердих лікарських форм з активними фармацевтичними інгредієнтами різних класів з урахуванням принципів біофармацевтичної системи класифікації.

Проведено комплекс досліджень з вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей діючих речовин – торсемід, бісопрололу фумарат, амізон, антраль, валацикловіру гідрохлорид, езомепразолу магнію тригідрат, фенобарбітал, етиловий ефір α-бромізовалеріанової кислоти, розчин ментолу в ментиловому ефірі ізовалеріанової кислоти.

На основі даних субстанцій розроблено склад і технологію твердих лікарських форм, за допомогою математичного планування експерименту вивчено вплив допоміжних речовин і технологічних параметрів на показники якості лікарських засобів. Проведено дослідження поліморфних модифікацій лікарських речовин у твердих лікарських формах, обґрунтовано результати експерименту з визначення розчинності та проникності субстанції амізон.

Проведено підтвердження біодоступності розроблених препаратів у вигляді порівняльних біофармацевтичних досліджень *in vitro* з референтними препаратами та біоеквівалентності *in vivo* для таблеток валацикловіру гідрохлориду.

Досліджено властивості розроблених препаратів, запропоновано валідовані методики контролю якості. Проведено наукове обґрунтування процесу вивчення стабільності та визначено терміни придатності препаратів. Опрацьовано і затверджено нормативно-технічну документацію для виробництва та контролю якості. Розроблені препарати впроваджено у промислове виробництво ПАТ «Фармак».

Ключові слова: активні фармацевтичні інгредієнти (торсемід, бісопролол, амізон, антраль, валацикловір, езомепразол, барбовал), фармацевтична розробка, технологія, таблетки вкриті оболонкою, тверді капсули, розчинність, проникність.

АННОТАЦИЯ

Гуреева С. Н. Теоретическое и экспериментальное обоснование технологии твердых лекарственных форм с учетом биофармацевтической системы классификации активних фармацевтических ингредиентов. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация

фармацевтического дела и судебная фармация. – Львовский национальный медицинский университет имени Данилы Галицкого, Львов, 2016.

Работа посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию научно-методического подхода к созданию твердых лекарственных форм с активными фармацевтическими ингредиентами разных классов с учетом принципов биофармацевтичной системы классификации.

Проведен комплекс исследований по изучению физико-химических и фармако-технологических свойств действующих веществ – торсемид, бисопролола фумарат, амизон, антраль, валацикловира гидрохлорид, эзомепразола магния тригидрат, фенобарбитал, этиловый эфир α-бром-изовалериановой кислоты, раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты.

С использованием указанных субстанций разработан состав и технология твердых лекарственных форм, с помощью математического планирования эксперимента изучено влияние вспомогательных веществ и технологических параметров на показатели качества лекарственных средств. Проведены исследования полиморфных модификаций лекарственных веществ в твердых лекарственных формах, обоснованы результаты эксперимента по определению растворимости и проницаемости субстанции амизон.

Проведено подтверждение биодоступности разработанных препаратов в виде сравнительных биофармацевтических исследований *in vitro* с референтними препаратами и биоэквивалентности *in vivo* для таблеток валацикловира гидрохлорида.

Исследованы свойства разработанных препаратов, предложены валидированные методики контроля качества. Проведено научное обоснование процесса изучения стабильности и определены сроки годности препаратов. Разработана и утверждена нормативно-техническая документация для производства и контроля качества. Разработанные препараты внедрены в промышленное производство ОАО «Фармак».

Ключевые слова: активные фармацевтические ингредиенты (торсемид, бисопролол, амизон, антраль, валацикловир, езомепразол, барбовал), фармацевтическая разработка, технология, таблетки покрытые оболочкой, твердые капсулы, растворимость, проницаемость.

SUMMARY

Gureyeva S. M. The theoretical and experimental substantiationof technology of solid dosage forms based on Biopharmaceutics Classification System of Active Pharmaceutical Ingredients. – The manuscript.

A thesis for a degree of Doctor of Pharmacy in speciality 15.00.01 – Technology of Drugs, Organization of Pharmacy and Forensic Pharmacy. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2016.

The work is devoted to theoretical and experimental substantiation of scientific and methodical approach to the creation of solid dosage forms with the principles of biofarmaceutical classification system of active pharmaceutical ingredients.

Marketing research of a range of available dosage forms on the market of Ukraine was carried out. It was established that tablets are the most common among other dosage forms.

Algorithm of development, research and regulation in Ukraine's market of medicines, developed based on biopharmaceutical classification system of active pharmaceutical ingredients of different classes was proposed. Powered flowchart process of theoretical and experimental complex research by studying pharmaco-technological properties of active substances: solubility, permeability, polymorphism, etc., pharmaceutical development of solid dosage forms, their biopharmaceutical research: comparative kinetics of release *in vitro* and *in vivo* bioequivalence during the development and registration process.

A range of studies on physico-chemical and pharmaco-technological properties of active substances – torsemid, bisoprolol fumarate, amizon, antral, valacyclovir hydrochloride, esomeprazole magnesium trihydrate, phenobarbital, ethyl α-bromizovalerianic acid solution of menthol in mentyl ether of isovaleric acid, which was the basis for the development of technology and solid dosage forms, took place.

