МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЩИКОВСЬКИЙ ОЛЕКСАНДР ЕДУАРДОВИЧ

УДК 615.453.6 : 615.216 : 615.225.2 : 615.31

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ У ВИГЛЯДІ ТАБЛЕТОК З ВАЖКОРОЗЧИННИХ СУБСТАНЦІЙ РИЛУЗОЛ ТА НІМОДИПІН

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному фармацевтичному університеті Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий керівник: докторка фармацевтичних наук, професорка
КРУТСЬКИХ ТЕТЯНА ВАСИЛІВНА,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
професорка кафедри управління, економіки та забезпечення якості у фармації.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
КРАСНОПОЛЬСЬКИЙ ЮРІЙ МИХАЙЛОВИЧ,
Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут»,
професор кафедри біотехнології, біофізики та аналітичної хімії;

кандидатка фармацевтичних наук,
ст. наук. співробітниця
СІДЕНКО ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА,
Акціонерне товариство «БІОЛІК», м. Харків,
начальниця сектора технологічних досліджень відділу фармацевтичної розробки.

Захист відбудеться « 14 » травня 2021 року о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «_____» квітня 2021 р.

В.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради
докторка фармацевтичних наук, професорка Л. І. Шульга

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Для твердих пероральних лікарських форм (ЛФ) важливими біофармацевтичними властивостями, що чинять вплив на досягнення лікарськими субстанціями системного кровообігу, є розчинність та проникність. Молекули лікарської речовини повинні мати достатню розчинність для досягнення високої концентрації лікарської субстанції у фізіологічному середовищі шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Разом з тим висока проникність діючої речовини крізь біологічні мембрани клітин ШКТ у системний кровообіг людини досягається саме за рахунок ліпофільних властивостей лікарських субстанцій. Тому впевнено можна стверджувати, що біодоступність пероральних лікарських препаратів (ЛП), які містять у своєму складі важкорозчинні діючі речовини, передусім, найбільше залежить від розчинності діючої речовини у фізіологічному середовищі ШКТ, а вже потім від її проникності крізь біологічні мембрани. Для твердих пероральних препаратів біодоступність лікарських речовин, що мають розчинність у воді нижче 0,1 мг/мл, є обмеженою, тому що швидкість їх всмоктування регулюється швидкістю вивільнення важкорозчинної лікарської речовини з твердої ЛФ.

Отже, під час фармацевтичної розробки твердих ЛФ необхідно проводити науковий пошук оптимального складу і технології шляхом оцінки розчинності та *in vitro* кінетики вивільнення важкорозчинних субстанцій із таблеток у середовищах, наближених до фізіологічних.

Важливе значення у розробці твердих ЛП із важкорозчинних субстанцій має біофармацевтична система класифікації (БСК), яка базується на розчинності та проникності лікарських субстанцій та використовується для передбачення ймовірності досягнення успіху на ранніх стадіях фармацевтичних досліджень, прогнозування змін, які можуть відбутися з біодоступністю препарату, та оптимізації фармакокінетичних параметрів шляхом *in vitro – in vivo* кореляції. Оцінюючи підходи БСК до розробки твердих ЛП, можна стверджувати, що важливість розробки складу і технології лікарських засобів (ЛЗ) із важкорозчинних лікарських субстанцій зводиться до пошуку ефективних технологічних методів виробництва, які зможуть забезпечити покращання розчинності та проникності для таких лікарських речовин.

На сьогоднішній день розробка складу і технології твердих ЛФ із важкорозчинних субстанцій є важливим та актуальним питанням для вітчизняної фармації. Упровадження у вітчизняне промислове виробництво ЛП, які містять важкорозчинні діючі речовини, значно збільшить кількість терапевтично ефективних, життєво необхідних та економічно доступних ЛЗ для пацієнтів.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації НДР – 0114U000945). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради НФаУ (протокол № 3 від 28.10.2010 р).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є розробка складу і технології твердих ЛФ у вигляді таблеток із важкорозчинними субстанціями рилузол та німодипін, що будуть біоеквівалентними до оригінальних ЛП, та упровадження цих тех-

нологій в умови вітчизняного промислового виробництва, а препаратів у медичну практику.

Для досягнення мети досліджень були поставлені такі завдання:

- провести аналіз даних наукової літератури щодо існуючих сучасних принципів та підходів створення твердих ЛП із важкорозчинними лікарськими субстанціями;
- вивчити фізико-хімічні, фармакотехнологічні та біофармацевтичні властивості важкорозчинних субстанцій рилузол та німодипін;
- дослідити вплив допоміжних речовин і технологічних методів виробництва на фармакотехнологічні та біофармацевтичні властивості твердої ЛФ;
- провести комплекс досліджень з метою вибору та обґрунтування оптимального складу і технології для твердих ЛП із важкорозчинних субстанцій рилузол та німодипін, розробити технологічну документацію;
- провести комплекс досліджень із розробки методів контролю якості для твердих ЛП із важкорозчинних субстанцій рилузол та німодипін, розробити аналітичну документацію;
- вивчити стабільність у процесі зберігання таблеток із субстанцією рилузол і таблеток із субстанцією німодипін;
- вивчити та порівняти біофармацевтичні властивості розроблених та оригінальних твердих ЛП, довести їх подібність.

Об'єкт дослідження: лікарські субстанції рилузол та німодипін, модельні зразки таблеток із рилузолом та німодипіном.

Предмет дослідження: склад і технологія виробництва таблеток із важкорозчинними субстанціями рилузол та німодипін, *in vitro* кінетика вивільнення субстанцій із таблеток та вплив на них фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та допоміжних речовин, технологічних методів виробництва і параметрів технологічного процесу.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були використані такі фізико-хімічні, фармакотехнологічні та біофармацевтичні методи:

– метод оптичної мікроскопії для вивчення морфологічних характеристик частинок субстанції рилузол та німодипін;

– методи оцінки фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей субстанцій і таблеткових мас (плинність, насипна густина, здатність до пресування тощо);

– фармакотехнологічні методи для визначення показників якості таблеток-ядер і таблеток, вкритих плівковою оболонкою (тести «Розчинення», «Стираність», «Стійкість до роздавлювання», «Розпадання»);

– методи високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) та метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях для якісного та кількісного аналізу (ідентифікація, кількісний вміст АФІ, супровідні домішки, розчинення).

Обробку експериментальних даних проводили із застосуванням статистичних методів згідно з вимогами ДФУ.

Наукова новизна отриманих результатів. На прикладі модельних субстанцій рилузол та німодипін вивчено та систематизовано основні технологічні фактори,

що мають вплив на *in vitro* кінетику вивільнення важкорозчинних субстанцій 2 класу за біофармацевтичною системою класифікації із таблеток у біоподібних середовищах розчинення. Установлено залежність *in vitro* кінетики вивільнення АФІ з твердих ЛФ від фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей АФІ, допоміжних речовин, технологічних методів виробництва. Досліджено порівняльну *in vitro* кінетику розчинення субстанцій рилузол та німодипін з розроблених таблеток і таблеток оригінальних ЛП Рілутек та Німотоп, підтверджено біоеквівалентність розроблених таблеток Боризол оригінальному препарату Рілутек.

Запропоновано системний підхід до створення генеричних ЛЗ у формі таблеток із важкорозчинних субстанцій.

Наукову новизну отриманих результатів підтверджено патентом України на корисну модель 67556 МПК А61К 31/425 «Спосіб виготовлення таблетованої форми лікарського засобу на основі рилузолу» (2012 р.).

Практичне значення отриманих результатів. На підставі комплексних фізико-хімічних, фармакотехнологічних та біофармацевтичних досліджень науково обґрунтовано склад і технологію таблеток генеричних ЛП Боризол та Німодипін, які дозволені до медичного застосування в Україні й упроваджені у медичну практику, номер реєстраційного посвідчення UA/12163/01/01 та UA/1230/01/01 відповідно.

Розроблено технологічну та аналітичну нормативну документацію на виробництво ЛЗ; запропоновано умови зберігання, визначено терміни придатності. Технологія виготовлення препаратів із важкорозчинних субстанцій упроваджена у промислове виробництво на ПАТ НВЦ «Борщагівский ХФЗ», м. Київ (акт впровадження від 2012 р.).

Фрагменти наукових досліджень упроваджено в освітній процес закладів вищої освіти, а саме: кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 04.03.2020 р.); кафедри технології ліків, організації та економіки фармації ДЗ «Луганський державний медичний університет» (м. Рубіжне) (акт впровадження від 12.11.2020 р.); кафедри заводської технології ліків (акт впровадження від 16.01.2019 р.) та кафедри фармацевтичної хімії (акт впровадження від 12.03.2019 р.) Національного фармацевтичного університету; кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти (акт впровадження від 16.12.2020 р.); кафедри загальної фармації та безпеки ліків (акт впровадження від 15.01.2021 р.) та кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків (акт впровадження від 05.11.2019 р.) Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Наукові праці опубліковані у співавторстві з Т. В. Крутських, А. С. Шаламаєм, А. А. Чегринець, У. М. Датхаєвим, Л. В. Безпалько, В. І. Кобилінською та В. В. Яременком. Співавторами є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені дослідження, інформаційний пошук та редагування праць. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок. Постанова мети та завдань, обговорення результатів проведені разом з науковим керівником. Співавторами наукових праць захищені такі дисертації: Крутських Т. В. «Теоретичне та експериментальне

обґрунтування складу та технології лікарських засобів на основі субстанції «Альтабор»», Львів, 2016 р.; Чегринець А. А. «Фармакогностичне дослідження льонку звичайного (linaria vulgaris mill.) трави», Запоріжжя, 2017 р.; Датхаєв У. М. «Технологические аспекты создания мягких лекарственных форм на новых основах», Алмати, 2009 р.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації викладено та обговорено на VII та VIII Національних з'їздах фармацевтів України (Харків, 2010, 2016); II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2011); VII та VIII науково-практичних конференціях «Управління якістю в фармації» (Харків, 2013, 2014); I Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014); Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2016» (Запоріжжя, 2016); XXIII Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Topical issues of new drugs development» (Харків, 2016); VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2016); V науково-практичній конференції школи молодих науковців ПАТ «Фармак» (Київ, 2017).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових праць, а саме: 6 наукових статей (5 – у вітчизняних наукових фахових виданнях, 1 – у іноземному виданні), 10 тез доповідей, 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 227 сторінках машинопису, складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту дисертації становить 164 сторінки. Робота містить 66 таблиць і 52 рисунки. До списку використаних джерел внесено 186 найменувань (88 латиницею, 98 кирилицею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми досліджень, визначено мету, об'єкт і предмет досліджень, описано основні наукові результати, їх новизну, практичну цінність, відомості про упровадження, апробацію результатів роботи, а також структуру роботи.

