

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

БУРДАК КАТЕРИНА СЕРГІЇВНА

УДК:615.014.2:615.453.6:615.244

**СТВОРЕННЯ ПРЕПАРАТУ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ
СУБСТАНЦІЇ АДЕМЕТІОНІНУ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2018

Дисертацією є рукопис.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану інноваційного розвитку ПАТ «Фармак» і науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, заслужений діяч науки і техніки України
ЯРНИХ ТЕТЯНА ГРИГОРІВНА,
Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри технології ліків.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, доцент
РУДЕНКО ВОЛОДИМИР ВАСИЛЬОВИЧ,
Українська військово-медична академія, м. Київ,
професор кафедри військової фармації;

кандидат фармацевтичних наук, старший науковий співробітник
СІДЕНКО ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА,
Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»,
м. Харків, старший науковий співробітник
лабораторії технології готових лікарських засобів.

Захист дисертації відбудеться « ___ » _____ 2018 року о ___ 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 « _____ » _____ 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор фармацевтичних наук, професор

О.В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) за останні 20 років у всьому світі налічується понад 2 млрд людей, які страждають від захворювань печінки, що у 100 разів перевищує поширеність ВІЛ-інфекції. Тільки в країнах СНД щорічно реєструється від 500 тис. до 1 млн людей, котрі страждають на ті чи інші захворювання печінки. За останнє десятиріччя в Україні поширеність хронічних гепатитів і цирозів печінки збільшилася не менш ніж у 2,5 рази.

Незважаючи на успіхи, досягнуті останнім часом у лікуванні хронічних захворювань печінки, проблема залишається актуальною. Традиційно з цією метою використовують препарати, які належать до групи гепатопротекторів.

Перспективною речовиною у цьому аспекті є амінокислота метіонін та її активна форма адеметіонін (Boyer, 1992, Lieber CS, 2002; Lieber CS, Packer L., 2002; Martínez-Chantar ML et al., 2002; Cederbaum AI, 2010). Але незважаючи на різнобічну дію, на сьогодні в Україні відсутній вітчизняний препарат на основі адеметіоніну у формі таблеток, що підкреслює актуальність дисертаційного дослідження.

Через тривалий процес лікування гепатопротекторами найзручнішою формою прийому медичних препаратів цієї групи зазвичай є таблетки. Актуальним питанням для фармацевтичних виробництв залишається удосконалення складу і технології твердих лікарських форм із речовинами, які мають незадовільні фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості. Враховуючи те, що адеметіонін потребує особливих умов контролю вологості середовища і температури повітря, що практично унеможлиблює випуск препарату на його основі за звичайних умов, дослідження щодо вирішення вказаної проблеми із застосуванням новітнього обладнання, сучасних методик аналізу, починаючи з початкових етапів виробництва до отримання готового продукту, є доцільними і своєчасними.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану інноваційного розвитку ПАТ «Фармак» і науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (номер державної реєстрації НДР 0114U000945). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради НФаУ (**протокол № 8 від 31.03.2014 р.**)

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження була розробка складу, технології та методів контролю якості препарату гепатопротекторної дії на основі субстанції адеметіонін 1,4-бутандисульфону (далі – адеметіоніну) у формі таблеток.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

– вивчити та узагальнити дані літературного пошуку щодо сучасного стану терапії захворювань печінки, характеристики та асортименту препаратів гепатопротекторної дії на вітчизняному фармацевтичному ринку;

– обґрунтувати склад таблеток на підставі вивчення фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей модельних сумішей діючої та допоміжних речовин і сумісності складових компонентів препарату;

– розробити технологію таблеток, а саме: визначити спосіб і умови таблетування, підібрати параметри покриття їх плівковою оболонкою;

– розробити та провести валідацію методики кількісного визначення та ідентифікації діючої речовини адеметіоніну, а також кількісного вмісту домішок;

– вивчити фармакотехнологічні, фізико-хімічні показники якості одержаних таблеток, їх стабільність, умови зберігання й встановити термін придатності;

– дослідити фармацевтичну еквівалентність розробленого генеричного лікарського засобу в порівнянні з препаратом «Гептрал» (фірма Abbott, Італія);

– розробити проекти МКЯ, технологічної документації на таблетки на основі адеметіоніну, провести масштабування та апробацію технології у промислових умовах, а також напрацювання серії препарату для клінічних досліджень.