On the basis of above substances it was developed the composition and technology of solid dosage forms as tablets, coated tablets and hard capsules.

It was grounded technological aspects of solid dosage forms according to the BCS:

- composition and technology of solid dosage forms with active substances of 1st class due to BCS, as an example – Bisoprol 10 mg tablets; Torsyd 10 mg tablets and Barboval, hard capsules;
- development of tablets, based on pellets with active substance of 2nd class BCS – esomeprazole magnesium trihydrate, for example, Ezonexa 40 mg coated tablets;
- composition and technology of solid dosage forms with active substances of 3rd class due to BCS – valacyclovir hydrochloride, as Valavir 0,5 g coated tablets and improvement of composition and technology of Amizon 0,25 g coated tablets;
- improvement of composition and technology of solid dosage form with substance of 4/2 Class, using as an example Antral 0,2 g coated tablets.

Using mathematical planning experiment, the influence of the type and quantity of excipients on pharmaco-technological properties of developed dosage forms, been learned and technological parameters of the process were selected. The influence of compaction pressure on the main quality indexes of tablets, been studied. It was identified critical parameters of the process during the selection of the optimal mode of film-coating process on tablets: Amizon, Antral and Esomeprazole magnesium trihydrate (time of mixing of coating system; temperature of incoming air, temperature of the product; atomizing air pressure; spray rate of film-forming system; time of drying of tablets after coating process, tablet's temperature before unloading).

For the first time it was shown how polymorphic modifications in solid dosage forms were related to bioequivalence of finished dosage forms in relation to the

reference drugs. An X-ray crystal structure analysis and comparison took place; the influence of polymorphism of active substances in solid dosage forms: bisoprolol fumarate, torsemid, valacyclovir hydrochloride on quality and bioavailability of solid dosage forms with these active ingredients have been learned. A comparative study of API polymorphs in developed medicines and reference products was carried out.

To determine the class of BCS the solubility and permeability of amizon substance were studied. It was proved that amizon belongs to 3rd class of compounds.

In order to confirm the bioequivalence of developed drugs by the biowaiver procedure for drugs with active ingredients of 1st class: torsemid and bisoprolol fumarate it was compared the dissolution profiles with reference products, which led to the conclusion on their efficacy and bioavailability studies based on *in vitro* researches.

For the API of 3rd class - valacyclovir hydrochloride and the drug it was compared the dissolution profiles with reference products, making it possible to conclude bioavailability *in vitro* and confirm *in vivo* bioequivalence in studies on healthy volunteers.

Based on *in vitro* studies of the kinetics for advanced current production drugs: Amizon and Antral it was confirmed the resemblance of release with current production drugs. A drug in tablet form, based on esomeprazole magnesium trihydrate was studied *in vitro* and compared to the reference product and confirmed bioavailability.

A confirmation bioavailability of developed drugs as a result of comparative biopharmaceutical studies *in vitro*, *in vivo* bioequivalence for the drug substance of 3rd class by BCS – valacyclovir hydrochloride. It was presented kinetic curves *in vitro* and pharmacokinetic curves *in vivo* of comparative studies of developed and reference drugs.

Properties of developed drugs were learned, validated methods of quality control were offered. The scientific substantiation of stability study took place, shelf life and storage conditions of medicines been defined.

It was processed and approved normative and technical documentation for production and quality control of drugs.

The novelty of the research is protected by three invention patents of Ukraine and 4 utility model patents.

A technology of production of tablets: Torsyd, Bisoprol, Amizon, Antral, Valavir, Ezonexa and hard capsules Barboval were tested and put into industrial production of JSC Farmak.

Keywords: active pharmaceutical ingredients **(**torsemide, bisoprolol, Amizon, Antral, valacyclovir, esomeprazole, barboval), pharmaceutical development, technology, film-coated tablets, hard capsules, solubility, permeability.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активні фармацевтичні інгредієнти
БСК – Біофармацевтична Система Класифікації
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров`я
ГЛЗ – готовий лікарський засіб
ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза
ДР – допоміжна речовина
ЛЗ – лікарський засіб
ЛР – лікарська речовина
ЛФ – лікарська форма
МКО – магнію карбонат основний
МКЦ – мікрокристалічна целюлоза
МОЗ України – Міністерство охорони здоров`я України
НАМН України – Національна академія медичних наук України
ПВП – полівінілпірролідон
ПВС – полівініловий спирт
ПЕГ – поліетиленгліколь
РП – реєстраційне посвідчення
ТЛФ – тверда лікарська форма
Caco-2 – клітинна лінія карциноми кишечника людини для дослідження проникності
ЕМА – Європейське медичне агентство
FDA – Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США
WHO – Всесвітня організація охорони здоров`я

Підписано до друку: 16.09.16 р. Формат 60х90/16.
Гарнітура Times New Roman. Папір офсетний.
Умов. друк. арк. 1,9 Тираж 100 прим.
ЛНМУ ім. Данила Галицького
вул. Пекарська, 69 м. Львів 79010