У першому розділі **«Сучасний стан досліджень зі створення твердих лікарських препаратів із важкорозчинних субстанції»** проаналізовано та узагальнено дані наукової літератури щодо розповсюдження та привабливості з фінансового погляду виробництва генеричних ЛЗ. Показані тенденції та висвітлені досягнення зі створення твердих ЛП із важкорозчинних субстанцій, а також особливості фармацевтичної розробки залежно від того, до якого класу за БСК належить АФІ. Визначено, що біодоступність лікарських субстанцій безпосередньо залежить від розчинення діючої речовини з твердої ЛФ. Саме тому оцінка та контроль цього показника є обов'язковими для контролю якості та ефективності твердого ЛП під час розробки складу і технології, трансферу та промислового виробництва.

У другому розділі **«Об'єкти та методи досліджень»** наведено загальну методологію досліджень щодо розробки ЛП із важкорозчинних субстанцій. За результа-

тами досліджень асортименту ЛЗ ринку України встановлено, що жодне вітчизняне фармацевтичне підприємство не виготовляє ЛП на основі рилузолу та німодипіну. У розділі наведено характеристику АФІ та допоміжних речовин як об'єктів досліджень; сучасні фізичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біофармацевтичні методи аналізу та методики досліджень і умови їх проведення, що використовувались у фармацевтичній розробці таблеток.

У третьому розділі **«Вивчення фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей важкорозчинних субстанцій рилузол та німодипін»** наведено результати досліджень субстанцій, одержаних за технологіями, які були розроблені лабораторією хімічного синтезу ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

Субстанція рилузол належить до флюороалкоксивмісних похідних п'ятичленних гетероциклічних сполук, що знайшли широке застосування у виробництві ЛП, які діють на нервову систему. За своєю хімічною будовою молекула рилузолу містить два активних центри: трифторметокси групу та первинну аміногрупу, які можуть змінювати кислотно-основні властивості лікарської субстанції у водневих розчинах. Мікроскопія рилузолу показала, що форма його кристалів пластинчаста, а середній розмір частинок – близько 30 мкм.

Субстанція німодипін належить до похідних 1,4-дигідропіридинового ряду, які знайшли широке застосування у виробництві препаратів для лікування серцево-судинної системи. Виражених реакційних центрів молекула німодипіну не має. За результатами мікроскопії німодипіну можна зробити висновок, що форма його частинок – кристали циліндричної форми, а середній розмір частинок – приблизно 30 мкм.

Оцінку фармакотехнологічних властивостей субстанцій рилузол та німодипін проводили за показниками кута природного укосу та індексу Карра. Значення показника кута природного укосу для рилузолу становить 47,9 °, а для німодипіну — 41,9 °, цей показник характеризує обидві субстанції як порошки з поганою плинністю. Зі свого боку, значення індексу Карра для рилузолу та німодипіну становить 33, що характеризує плинність цих субстанцій як погану.

Вивчення змін фізико-хімічних властивостей зразка субстанції рилузол під впливом температури проводили за допомогою диференційно-сканувальної калориметрії (ДСК). Дослідження проводили в температурному інтервалі від 60 до 450 °С. Визначили, що рилузол стабільний за умови нагрівання до 124 °С (рис. 1).

Дослідження німодипіну проводили методом термічного аналізу ДСК від 50 до 200 °С. Установили, що субстанція стабільна за умови нагрівання до 110 °С (рис. 2).

Ліпофільність субстанцій визначали розрахунковим методом за допомогою критеріїв, які були розроблені американськими науковцями Едвардом Х. Кернсом та Лі Ді. Значення коефіцієнтів ліпофільності для рилузолу та німодипіну становить 2,83 та 3,41 відповідно. Можна стверджувати, що рилузол виявляє оптимальні гідрофільно-ліпофільні властивості, які можуть забезпечити необхідну розчинність та проникність діючої речовини у ШКТ. Зі свого боку, німодипін характеризується вираженими ліпофільними властивостями і має погану водну розчинність.

Важливим фізико-хімічним показником для лікарських субстанцій також є їх розчинність, за результатами якої можна прогнозувати найбільш оптимальні техно-

логічні методи для виробництва ЛП. Визначення розчинності лікарських субстанцій рилузол та німодипін проводили відповідно до вимог ДФУ у полярних та неполярних розчинниках (табл. 1).

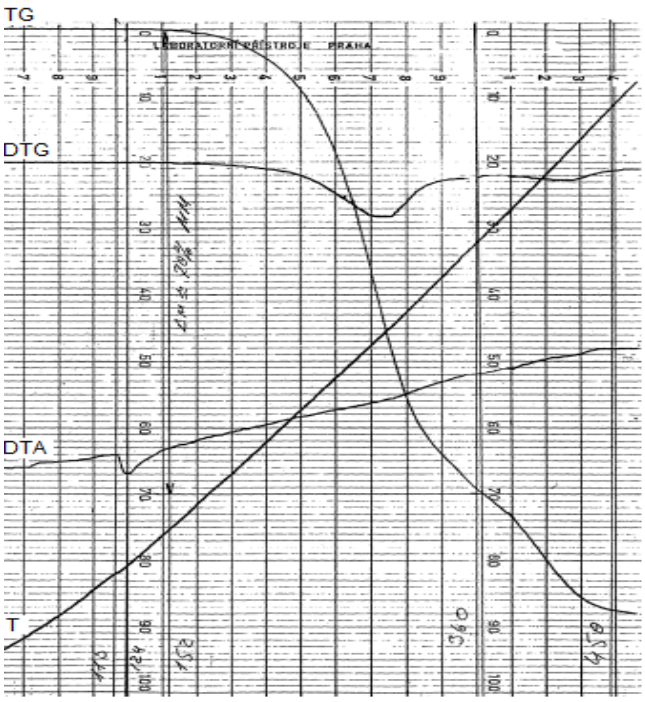


Рис. 1 ДСК-термограма дослідження зразка субстанції рилузол

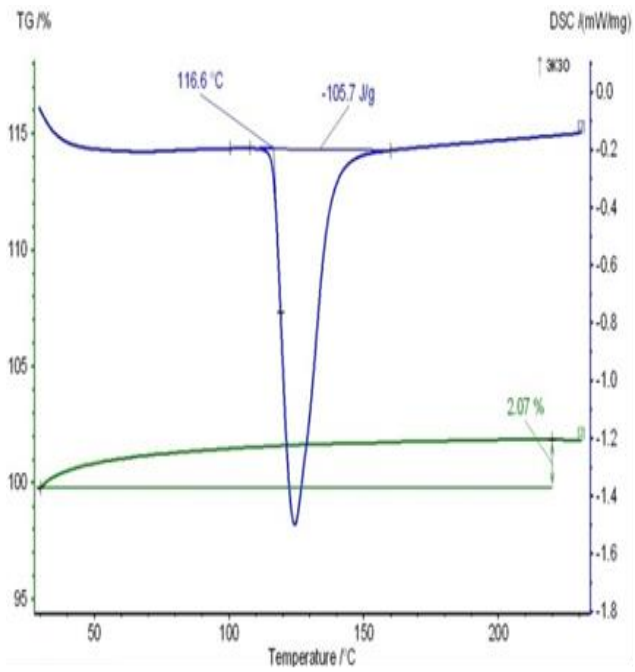


Рис. 2 ДСК-термограма дослідження зразка субстанції німодипін

Таблиця 1

Порівняння результатів із вивчення розчинності субстанцій рилузол та німодипін у різних розчинниках

Розчинник	**Розчинність субстанції рилузол, г/л**	**Розчинність субстанції німодипін, г/л**
Диметилсульфоксид	1165,00 (дуже легко розчинний)	41,85 (розчинний)
Етиловий спирт (96 %)	1254,92 (дуже легко розчинний)	4,20 (малорозчинний)
Метиленхлорид	105,00 (легкорозчинний)	1,15 (малорозчинний)
Вода (pH 7)	0,12 (дуже мало розчинний)	< 0,01 (практично не розчинний)
0,1 М розчин кислоти хлористоводневої (pH 1,2)	14,17 (помірно розчинний)	< 0,01 (практично не розчинний)
0,1 М розчин натрію гідрооксиду (pH 13)	< 0,060 (практично не розчинний)	< 0,01 (практично не розчинний)

Оцінюючи результати досліджень з вивчення розчинності субстанцій можна стверджувати, що рилузол у полярних та неполярних розчинниках значно краще розчиняється, ніж німодипін, однак слід зауважити, що за рахунок своєї молекулярної будови (іонізувальних центрів) рилузол значно змінює свою розчинність залежно від значення pH та в лужних водневих розчинах практично не розчиняється, як і німодипін. Оцінюючи значення показників розчинності субстанцій, ми передбачили, що технологічні підходи до створення твердих ЛФ з цих лікарських субстанцій можуть відрізнятися.