Об'єкт дослідження – субстанція адеметіонін 1,4-бутандисульфонату двох іноземних виробників, допоміжні речовини, експериментальні зразки таблеткових мас, таблеток, препарат порівняння Гептрал (фірма Abbott, Італія).

Предмет дослідження – розробка оптимального складу і раціональної технології таблеток на основі адеметіоніну, вивчення фізико-хімічних і технологічних характеристик лікарських компонентів та маси для таблетування, розробка методик контролю якості таблеток та їх фармацевтичної еквівалентності, встановлення умов і терміну придатності, розробка проектів технологічної та аналітичної документації.

Методи дослідження. У роботі були використані загальноприйняті методи фізико-хімічних (вологопоглинання, вологовміст) та фармакотехнологічних властивостей (плинність, кут укосу, насипна щільність, здатність до пресування, сила виштовхування), а також методи дослідження показників якості таблеток (середня маса, однорідність дозування, стійкість таблеток-ядер до роздавлювання, стираність таблеток-ядер, розпадання, розчинення, мікробіологічна чистота) згідно з вимогами Державної фармакопеї України (ДФУ) та Європейської фармакопеї (ЄФ). Для кількісного аналізу таблеток на основі адеметіоніну були використані сучасні фізико-хімічні методи (високоєфективна рідинна хроматографія, інфрачервона спектроскопія, термогравіметричний аналіз). Статистичну обробку даних проводили згідно з вимогами ДФУ.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі теоретичних та експериментальних досліджень запропоновано методологічний підхід до створення таблеток із гігроскопічними речовинами.

Вперше науково обґрунтовано і розроблено оптимальний склад і раціональну технологію препарату на основі адеметіоніну у формі таблеток гепатопротекторної дії.

Досліджено вплив адеметіоніну на фізико-хімічні і технологічні характеристики мас для таблетування, що дозволило обрати раціональний спосіб отримання таблеток (суха грануляція шляхом брикетування) та склад і концентрацію плівкової кишковорозчинної оболонки.

Установлено критичні параметри технології (температура – 20°C, вологість - не більше 20%) та нанесення плівкової оболонки; доведено, що використання стадії брикетування у виробництві покращує технологічні властивості маси для таблетування, а склад плівкового покриття (акрилів жовтий 93A220018, поліетиленгліколь 6000, диметикон) захищає таблетку та забезпечує кишковорозчинний ефект.

Визначено показники якості таблеток на основі адеметіоніну; розроблено методику кількісного визначення діючої речовини методом вискоэффективної рідинної хроматографії та доведено її валідність (межа визначення методики становить 0,90446 мг/мл, а межа кількісного визначення – 3,01488 мг/мл). Ідентифікацію адеметіоніну здійснено методом ВЕРХ.

Експериментально встановлено стабільність препарату при зберіганні протягом двох років при температурі не вище 25°C у блистерах із фольги, ламінованої полівінілхлоридом та поліамідом. Новизна досліджень підтверджена патентом України на корисну модель № 113674 «Спосіб одержання фармацевтичної композиції на основі адеметіонін 1,4-бутандисульфонату».

Практичне значення отриманих результатів. На основі проведених досліджень створено і запропоновано для практичної медицини і фармації вітчизняний лікарський препарат (ЛП) гепатопротекторної дії на основі адеметіоніну у формі таблеток.

Розроблено проекти технологічної документації (ТР, ВР, ПВС, ППС) та методики контролю якості (МКЯ).

Розроблено експрес-методику визначення вмісту вологи у таблетках за допомогою термогравіметричного аналізу та ідентифікації адеметіоніну методом ІЧ-спектроскопії, які впроваджено в роботу виробничої ділянки ТЛФ на ПАТ «Фармак» (акт від 14.11.2017 р.).

Технологію препарату масштабовано та апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «Фармак» (акт від 14.11.2017 р.). Проведено напрацювання серії препарату і передано на клінічні дослідження та реєстрацію (лист ПАТ «Фармак» № 26/9746 від 06.11.2017 р., наказ МОЗ України № 465 від 27.04.2017 р.).