Відповідно до БСК лікарські субстанції під час досліджень *in vitro* за вивільненням із твердих ЛП можна розподілити на дуже швидко розчинні (понад 85 % вивільнення субстанції з твердої ЛФ відбувається за 15 хв), швидкорозчиннні (85% вивільнення субстанції відбувається за 30 хв) і повільнорозчинні (менше 85% вивільнення субстанції відбувається за 30 хв). Для діючих речовин дуже швидко розчинних і швидкорозчинних загальна швидкість розчинення дезінтеграційно контрольована, тобто допоміжні речовини, що входять до складу препарату, можуть значно впливати на *in vitro* кінетику вивільнення діючої речовини. А для повільнорозчинних діючих речовин загальна швидкість розчинення солюбілізаційно контрольована, тобто для поліпшення розчинності субстанцій краще використовувати технологічні методи фізичної модифікації лікарських субстанцій.

Вивчення біофармацевтичних властивостей рилузолу та німодипіну проводили шляхом дослідження *in vitro* кінетики розчинення субстанцій у трьох середовищах, рекомендованих регулювальними органами як наближені до фізіологічних, із таблеток оригінальних ЛП Рілутек та Німотоп (рис. 3 та 4).

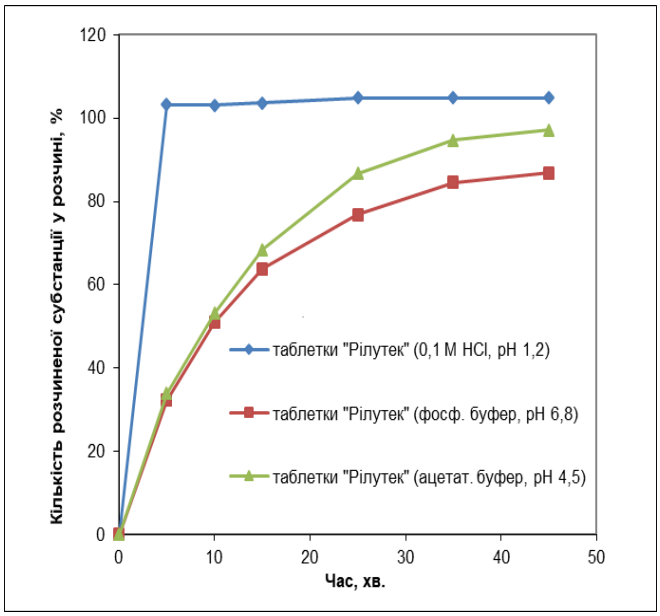


Рис. 3 Кінетика вивільнення рилузолу з препарату Рілутек

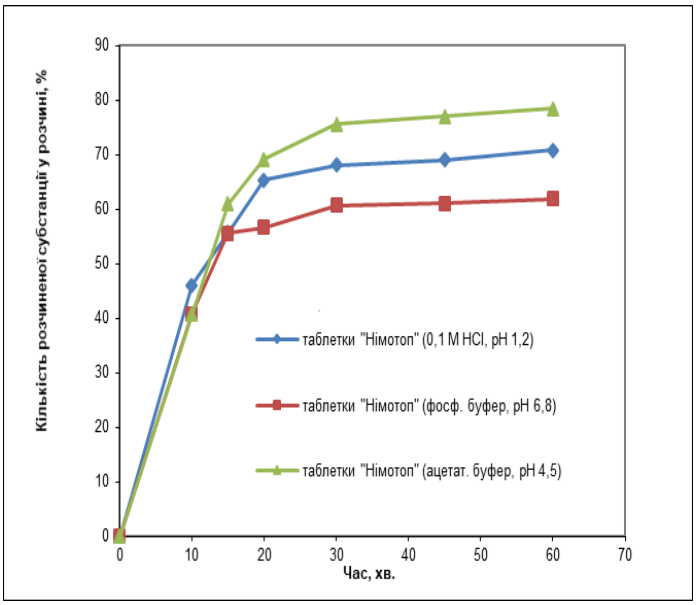


Рис. 4 Кінетика вивільнення німодипіну з препарату Німотоп

Оцінюючи кінетику розчинення субстанції рилузол із таблеток Рілутек, можна стверджувати, що вивільнення рилузолу в середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої (pH 1,2) складає понад 85 % за 15 хв, у середовищі ацетатного буферно-

го розчину (pH 4,5) та фосфатного буферного розчину (pH 6,8) – приблизно 85 % за 30 хв. Таку кінетику вивільнення за БСК можна характеризувати як швидкорозчинну або дезінтеграційно контрольовану. Тому доцільно передбачити, що під час розробки таблеток із субстанцією рилузол саме вибір допоміжних речовин та їх кількості може відігравати вирішальну роль для досягнення біоеквівалентності з оригінальним ЛП Рілутек.

Кінетика розчинення лікарської субстанції німодипін з таблеток Німотоп показує, що вивільнення субстанції німодипін в усіх трьох середовищах розчинення: фосфатному буферному розчині (pH 6,8), ацетатному буферному розчині (pH 4,5) та 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої (pH 1,2), становить менше 85% за 30 хв. Таку кінетику розчинення за БСК можна характеризувати як уповільнену або розчиненно контрольовану. Вивільнення лікарської субстанції з таблетки контролюється процесом солюбілізації частинок лікарської речовини, тобто фізико-хімічні властивості субстанції (фізична форма, розчинність, ліпофільність та ін.) визначають процес вивільнення діючої речовини у фізіологічному середовищі розчинення. Тому для поліпшення розчинності важкорозчинної субстанції німодипін краще використовувати технологічні методи фізичної модифікації лікарських субстанцій, що дадуть можливість без зміни хімічної структури лікарської речовини досягти значного поліпшення її розчинності у водних розчинах.

Отже, на підставі проведеного комплексу досліджень субстанцій рилузол та німодипін можна зробити висновок, що для розробки складу і технології виготовлення готових ЛФ на основі цих субстанцій слід застосовувати різні підходи, що зумовлено різними властивостями цих субстанцій.

У четвертому розділі **«Фармацевтична розробка таблеток на основі субстанцій рилузол та німодипін»** наведено дослідження з розробки генеричних препаратів Боризол та Німодипін.

Під час фармацевтичної розробки складу твердого ЛЗ із субстанцією рилузол було проведено вивчення впливу допоміжних речовин на фармакотехнологічні показники якості лабораторних серій таблеткових мас і таблеток (рис. 5-11).

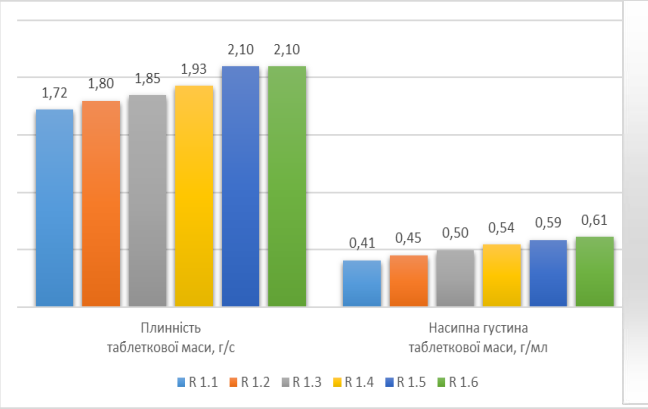


Рис. 5 Залежність зміни показників плинності та насипної густини від кількості наповнювачів

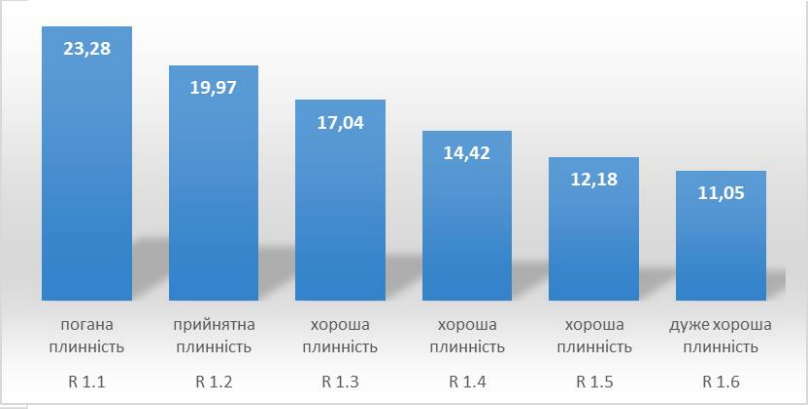


Рис. 6 Оцінка плинності таблеткових мас із субстанцією рилузол за індексом Карра

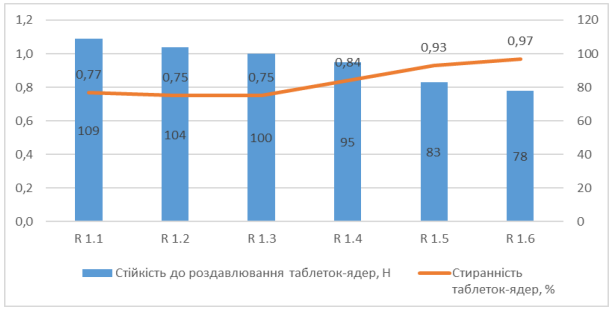


Рис. 7 Зміна показників якості залежно від співвідношення наповнювачів у складі таблеток

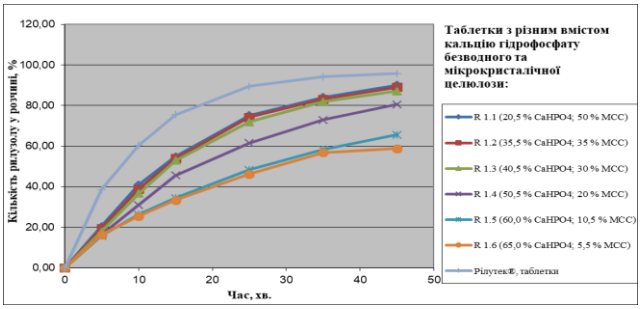


Рис. 8 Результати досліджень *in vitro* кінетики вивільнення субстанції рилузол з таблеток

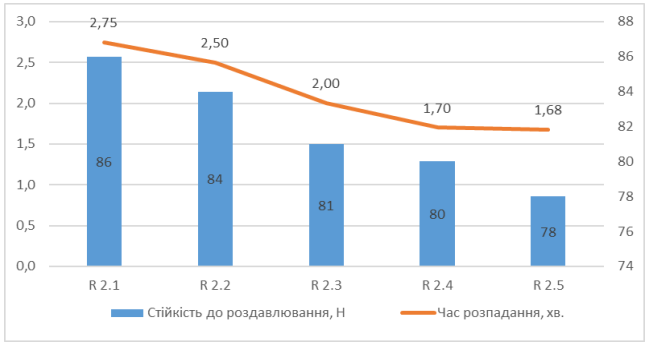


Рис. 9 Вплив кількості дезінтегранту на показники якості за тестами «Розпадання» та «Стійкість таблеток до роздавлювання»

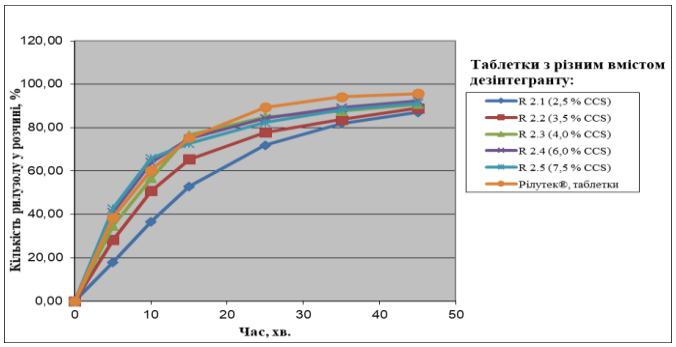


Рис. 10 Результати *in vitro* кінетики вивільнення субстанції рилузол з таблеток, що містять різну кількість дезінтегранту

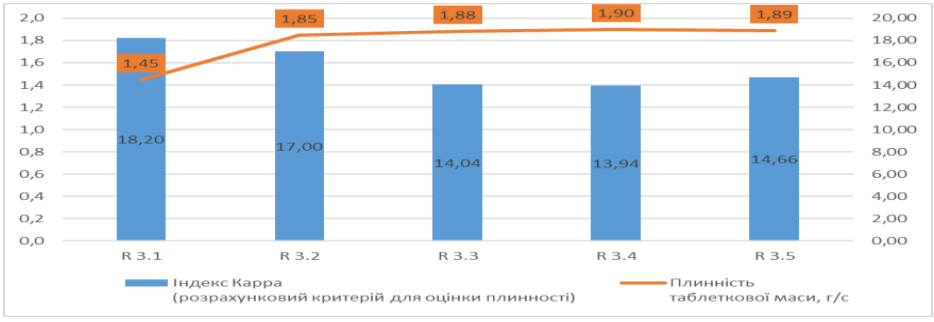


Рис. 11 Результати вивчення плинності таблеткових мас від вмісту гліданту

За результатами проведених досліджень визначили, що для виробництва препарату із субстанцією рилузол можна застосовувати технологічний метод прямого пресування, а найбільш доцільним є використання співвідношення наповнювачів кальцію гідрофосфату безводного та мікрокристалічної целюлози у складі таблеток в кількості 40,5 та 30,0 % відповідно, дезінтегранту (кроскармелози натрію) – 4 %, гліданту (кремнію діоксиду колоїдного безводного) – 1,5 % і лубриканту (магнію стеарату) – 1 %.

Для досягнення максимальної подібності до оригінального ЛП Рілутек під час фармацевтичної розробки генеричного ЛЗ проводили дослідження із впливу технологічного методу фізичної модифікації субстанцій (мікроподрібнення) та параметрів таблетування на фармакотехнологічні та біофармацевтичні властивості таблеток із субстанцією рилузол (рис. 12 та 13).

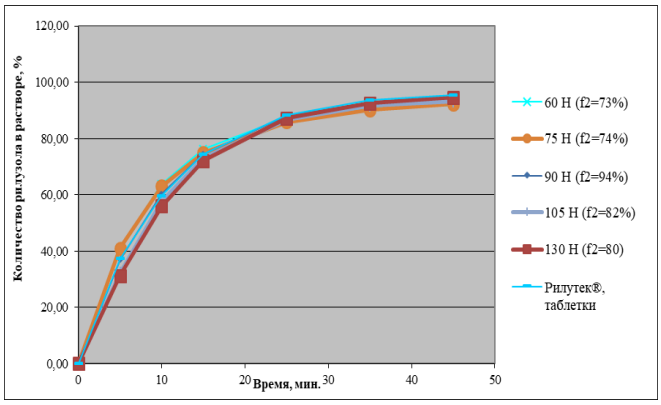


Рис. 12 Порівняльна кінетика вивільнення рилузолу з таблеток залежно від стійкості таблеток до роздавлювання

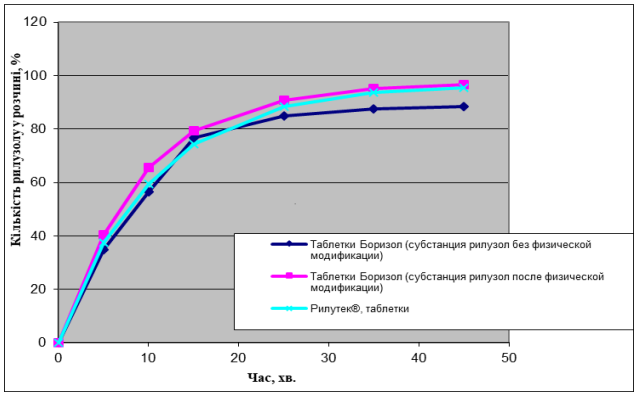


Рис. 13 Порівняльна кінетика розчинення таблеток із субстанцією боризол одержаних за допомогою фізичної модифікації та без модифікації та Рілутек

На підставі отриманих даних визначили, що проведення фізичної модифікації субстанції рилузол шляхом її мікроподрібнення дало можливість значно поліпшити кінетику *in vitro* розчинення субстанції і досягти подібності з оригінальним препаратом Рілутек.

Отже, нами було розроблено склад таблеток генеричного препарату Боризол (табл. 2).

Таблиця 2

Склад і співвідношення інгредієнтів препарату Боризол

Інгредієнти	Кількість		Функція
	мг	%	
Рилузол	50,00	24,27	АФІ
Кальцію гідрофосфат безводний	77,00	37,38	Наповнювач
Натрію кроскармелоза	8,00	3,88	Дезінтегрант
Целюлоза мікрокристалічна *(PH 101)*	20,00	9,71	Зв'язувальна речовина
Целюлоза мікрокристалічна *(PH 102)*	40,00	19,42	Зв'язувальна речовина
Кремнію діоксид колоїдний безводний	3,0	1,46	Глідант
Магнію стеарат	2,0	0,97	Лубрикант
39G28601 Opadry II White	6,00	2,91	Плівкове покриття
Вода очищена			Розчинник
Разом	206,0	100	

Розроблена технологія виробництва таблеток Боризол наведена на рис. 14.

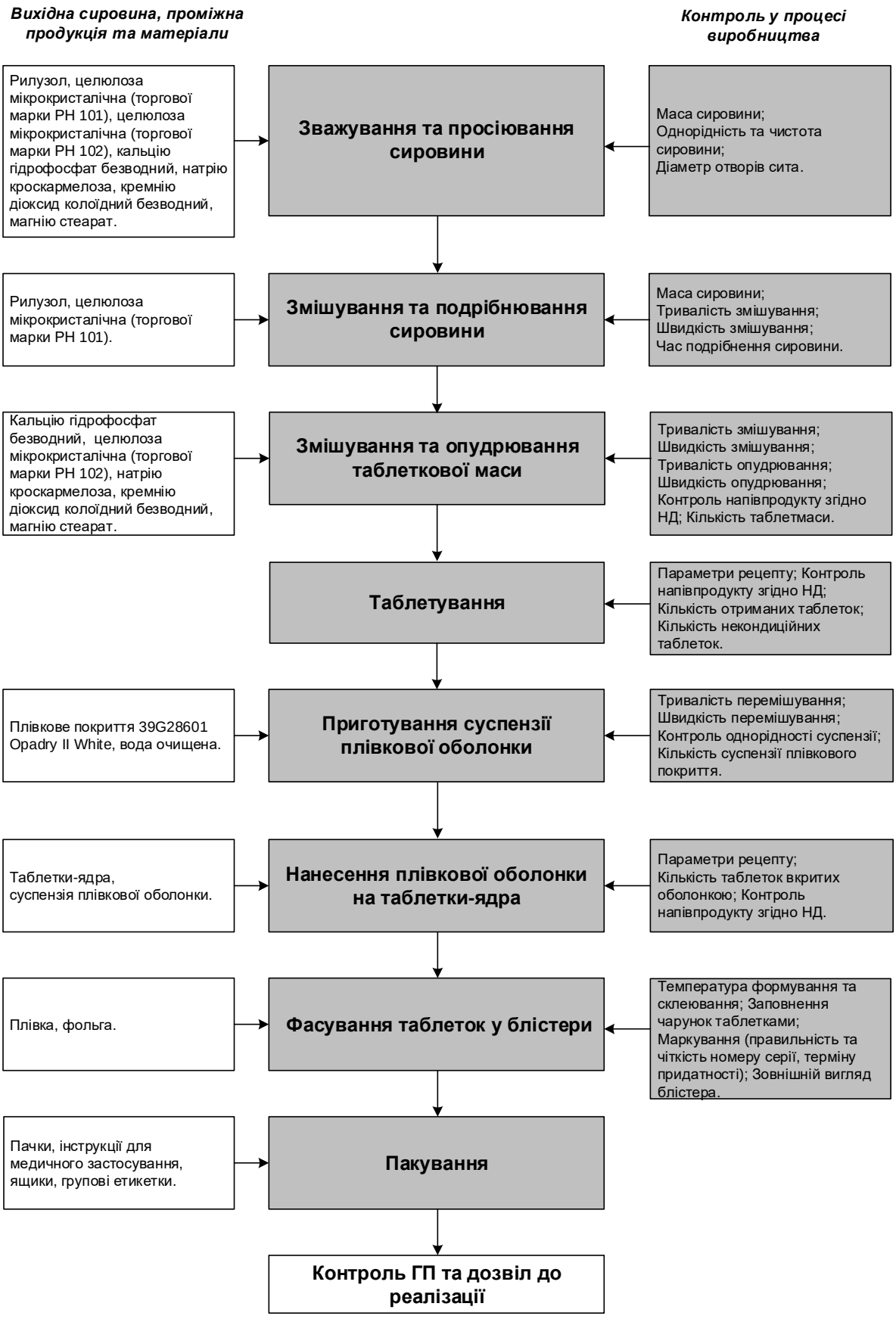


Рис. 14 Технологічна схема виробництва таблеток Боризол

Пошук ефективної та промислово відтворюваної технології для виробництва таблеток з німодипіном проводили шляхом напрацювання лабораторних серій таблеток за допомогою різних технологічних методів фізичної модифікації субстанції (табл. 3).