Результати досліджень впроваджено в навчальний процес Запорізького державного медичного університету (акт від 06.09.2017 р.), Української військово-медичної академії (акт від 20.09.2017 р.), Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (акт від 12.10.2017 р.), кафедри заводської технології ліків НФаУ (акт від 02.11.2017 р.), Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (акт від 10.10.2017 р.), Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (акт від 29.09.2017 р.), Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (акт від 04. 10. 2017 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Автором особисто було здійснено літературний пошук та аналіз сучасних досліджень за визначеним напрямком. Проведено експериментальну роботу за темою дисертації і науковий аналіз усіх отриманих результатів; вивчено фізико-хімічні властивості субстанції, фармакотехнологічні властивості модельних композицій та готового препарату; підібрано оптимальний склад (якісний і кількісний), відпрацьовано різні варіанти технології одержання таблеток-ядер та режими нанесення на них плівкової оболонки; розроблено технологію, методики контролю якості препарату, вивчено його стабільність; підібрано упаковку; узагальнено результати вивчення фармацевтичної еквівалентності препарату. Отримані результати статистично оброблено та систематизовано. Постановку мети і завдань, обговорення результатів проведено разом із науковим керівником.

Персональний внесок дисертанта в опублікованих наукових працях зі співавторами (Т.Г. Ярних, М.І. Борщевською, І.Б. Янчуком, Г.І. Борщевським, В.А. Коноваленком) вказано за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку фахових видань.

Співавторами наукових праць дисертанта захищено такі дисертації: Борщевський Г.І. «Теоретичне обґрунтування та розробка ліпосомальних лікарських препаратів у формі ін'єкційного розчину та спрею на основі нанобіотехнології», Харків, 2016; Борщевська М.І. «Дослідження і розробка органопрепаратів на основі фізіологічно активних комплексів амніону людини та пантів оленів», Харків, 1996; Янчук І. Б. «Взаємозв'язок структурних особливостей вуглецевих матеріалів з їх оптичними та механічними властивостями», Київ, 2005 р.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі» (Луганськ, 2014); II науково-практичній конференції Школи молодого науковця «Сучасні дослідження для оптимізації життєвого циклу ліків» (Київ, 2014); VIII Науково-практичній конференції «Управління якістю в фармації» (Харків, 2014); I Міжнародній науково-практичній конференції інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014); II Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2015); II Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Теоретичні та профілактичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2016); Міжнародній конференції «Vedecký prumysl evropskeho kontinentu» (Прага, 2016); VIII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2016).

Публікації. За темою кандидатської дисертації опубліковано 17 наукових праць, з них 7 статей у фахових виданнях (зокрема 1 у закордонному, що

входить до науково-метричних баз), 1 стаття в інших виданнях, 8 тез доповідей, 1 патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 196 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 145 сторінок), складається зі вступу, огляду літератури (1 розділ), 3 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літератури і додатків. Отримані результати досліджень відображені в 41 таблиці і 32 рисунках. Список літератури містить 154 джерела, з них 107 кирилицею та 47 латиницею. Кількість додатків - 20.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету та основні завдання досліджень, визначено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, наведено відомості щодо впровадження одержаних результатів та структура роботи.

У **першому розділі «Сучасний стан та перспективи створення вітчизняних лікарських препаратів гепатопротекторної дії»** розглянуто сучасний стан терапії захворювань печінки, наведено характеристику препаратів гепатопротекторної дії, відмічено їх переваги та недоліки, описано фармакологічні та фізико-хімічні властивості адеметіоніну. Зроблено висновок про доцільність створення таблеток на основі амінокислоти адеметіоніну, вкритих кишковорозчинною оболонкою.

У **другому розділі «Об'єкти та методи дослідження»** описано загальну методологію створення кишковорозчинних таблеток на основі адеметіоніну, наведено характеристику діючих та допоміжних речовин, описано фізико-хімічні, фармакотехнологічні та біологічні методи досліджень, що застосовувалися для оцінки якості одержаних таблеток.

У **третьому розділі «Теоретичне обґрунтування складу та розробка технології таблеток на основі субстанції адеметіоніну»** наведено результати експериментальних досліджень із вибору виробника субстанції та обґрунтування кількості допоміжних речовин, вивчення сумісності компонентів, розробки технології, підбору первинного пакування, дослідження стабільності одержаного препарату, масштабування процесу виробництва і визначення критичних параметрів технології отримання кишковорозчинних таблеток з адеметіоніном.

Для створення препарату використовували субстанцію адеметіонін 1,4-бутандисульфوناتу (далі - адеметіонін). Фізико-хімічні властивості наведені у табл.1.

При розробці складу таблеток, препаратом порівняння служив лікарський засіб «Гептрал» (фірма Abbott, Італія), який містить адеметіонін 1,4-бутандисульфонат 760 мг (що відповідає 400 мг адеметіоніну). Допоміжні речовини, що входять до складу ядра таблетки, були взяті за оригінальним препаратом «Гептрал», але їх різновиди та концентрації було підібрано експериментально з урахуванням фармакотехнологічних властивостей мас для таблетування.

Характеристика адеметіоніну виробника № 1

Параметр	Значення
Опис	Білий або майже білий гігроскопічний порошок
Розчинність	Добре розчинний у воді Р, легко розчинний у формаїді або суміші формаїд-метанол (1:1).
рН	Від 1,0 до 3,0
Прозорість	Розчин S повинен бути прозорим або не інтенсивнішим за еталон II
Кольоровість	Розчин S має бути безбарвним або забарвлення розчину має бути не інтенсивнішим за еталон Y ₄
Вміст води	Не більше 4,0 %
Важкі метали	Не більше 0,002%
Сума домішок	Не більше 3,0 %
Мікробіологічна чистота	Критерій прийнятності: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) і загальне число дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) 10 ² КУО/г
Бактеріальні ендотоксини	Не більше 0,35 МО/мг
Кількісне визначення S,S-ізомер	Не менше 60 %
Адеметіонін 1,4-бутандисульфат	Від 95,0 % до 105,0 % в перерахуванні на безводну речовину

Для досліджень було напрацьовано 6 зразків сумішей допоміжних речовин у різних співвідношеннях. Кількість допоміжних речовин варіювали у таких межах: МКЦ 200 та МКЦ 102 3–10 %, натрію крохмаль гліколят 0,5–8 %, кремнію діоксид колоїдний безводний 200 та 300 0,4–4 %, магнію стеарат 0,4–1,5 %. Фармакотехнологічні дослідження показали, що у зразку № 1 (приготований із кремнію діоксидом колоїдним безводним 200 і МКЦ 102) маса була незадовільною за всіма показниками.

У зразках № 2–5 маса також не відповідала вимогам за показниками плинності і насипної густини. Найбільш раціональним виявився зразок № 6 (МКЦ 200 – 86,0 мг, натрію крохмаль гліколяту - 10,0 мг, кремнію діоксиду колоїдного безводного -300 – 4,5 мг, магнію стеарату – 4,5 мг). Плинність маси складала $0,56 \pm 0,35$ г/с, кут укошу – $28,5 \pm 2,1$ град, насипна щільність вільна – $0,48 \pm 0,15$ г/мл, ущільнена – $0,56 \pm 0,12$ г/мл.

Далі нами було досліджено фармакотехнологічні характеристики обраної суміші із субстанцій адеметіоніну, отриманої від різних виробників, які позначено як зразки № 1 і зразок № 2.

Дослідження проводили за допомогою тестера для визначення насипної щільності Erweka SVM 202, тестера для визначення плинності порошків Erweka GT, приладу для ситового аналізу Retseh AS200 і універсального інструменту для гранулометричного аналізу (розподілу часток за розмірами) лазерного дифракційного аналізатора Mastersizer 3000. Перевагою цього приладу є наявність камери із сухим стисненим повітрям.

Оскільки субстанція адеметіоніну гігроскопічна, досліджувані зразки готували методом сухого змішування компонентів при контролі вологості і температури (вологість - не вище 20%, температура – не вище 20°C). Склад допоміжних компонентів і технологічний процес приготування маси для таблетування в усіх досліджуваних зразках були ідентичними (табл. 2).