Таблиця 3

Технологічні методи фізичної модифікації субстанції німодипін

Методи	Скорочений опис технології виробництва таблеток із субстанцією німодипін
Мікроподрібнення	Подрібнення субстанції німодипін з крохмалем кукурудзяним у шаровому млині і подальше змішування суміші з допоміжними речовинами до утворення сипкої, однорідної таблеткової маси та її таблетування на таблетковому пресі
Ультразвукове диспергування	Подрібнення субстанції німодипін у водному розчині полівінілпіролідону за допомогою ультразвуку (частотою 26 кГц) та нанесення одержаної суспензії на допоміжні речовини з подальшим висушуванням, змішуванням з допоміжними речовинами до утворення сипкої, однорідної таблеткової маси та її таблетуванням
Тверда дисперсія, одержана методом плавлення	Сплавлення субстанції німодипін та поліетиленгліколю (ПЕГ 6000), подальше подрібнення та змішування з допоміжними речовинами до утворення сипкої, однорідної таблеткової маси та її таблетування
Тверда дисперсія, одержана за допомогою органічного розчинника	Розчинення в етиловому спирті субстанції німодипін з полівінілпіролідоном із подальшим нанесенням на допоміжні речовини та випаровуванням розчинника, змішування з допоміжними речовинами до утворення сипкої, однорідної таблеткової маси та її таблетування
Комплексоутворення з β-циклодекстрином	Змішування субстанції німодипін з β-циклодекстрином із подальшим зволоженням, сушінням, змішуванням з допоміжними речовинами до утворення сипкої, однорідної таблеткової маси та її таблетуванням на таблетковому пресі
Гравітаційне змішування	Змішування субстанції німодипін з допоміжними речовинами у гравітаційному змішувачі

Результати дослідження *in vitro* кінетики вивільнення діючої речовини з лабораторних серій таблеток у диференційному середовищі, що були одержані за допомогою різних технологічних методів фізичної модифікації, і таблеток оригінального ЛП Німотоп наведені на рис. 15.

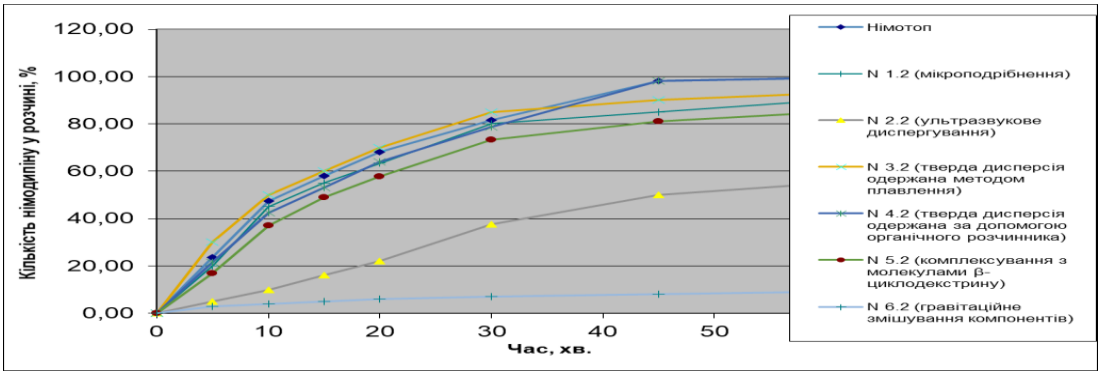


Рис. 15 Результати досліджень *in vitro* кінетики вивільнення німодипіну з таблеток, одержаних за різними технологічними методами

На підставі отриманих результатів *in vitro* кінетики німодипіну з таблеток можна стверджувати, що вивільнення діючої речовини з таблетки контролюється процесом її солюбілізації, який безпосередньо залежить від її фізико-хімічних властивостей і технологічного методу фізичної модифікації субстанції.

Оцінку подібності *in vitro* кінетики вивільнення субстанції з таблеток у диференційному середовищі, що були одержані за допомогою різних технологічних методів, з таблетками оригінального ЛП Німотоп визначали шляхом розрахунку коефіцієнта подібності f_2. Установили, що найбільшу подібність з оригінальним ЛП вдалося досягти для лабораторної серії таблеток, що була одержана методом формування твердої дисперсії за допомогою органічного розчинника (f_2 становить 72,4 %), що дало нам можливість обрати цю технологію для виробництва генеричного ЛЗ.

За результатами проведених досліджень з добору допоміжних речовин, які ґрунтувалися на вивченні фармакотехнологічних та біофармацевтичних властивостей таблеткових мас і лабораторних серій таблеток, нами розроблено склад таблеток Німодипін (табл. 4).

Таблиця 4

Склад і співвідношення інгредієнтів таблеток Німодипін

Інгредієнти	**Кількість**		**Функція**
	мг	**%**	
Німодипін	30,00	8,33	АФІ
Повідон К 25 (полівінілпіролідон)	60,00	16,67	Зв’язувальна речовина та солюбілізатор
Крохмаль кукурудзяний Resistamyl 347	74,85	20,79	Наповнювач
Лактоза моногідрат (Tablettose 80)	125,00	34,72	Наповнювач
Мікрокристалічна целюлоза (Vivapur® PH 102)	50,00	13,89	Зв’язувальна речовина та наповнювач
Кросповідон XL 10	8,75	2,43	Дезінтегрант
Магнію стеарат	1,40	0,39	Лубрикант
39G22433 Opadry® II Yellow	10,00	2,78	Плівкове покриття
Спирт етиловий 96 %			Розчинник
Разом	**360,00**	**100**	

Розроблена технологія виробництва таблеток Німодипін наведена на рис. 16.