Таблиця 2

Фармако-технологічні показники мас для таблетування (n = 5)

Маса для таблетування	Плинність, г/с	Кут укосу, град.	Насипна щільність, г/мл	
			вільна	ущільнена
Зразок № 1	0,56 ± 0,41	28,5 ± 2,3	0,48 ± 0,15	0,56 ± 0,12
Зразок № 2	1,09 ± 15,00	46,6 ± 2,8	0,35 ± 0,14	0,45 ± 0,12

При роботі з досліджуваними зразками візуально було помічено, що зразок № 1 володіє більшою однорідністю, ніж зразок № 2. Це підтверджують і результати наведені в табл. 2, з яких видно, що зразок № 1 порівняно зі зразком № 2 має кращу плинність. Крім того, в зразку № 2 відхилення від середнього значення має великий розбіг, що свідчить про неоднорідність маси.

Плинність маси є комплексною характеристикою, що пов'язана з розміром і формою частинок, вологістю, гранулометричним складом, насипною щільністю і кутом укосу. Так, значення кута укосу в зразку № 1, відповідно до шкали Карра, свідчить про його добру плинність, а в зразку № 2 про незадовільну. У процесі дослідження цю масу необхідно було струшувати і перемішувати.

Різниця вільної насипної щільності та щільності після усадки показує здатність досліджуваних мас до ущільнення. Показники значень плинності і насипної щільності було враховано далі при виборі швидкості пресування на таблет-пресі.

Далі було проведено вивчення фракційного складу таблеткових мас методом ситового аналізу.

Результати фракційного складу (рис. 1, табл. 3, 4) мають таке значення: зразок № 1 37,4% > 90 < 62,6%, і зразок № 2 18,66% > 90 < 81,34%. За аналізом наведених даних, видно, що зразок № 2 більш дрібнодисперсний і тому має незадовільну плинність. Така маса буде погано дозуватися за об'ємом на таблет-пресі, а таблетки будуть неоднакові за масою та міцністю. Крім того, неоднорідність фракційного складу впливатиме на зовнішній вигляд таблеток.

Значення розподілу часток за розміром більш вузьке в масі зразка № 1, більшу частину фракції становлять частинки розміром не більше 90,8 мкм.

Таблиця 3

Фракційний склад мас для таблетування методом ситового аналізу

Номер сита	Зразок № 1		Зразок № 2	
	маса фракції, г	кількість фракції, %	маса фракції, г	кількість фракції, %
2 мм	0	0	0	0
1 мм	0,04	0,08	0	0
710 мкм	0	0	0,04	0,08
500 мкм	0	0	0	0
355 мкм	0,56	1,12	0,77	1,54
180 мкм	2,45	4,9	3,19	6,38
125 мкм	4,97	9,94	1,51	3,02
90 мкм	10,68	21,36	3,82	7,64
63 мкм	15,62	31,24	4,08	8,16
Піддон	15,68	31,36	36,59	73,18

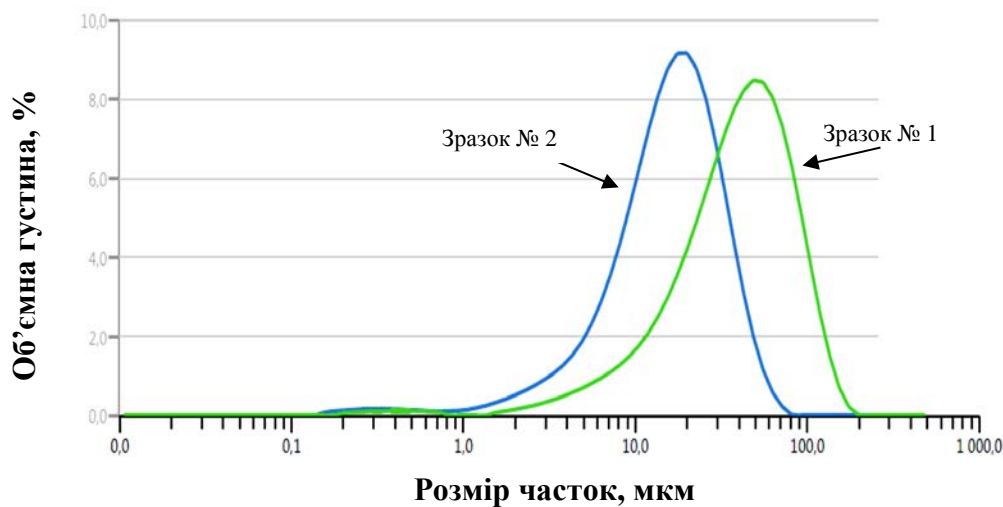


Рис. 1 Фракційний склад мас для таблетування методом лазерної дифракції

Таблиця 4

Фракційний склад мас для таблетування

Об'ємні частки, %	Розмір, мкм	
	зразок № 1	зразок № 2
X_{10}	Не більше 12,0	Не більше 5,24
X_{50}	Не більше 41,4	Не більше 16,2
X_{90}	Не більше 90,8	Не більше 34,9