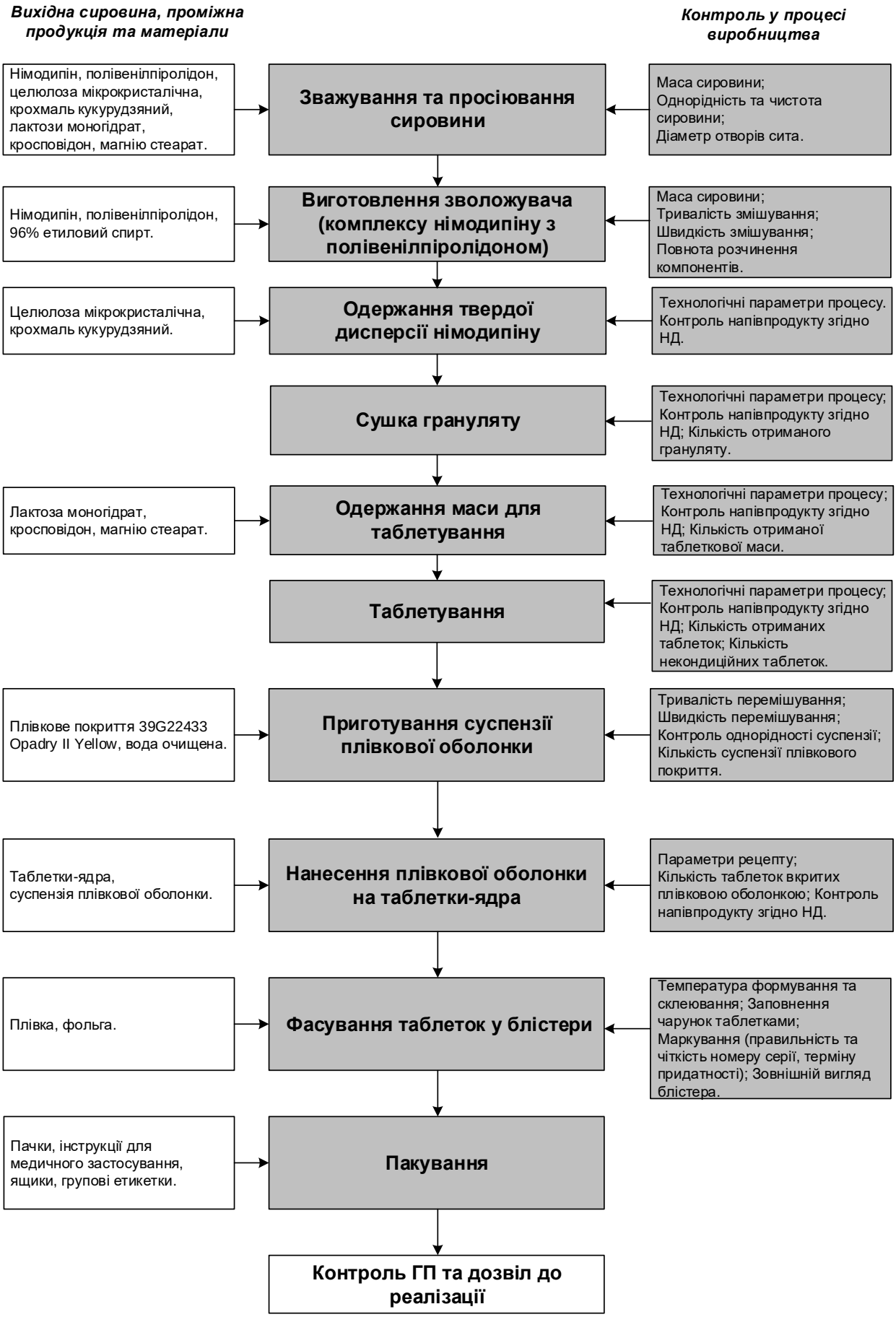


Рис. 16 Технологічна схема виробництва таблеток Німодипін

П’ятий розділ **«Стандартизація та дослідження розроблених препаратів Боризол та Німодипін»**. На підставі проведених досліджень розроблено методики для контролю якості таблеток Боризол та Німодипін за такими показниками: «Опис», «Ідентифікація», «Середня маса», «Однорідність дозованих одиниць», «Супровідні домішки», «Розчинення», «Кількісне визначення» та «Мікробіологічна чистота». Для таблеток Німодипін також розроблено методику для контролю якості за показником «Вміст етанолу».

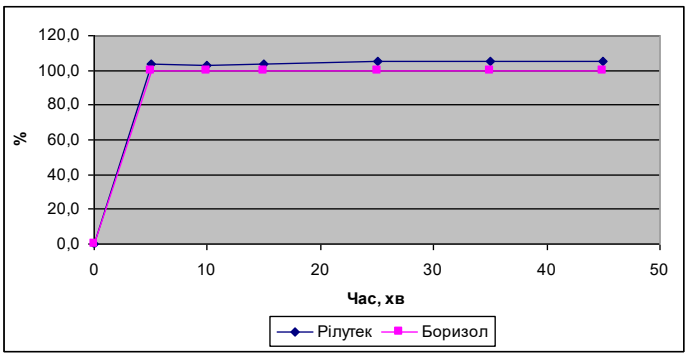
Для ідентифікації та кількісного визначення рилузолу у складі таблеток Боризол застосовували два методи: метод адсорбційної спектрофотометрії в УФ-ділянці та метод рідинної хроматографії. Визначили, що вміст діючої субстанції рилузол має бути в межах від 47,5 до 52,5 мг у складі однієї таблетки.

Для ідентифікації німодипіну у складі таблеток використовували метод рідинної хроматографії. Кількісне визначення вмісту німодипіну проводили методом адсорбційної спектрофотометрії в УФ-ділянці. Кількісний вміст діючої речовини має бути в межах від 27,75 до 32,25 мг у складі однієї таблетки.

Розроблені методики кількісного визначення діючих речовин валідовані та перевірені за такими характеристиками, як специфічність, лінійність, діапазон застосування, правильність та прецизійність (збіжність).

Стабільність таблеток із субстанціями рилузол та німодипін вивчали як у прискорених, так і довготривалих дослідженнях. На підставі отриманих результатів встановили терміни та умови зберігання препаратів: Боризолу – 3 роки, Німодипіну – 5 років в оригінальній упаковці за температури не вище 25 °С.

Установлення подібності кінетики розчинення *in vitro* розробленого препарату Боризол та препарату порівняння Рілутек проводили у середовищах, наближених до біологічних: ацетатний буферний розчин (pH 4,5), фосфатний буферний розчин (pH 6,8), 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої (pH 1,2) (рис. 17).



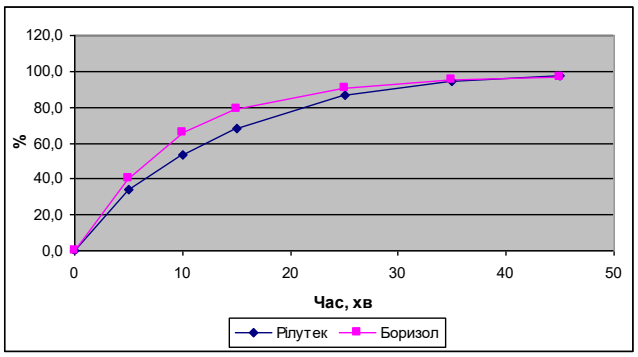
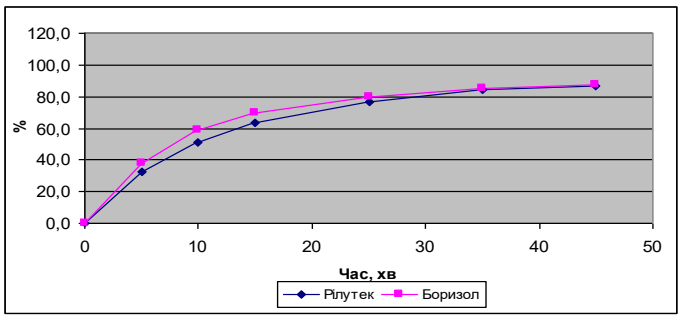


Рис. 17 Кінетика розчинення субстанції рилузол із таблеток Боризол та Рілутек:
а – у середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої (pH 1,2); б – у середовищі ацетатного буферного розчину (pH 4,5);



в – у середовищі фосфатного буферного розчину (pH 6,8)

За результатами досліджень установили подібність кінетики розчинення *in vitro* розробленого препарату Боризол та препарату порівняння Рілутек у трьох наближених до біологічних рідин середовищах.

Для підтвердження подібності розробленого генеричного ЛЗ із субстанцією рилузол Боризол (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) до оригінального ЛП Рілутек («Aventis», Франція) була проведена оцінка біоеквівалентності зазначених препаратів шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності. Клінічний етап досліджень проходив на базі клініко-діагностичного центру НФаУ, під керівництвом доктора мед. наук, професора Зупанця І. А. Аналітичні дослідження і статистичний аналіз даних були проведені у біоаналітичній лабораторії ТОВ «Клінфарм» під керівництвом доктора фарм. наук, професора Підпружникова Ю. В. (рис. 18).

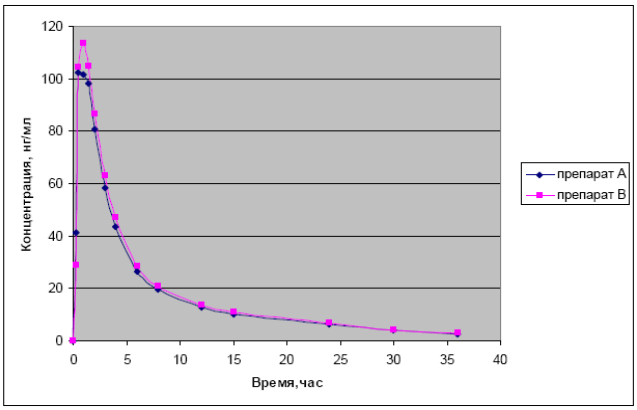
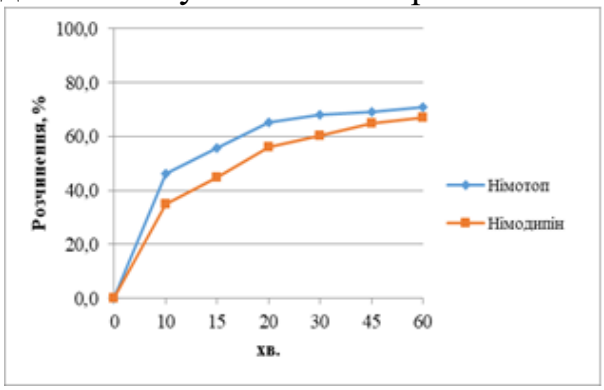


Рис. 18 Вивчення біоеквівалентності таблеток Боризол: поєднані криві залежності «концентрація – час» препаратів після однократного перорального прийому ЛЗ

Отже, отримані результати досліджень препарату Боризол відповідають критерію біоеквівалентності – 80-125%, тобто він біоеквівалентний оригінальному препарату Рілутек.

Для розроблених таблеток Німодипін порівняльні дослідження з оригінальним ЛП Німотоп проводили *in vitro*. Випробування проводили з метою визначення ступеня подібності препаратів. Кількість діючої речовини, що перейшла у розчин із таблетки за певний проміжок часу, визначали у відсотках від номінального вмісту відповідно до вимог ДФУ (2.9.3, тест «Розчинення») в ідентичних умовах із використанням стандартного обладнання (рис. 19).



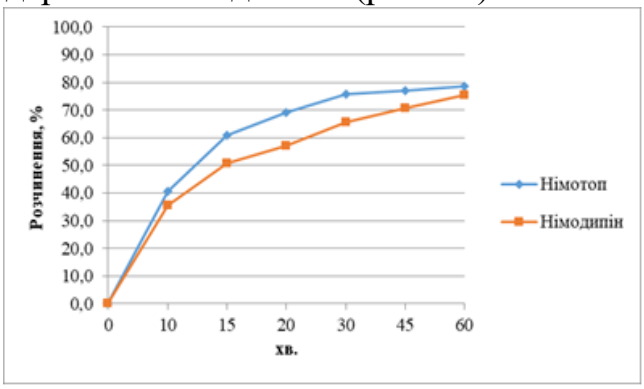
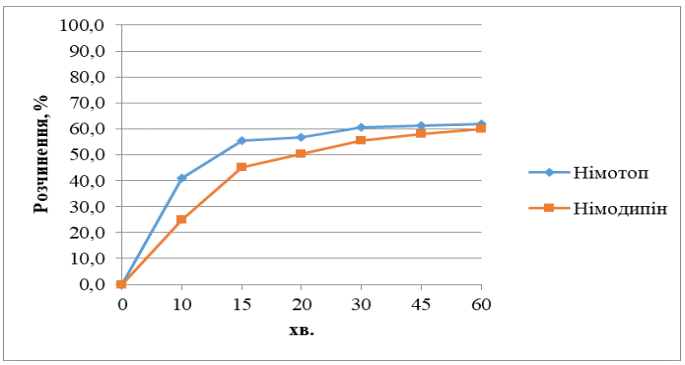


Рис. 19 Кінетика розчинення німодипіну з таблеток Німодипін та Німотоп:
а – у середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої (pH 1,2);
б – у середовищі ацетатного буферного розчину (pH 4,5);



в – у середовищі фосфатного буферного розчину (pH 6,8)

На підставі результатів проведених досліджень установлена подібність кінетики розчинення *in vitro* препаратів Німодипін та Німотоп у середовищах, наближених до біологічних: ацетатний буферний розчин (pH 4,5), фосфатний буферний розчин (pH 6,8), 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої (pH 1,2).