Отже, аналізуючи одержані результати, можна зробити висновок, що маса для таблетування, приготована із субстанції виробника № 1, за показниками плинність, кутом укусу, насипною щільністю і фракційним складом є більш технологічною, тому і була обрана для подальшого вивчення для отримання таблеток на її основі.

Під час розробки технології таблеток були використані методи вологої, структурної та сухої грануляції. Волога грануляція містила такі етапи: змішування компонентів, приготування розчину зволожувача, гранулювання, сушіння та обпудрювання, таблетування й покриття. Гранулювання здійснювали за допомогою змішувача-гранулятора Glatt TMG 1. Щодо структурної грануляції, то стадії цього методу є аналогічними із вище зазначеними, єдина відмінність у тому, що сам процес гранулювання здійснювали в сушарці псевдозрідженого шару Mini-Glatt.

Суха грануляція містить такі стадії: змішування компонентів, гранулювання, подрібнення, просіювання та обпудрювання. Процес грануляції здійснювали двома способами: брикетування та компактування.

Компактування проводили за допомогою компактера-гранулятора Powtec RCC 100 x 20 (Pharma) за таких умов: тиск - 110–200 бар, частота обертання змішувача – 30,0 об./хв, частота обертання роликів преса – 8,0 об./хв, діаметр отворів сита – 1,25 мм, частота обертання ротора - 40–50 об./хв. Брикетування здійснювали на таблетковому пресі Korsch XL 100 (прес-інструмент з довжиною пуансонів $22,7 \pm 0,1$, шириною – $11 \pm 0,1$, копір наповнення № 14, зусилля пресування – 15–20 кН). Таблетки подрібнювали крізь фрикційне роторне сито з діаметром отворів 2,0 мм, отримані гранули просіювали крізь сито з діаметром 1,20 мм. У приготованих сумішах визначали насипну щільність, плинність і кут укусу.

Спостереження під час вологої та структурної грануляції показали, що при контакті з розчином зволожувача або зі звичайною водою маса для таблетування комкувалася, утворювала грудки і налипала, що, зі свого боку, унеможлиблювало ні подальше пресування цього гранулята, ні визначення його фармакотехнологічних показників.

Такі технології не підходять для цієї субстанції, тому нижче представлені результати, одержані під час вивчення властивостей гранулята (табл. 5), отриманого шляхом компактування (зразок № 1) і брикетування (зразок № 2), а також таблеток на їх основі (табл. 6).

Таблиця 5

Фізичні характеристики маси для таблетування

Показник якості	Зразок № 1 (компактування)	Зразок № 2 (брикетування)
Плинність, г/с	$0,198 \pm 4,81$	$0,2 \pm 3,0$
Кут укусу, град	$37,6 \pm 0,55$	$35,0 \pm 0,40$
Насипна щільність, г/мл	0,63	0,75

Як видно із табл. 5, плинність, кут укусу та насипна щільність зразків № 1 і 2 майже однакові. Це свідчить про те, що суха грануляція дає змогу отримати масу для таблетування із задовільними фармакотехнологічними показниками.

На наступному етапі роботи одержували таблетки-ядра. Таблетування виконували на лабораторному таблетковому пресі Korsch XL 100 (прес-інструмент із довжиною пуансонів $18,7 \pm 0,1$, шириною $8,6 \pm 0,1$, копір наповнення - № 14, зусилля пресування – 15–25 кN). Одержували таблетки овальної форми (ширина – $8,6 \pm 0,1$ мм, довжина - $18,7 \pm 0,1$ мм, висота – $6,7 \pm 0,5$ мм) і досліджували за такими показниками: розпадання, стираність, стійкість до роздавлювання.

У табл. 6 наведено результати визначення фармакотехнологічних показників таблеток-ядер, за якими видно, що таблетки одержані з гранулята № 1, розпадаються довше на 2 хв, хоча стійкість до роздавлювання, як один із параметрів, що може вплинути на розпадання, в обох зразках однакова. Крім того, у процесі визначення стираності на досліджуваних зразках № 1 спостерігалися механічні пошкодження.