ВИСНОВКИ

У дисертації за даними наукової літератури, результатами фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і клінічних досліджень наведено наукове обґрунтування складу і технології, показників якості та виробничого процесу генеричних ЛП у вигляді таблеток із важкорозчинними субстанціями рилузол та німодипін. Результати роботи можуть бути використані в різних напрямках фармацевтичної технології для розробки препаратів на основі важкорозчинних субстанцій.

1. На підставі аналізу джерел наукової літератури показано розповсюдження та привабливість виробництва генеричних ЛЗ. Наведено тенденції та досягнення зі створення твердих ЛП із важкорозчинних субстанцій, а також особливості фармацевтичної розробки залежно від того, до якого класу за БСК належить АФІ. Визначено, що біодоступність лікарських субстанцій безпосередньо залежить від розчинення діючої речовини з твердої ЛФ, саме тому оцінка та контроль цього показника є обов'язковими для контролю якості та ефективності твердого ЛП під час розробки складу і технології, трансферу та промислового виробництва. Доведено, що для фармацевтичної розробки твердих ЛФ із діючими речовинами, що належать до 2, 3 та 4 класу БСК, за допомогою тесту *in vitro* необхідно проводити науковий пошук оптимального складу і технології препарату шляхом оцінки кінетики розчинення лікарських субстанцій із таблеток у середовищах, наближених до фізіологічних, а шляхом кореляції *in vitro ma in vivo* досліджень можна прогнозувати біодоступність та біоеквівалентність розроблених ЛЗ.

2. Проведено оцінку хімічної структури субстанцій рилузол та німодипін, яка дала можливість установити виражені реакційні центри молекул та спрогнозувати сумісність субстанцій із допоміжними речовинами.

3. На підставі оцінки біофармацевтичних властивостей за результатами вивільнення *in vitro* кінетики лікарських субстанцій рилузол та німодипін з оригінальних ЛП визначено, що поліпшення вивільнення субстанції рилузол з таблеток генеричного препарату доцільно проводити із застосуванням допоміжних речовин, а поліпшення вивільнення субстанції німодипін – шляхом використання технологічних

методів фізичної модифікації субстанції.

4. Розроблено склад і технологію таблеток Боризол, який захищено патентом України на корисну модель «Спосіб виготовлення таблетованої форми лікарського засобу на основі рилузолу». На препарат розроблено відповідну реєстраційну документацію, визначено критичні показники якості для виробництва. Препарат зареєстрований МОЗ України (номер реєстраційного посвідчення UA/12163/01/01), дозволений для медичного застосування й упроваджений у серійне виробництво на ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

5. Розроблено склад і технологію таблеток Німодипін. На препарат розроблено відповідну реєстраційну документацію, визначено критичні показники якості для виробництва. Як ЛЗ для медичного застосування він зареєстрований МОЗ України (номер реєстраційного посвідчення UA/1230/01/01) й упроваджений у серійне виробництво на ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

6. Розроблено методи для контролю якості таблеток, вкритих плівковою оболонкою, з лікарською субстанцією рилузол за такими показниками: «Опис», «Ідентифікація», «Середня маса», «Однорідність дозованих одиниць», «Супровідні домішки», «Розчинення», «Кількісне визначення» та «Мікробіологічна чистота». Для ідентифікації та кількісного визначення рилузолу у складі таблеток застосовували два методи: адсорбційної спектрофотометрії в УФ-ділянці та рідинної хроматографії. Вміст діючої субстанції має бути в межах від 47,5 до 52,5 мг у складі однієї таблетки.

7. Розроблено методи для контролю якості таблеток, вкритих плівковою оболонкою, з лікарською субстанцією німодипін за такими показниками: «Опис», «Ідентифікація», «Середня маса», «Однорідність дозованих одиниць», «Супровідні домішки», «Вміст етанолу», «Розчинення», «Кількісне визначення» та «Мікробіологічна чистота». Для ідентифікації німодипіну у складі таблеток використовували метод рідинної хроматографії. Кількісне визначення вмісту німодипіну проводили методом адсорбційної спектрофотометрії в УФ-ділянці. Кількісний вміст діючої речовини має бути в межах від 27,75 до 32,25 мг у складі однієї таблетки.

8. Розроблені методики кількісного визначення діючих речовин у таблетках Боризол та Німодипін валідовано та перевірено за такими характеристиками, як специфічність, лінійність, діапазон застосування, правильність та прецизійність.

9. Проведено дослідження з вивчення стабільності таблеток із субстанціями рилузол та німодипін. За результатами проведених досліджень установлено терміни та умови їх зберігання: Боризолу – 3 роки, Німодипіну – 5 років в оригінальній упаковці за температури не вище 25 °С.

10. Установлена подібність кінетики розчинення *in vitro* препаратів Боризол та Німодипін оригінальним препаратам Рілутек та Німотоп відповідно у середовищах, наближених до біологічних: ацетатний буферний розчин (pH 4,5), фосфатний буферний розчин (pH 6,8), 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої (pH 1,2).

11. Доведено, що препарат Боризол, таблетки 50 м (виробництва НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) біоеквівалентний оригінальному препарату Рілутек, таблетки 50 мг (виробництва «Aventis», Франція).

12. Фрагменти роботи упроваджено в освітній процес низки закладів вищої освіти України медичного (фармацевтичного) профілю.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у фахових виданнях

1. Щиковський О. Е., Крутських Т. В., Шаламай А. С. Фармацевтична розробка лікарського засобу з важкорозчинною субстанцією – препарату «Боризол» із доведеною біоеквівалентністю. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 1. С. 119–124. (Особистий внесок: проведення досліджень, участь в узагальненні результатів, підготовка статті).

2. Щиковський О. Е., Крутських Т. В. Сучасні тенденції і досягнення в створенні твердих лікарських форм із важкорозчинними субстанціями з практичними дослідженнями. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 2. С. 52–56. (Особистий внесок: участь в інформаційному пошуку, узагальненні даних літератури, проведення досліджень, узагальнення результатів і підготовка статті).

3. Щиковський О. Е., Крутських Т. В. Розробка тесту «Розчинення» для контролю якості таблеток з важкорозчинною субстанцією німодипін. *Український біофармацевтичний журнал.* 2015. № 3 (38). С. 12–18. (Особистий внесок: проведення досліджень, участь в узагальненні результатів, підготовка статті).

4. Щиковський О. Е., Крутських Т. В. Фармацевтична розробка з промисловим впровадженням генеричного лікарського засобу з важкорозчинною субстанцією – таблеток препарату німодипін. *Фармацевтичний журнал.* 2017. № 3–4. С. 60–70. (Особистий внесок: проведення досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті).

5. Щиковський О. Е., Крутських Т. В., Чегринець А. А. Вивчення фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей важкорозчинних субстанцій для прогнозування складу та технології твердих лікарських форм. *Український біофармацевтичний журнал.* 2019. № 3 (60). С. 29–36. (Особистий внесок: проведення досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті).

Статті в інших виданнях

6. Щиковский А. Э., Крутских Т. В., Датхаев У. М. Изучение влияния вспомогательных веществ и параметров технологического процесса на критические показатели качества таблеток лекарственного препарата «Боризол». *Фармация Казахстана.* 2018. № 12 (209). С. 25–31. (Особистий внесок: проведення досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті).

Патенти

7. Спосіб виготовлення таблетованої форми лікарського засобу на основі рилузолу : пат. 67556 України / Безпалько Л. В., Щиковський О. Е. № u201109656 ; заявл. 02.08.2011 ; опубл. 27.02.2012, Бюл. №4. (Особистий внесок: участь у патентно-інформаційному пошуку, проведенні експериментів та узагальненні результатів).

Тези

8. Щиковський О. Е., Крутських Т. В., Шаламай А. С. Розробка складу та технології таблетованих лікарських форм з важкорозчинними субстанція ми. *Фармація України. Погляд у майбутнє* : матеріали VII Нац. з’їзду фармацевтів України, Харків, 15–17 верес. 2010 р. У 2 т. / М-во охорони здоров'я України, Нац. фармац. ун-т ; ред. кол.: В.П. Черних (голова) та ін.; уклад. : Н.А. Третьякова та ін. Харків : НФаУ, 2010. Т. 1. С. 569–570.

9. Щиковський О. Е., Крутських Т. В., Шаламай А. С. Оцінка сучасних тех-

нологічних методів покращення розчинності твердих лікарських форм // *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали II наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків 17-18 листоп. 2011 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2011. С. 221–224.

10. Щиковський О. Е., Крутських Т. В. Аспекти розробки тесту розчинення для контролю якості твердих лікарських форм на основі важкорозчинних субстанцій. *Управління якістю в фармації* : матеріали VII наук.-практ. конф., м. Харків, 17 трав. 2013 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2013. С. 155–156.