Таблиця 6

Фармакотехнологічні показники таблетки-ядра

Показник якості	Вимоги	Зразок № 1 (компактування)	Зразок № 2 (брикетування)
Розпадання, хв	Не більше 15	9	7
Стираність, %	Не більше 1,0	0,01 (спостерігалися сколи)	0
Стойкість до роздавлювання, Н	182–332	223–277	225–293

Отже, в результаті комплексу проведених досліджень було встановлено оптимальний склад таблетки-ядра на основі адеметіоніну (табл. 7).

Таблиця 7

Оптимальний склад таблетки-ядра препарату

Компоненти	Співвідношення
Адеметіонін : натрію крохмаль гліколят	76:1
Адеметіонін : мікрокристалічна целюлоза 200	9:1
Адеметіонін : аеросил	168:1
Адеметіонін : магнію стеарат	168:1

Для покриття таблеток використовували готову композицію ACRYL-EZE. До її складу входять такі речовини: співполімер метакрилової кислоти (плівкоутворювач), триетилцитрат (пластифікатор), натрію лаурилсульфат,

натрію бікарбонат, титану діоксид і тальк. Тальк знижує липкість висихаючої лакової плівки та сприяє утворенню гладкої поверхні. Титану діоксид надає покриттю рівномірного білого кольору, що робить лакову плівку непрозорою.

Було приготовано три зразки з вмістом плівкового покриття 8, 10 та 12% від загальної маси таблетки (табл. 8). Концентрація розчину покриття, за рекомендаціями виробника, становила 20%; функцію піногасника виконував розчин диметикону, пластифікатора – поліетиленгліколь 6000.

Таблиця 8

Визначення вмісту покриття таблеток

Вміст покриття Acryl EZE 93A у таблетці, %	Розпадання	
	Не більше 60 хв у фосфатному буфері рН 6,8, хв	Відсутність дії протягом 2 год в 0,1М розчині кислоти хлористоводневої
12	150	Витримує
10	54	Витримує
8	27	Витримує

Захист від впливу вологи забезпечували всі концентрації досліджуваного покриття, але за показником «Розчинення» найбільш оптимальною було обрано 8 %. Якісний склад препарату наведено у таблиці 9.

Таблиця 9

Якісний склад препарату на основі адеметіоніну

Речовина	Функціональне значення компонента
Адеметіоніну 1,4-бутандисульфат	Діюча речовина
Кремнію діоксид колоїдний безводний	Ковзна
Натрію крохмаль гліколят	Дезінтегрант
Магнію стеарат	Змащуюча
Целюлоза мікрокристалічна	Зв'язувальна
<i>Допоміжні компоненти для плівкового покриття:</i>	
Метакрилатного сополімеру дисперсія	Компонент покриття
Поліетиленгліколь 6000	Пластифікатор
Тальк	Компонент покриття
Диметикону емульсія	Піногасник
Полісорбат 80	Пластифікатор

У таблиці 10 наведено результати, вивчення розпадання та розчинення таблеток вкритих кишковорозчинною оболонкою. Усі зразки задовольняють вимоги ДФУ, але зразок № 1, за показником розпадання у фосфатному буфері не відповідає препарату порівняння (не більше 30 хв).

**Фармакотехнологічні показники таблеток на основі адеметіонін
1,4-бутандисульфату, вкритих плівковою оболонкою**

Показник якості	Вимоги ДФУ 2.9.1 та ДФУ 2.9.3 (метод В)	Зразок № 1 (компактування)	Зразок № 2 (брикетування)
Розпадання, хв			
У 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої	Відсутність дії протягом 2 год	Витримує	Витримує
У фосфатному буферному розчині рН 6,8	Не більше 60 хв	40 хв	20 хв
Розчинення			
У 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої	≤10 % діючої речовини	0,2 %	0,1 %
У фосфатному буферному розчині рН 6,8	≥75 % діючої речовини	94 %	94 %

Із наведених вище результатів видно, що оптимальним методом одержання таблеток на основі адеметіоніну є таблетування з попереднім брикетуванням маси і покриття таблеток-ядер кишковорозчинною оболонкою.