11. Щиковський О. Е., Крутських Т. В. Аспекти розробки тесту розчинення для контролю якості генеричного препарату німодипін. *Управління якістю в фармації* : матеріали VIII наук.–практ. конф., м. Харків, 23 трав. 2014 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2014. С. 157–159.

12. Щиковський О. Е., Крутських Т. В. Важливість впровадження високих стандартів якості з перших етапів проведення фармацевтичної розробки до початку промислового випуску лікарських препаратів. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 7-8 листоп. 2014 р. Харків : НФаУ, 2014. С. 192.

13. Щиковський О. Е., Крутських Т. В. Важливість вивчення впливу допоміжних речовин та параметрів технологічного процесу на показники якості лікарських препаратів. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2016* : матеріали Всеукр. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 12-13 трав. 2016 р. Запоріжжя, 2016. С. 251.

14. Щиковський О. Е., Крутських Т. В. Сучасні тенденції розробки лікарських форм з важкорозчинними субстанція ми. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 10–11 листоп. 2016 р. Тернопіль : ТДМУ, 2016. С. 168–170.

15. Shchykovskyi O. E., Krutskikh T. V. Importance of study influence excipients and proc setparameters quality characteristic drugs. *Topical issues of new drugs development* : abstracts of XXIII international scientific and practical conference of young scientist sandstudent, April 21, 2016. Kh., 2016. Vol. 2. P. 405–406.

16. Щиковський О. Е., Крутських Т. В. Пошук підходів з проведення оптимізації фармацевтичної розробки та масштабування технології твердих лікарських форм. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 13-16 верес. 2016 р. Харків, 2016. Т. 1. С. 429.

17. Щиковський О. Е., Яременко В. В. Технологічні методи модифікації лікарських субстанцій, що сприяють підвищенню якості та ефективності процесу виробництва готових лікарських форм (огляд літератури. *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво* : матеріали V наук.–практ. конф. школи молодих науковців ПАТ «Фармак», м. Київ, 19 жовт. 2017 р. Київ : Вид-во АТ «Фармак», 2017. С. 9.

АНОТАЦІЯ

Щиковський О. Е. Розробка складу та технології твердих лікарських форм у вигляді таблеток з важкорозчинних субстанцій рилузол та німодипін. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2021.

Дисертація присвячена теоретичному й експериментальному обґрунтуванню складу та розробці технології генеричних лікарських засобів у вигляді таблеток Боризол та Німодипін із важкорозчинними субстанціями.

Теоретично обґрунтовано і комплексними фізико-хімічними, фармакотехнологічними, біофармацевтичними та клінічними дослідженнями підтверджено склад і технологію розроблених препаратів.

Розроблено проєкти технологічних регламентів на виробництво таблеток Боризол та Німодипін і методи контролю їх якості.

Ключові слова: рилузол, німодипін, допоміжні речовини, розчинність, біофармацевтична система класифікації, біофармацевтичні властивості, лікарський препарат, фармацевтична розробка, склад, методи фізичної модифікації, аналітична методика, валідація, стандартизація.

АННОТАЦИЯ

Щиковский А. Э. Разработка состава и технологии твердых лекарственных форм в виде таблеток из трудно растворимых субстанций рилузол и нимодипин. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2021.

Диссертация посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию состава и разработке технологии генерических лекарственных средств в виде таблеток Боризол и Нимодипин с трудно растворимыми субстанциями.

Теоретически обоснованы и комплексными физико-химическими, фармакотехнологическими, биофармацевтическими и клиническими исследованиями подтверждены состав и технология разработанных препаратов.

Разработаны проекты технологических регламентов на производство Боризола и Нимодипина и методов контроля их качества.

Ключевые слова: рилузол, нимодипин, вспомогательные вещества, растворимость, биофармацевтическая система классификации, биофармацевтические свойства, лекарственный препарат, фармацевтическая разработка, состав, методы физической модификации, аналитическая методика, валидация, стандартизация.

SUMMARY

Shchykovskyi O. E. Development of composition and technology of solid dosage forms in a form of tablets with insoluble substances riluzole and nimodipine. – Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

The thesis in candidacy of the degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences, speciality 15.00.01 – Drugs technology, organization of pharmaceutical business and forensic

pharmacy. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2021.

The dissertation is devoted to complex researches (physical, physicochemical, pharmacotechnological, biopharmaceutical, microbiological and clinical) on the development of generic drugs in the form of tablets with insoluble substances, and dependence of in vitro dissolution kinetics of release API from solid dosage forms on the properties of API, excipients and technological methods of production.

A chemical structure of substances riluzole and nimodipine was evaluated by complex physical and chemical studies, which made it possible to establish the pronounced reaction centers of molecules and predict the compatibility of substances with excipients.

The study of morphological and pharmacotechnological indicators of substances riluzole and nimodipine was determined a need to use in generic drugs excipients that can improve the pharmacotechnological properties of medicinal substances (fluidity, bulk density, etc.) or technology of production.

The biopharmaceutical studies of substances were performed to determine the characteristic of in vitro release kinetics of riluzole and nimodipine from original drugs "Rilutek" and "Nimotop". Based on the obtained results were established that the improvement of the release of the substance riluzole from tablets should be carried out at the expense of excipients, and the improvement of the release of the substance nimodipine - by using technological methods of physical modification of the substance.

According to the results of research on the development of tablets based on the substance riluzole were established that the technological process is most appropriate using direct compression technology, while the amount of fillers a calcium hydrogen phosphate anhydrous and a microcrystalline cellulose should be 40,5 and 30,0% respectively; disintegrant – a croscarmellose sodium - 4%; glidant – a colloidal silicon dioxide - 2.0%, lubricant – a magnesium stearate - 1% per tablet.

According to results of research on pharmaceutical development of tablets based on the substance nimodipine were established that among such methods of physical modification of the substance, which allow without changing a chemical structure of the active substance to achieve significant improvement of its solubility in aqueous medium, such as micronization, ultrasonic despergation, formation of solid dispersion by melting method, formation of solid dispersion by using an organic solvent, complexation with β-cyclodextrin molecules, the greatest similarity with the original drug «Nimotop» is achieved for laboratory batches of tablets (similarity f2 is 72.4%), which was obtained by the method forming a solid dispersion with the organic solvent (95% ethyl alcohol).

The composition and technology of the generic drug tablet "Borizol" was developed for the first time in Ukraine, which is protected by the patent of Ukraine «Method of manufacturing a tablet form of the drug based on riluzole»; appropriate registration documentation has been developed for the drug; identified critical quality attribute for manufacture. The drug was registered by the Ministry of Health of Ukraine, approved for medical use and introduced into serial manufacture at PJSC SIC "Borshchahivskiy CPP".

The composition and technology of the generic drug Nimodipin tablets was developed for the first time in Ukraine, appropriate registration documentation has been developed for the drug; identified critical quality attribute for manufacture. The drug was registered by the Ministry of Health of Ukraine, approved for medical use and introduced into serial manufacture at PJSC SIC «Borshchahivskiy CPP».

For drugs «Borizol» and «Nimodipine» were developed methods for quality control of tablets on the following test parameters: «Description», «Identification», «Average weight», «Uniformity of dosage units», «Related substances», «Dissolution», «Assay» and «Microbial limits». The method for monitoring a test parameter «Ethanol content» was also developed for Nimodipine.

For identification and assay of riluzole in tablets were used two methods: spectrophotometric method and liquid chromatography method. Assay of active substance riluzole should be in the range from 47,5 mg to 52,5 mg in one tablet. For identification of nimodipine in tablets was used a liquid chromatography method. Determination of assay a substance nimodipine in the composition of tablets was performed by adsorption spectrophotometry in the UV region. Assay of active substance nimodipine should be in the range from 27,75 mg to 32,25 mg in one tablet.

The developed methods of assay determination of active substance in tablets «Borizol» and «Nimodipine» were validated and tested for such characteristics as specificity, linearity, range of application, limit of detection, accuracy, robustness and precision.

Shelf life and conditions of storage for tablets with substances riluzole and nimodipine were established by results of research accelerated and long-term tests stability. Shelf life for tablets «Borizol» is 3 years, for tablets «Nimodipine» is 5 years under storage conditions in an original packaging at a temperature not exceeding 25 ° C.

For developed drugs «Borizol» and «Nimodipine» a similarity of dissolution kinetics «in vitro» to the original drugs «Rilutek» and «Nimotop» were established in environments close to biological: acetate buffer solution (pH 4.5), phosphate buffer solution (pH) 6,8), 0,1 M hydrochloric acid solution (pH 1,2).

For drug «Borizol» a research of its bioequivalence was performed. Results of research conforming the criterion of bioequivalence - 80-125% were obtained for drug «Borizol». Therefore, clinical research has showed that the drug «Borizol» produced by PJSC SIC «Borshchahivskiy CPP» is a bioequivalent to the original drug «Rilutek» produced by «Aventis».

Key words: riluzole, nimodipine, excipients, solubility, biopharmaceutical classification system, biopharmaceutical properties, drug, pharmaceutical development, formulation, methods of physical modification, analytical method, validation, standardization.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
БСК – біофармацевтична система класифікації
ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія
ДСК – диференційно-сканувальна калориметрія
ДФУ – Державна фармакопея України
ЛЗ – лікарський засіб
ЛП – лікарський препарат
ЛФ – лікарська форма
НВЦ – науково-виробничий центр
НФаУ – Національний фармацевтичний університет
ПАТ – Публічне акціонерне товариство
ТОВ – Товариство з обмеженою відповідальністю
УФ – ультрафіолетовий спектр
ХФЗ – хіміко-фармацевтичний завод
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
f_2 – коефіцієнт подібності

Підписано до друку 08.04.2021 р. Формат 60х84/16
Папір офсетний. Друк ризографія.
Умов. друк. арк. 1,5. Тираж 100 пр. Зам № б/н.

Національний фармацевтичний університет
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи серії ДК № 3420 від 11.03.2009