Препарат отриманий із задовільними фармакотехнологічними показниками, використовували для подальшого дослідження з вивчення сумісності компонентів. Для цього було приготовано модельні суміші кожної із допоміжних речовин з адеметіоніном, які зберігалися в умовах прискореної стабільності (температура - 40°C, вологість - 75 %) протягом чотирьох тижнів. Референтним зразком служила сама субстанція адеметіоніну. Дослідження зразків проводилося за допомогою рідинного хроматографа Agilent1200 (рис.2).

У процесі старіння модельних сумішей сума невизначених домішок у їх складі не перевищувала значень, отриманих при дослідженні за таких самих умов субстанції адеметіоніну (0,25 %), і відповідала вимогам його специфікації за цим показником (не більше 3,0 %). Отже, вибраний якісний і кількісний склад не впливає на діючу речовину, не призводить до її деградації і дозволяє прогнозувати стабільність препарату протягом терміну придатності.

Це підтверджують і результати, одержані при дослідженні отриманих таблеток-ядер за допомогою інфрачервоної спектроскопії (рис. 3). Із рисунку видно, що спектри інфрачервоного пропускання препарату на основі субстанції адеметіоніну с. 020714 і препарату порівняння «Гептрал» співпадають за частотним положенням характеристичних смуг та інтенсивністю.

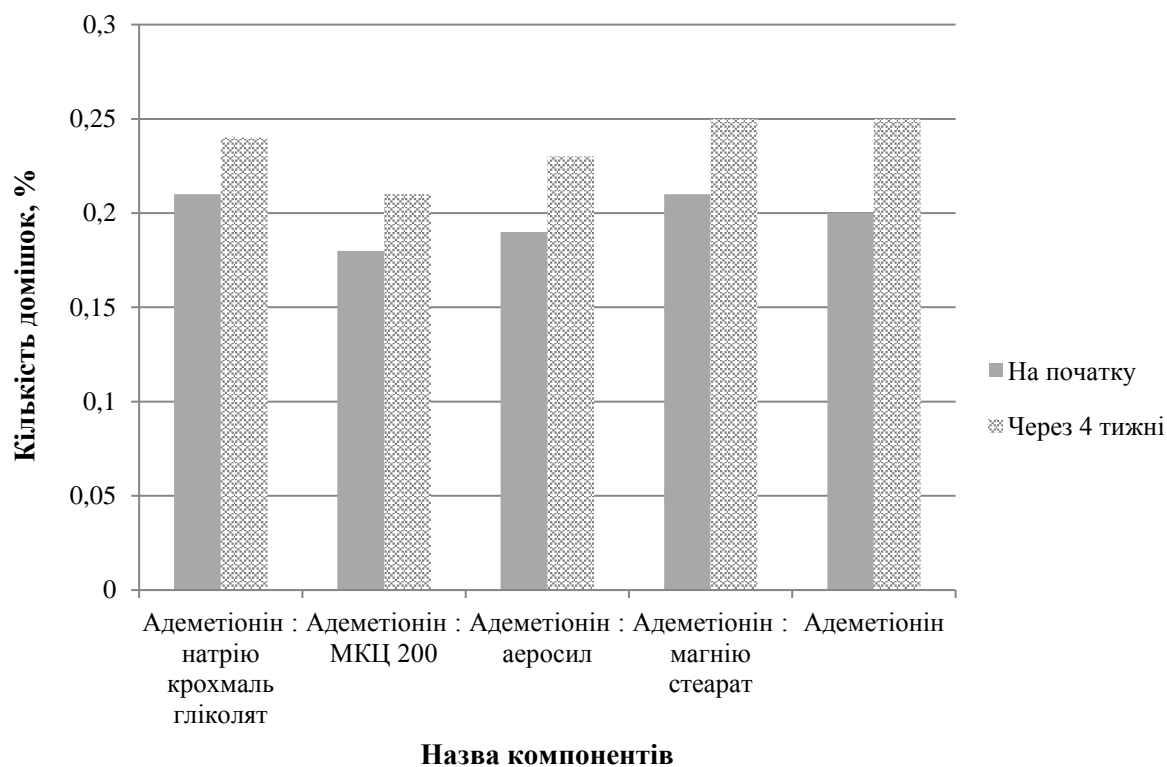


Рис. 2 Визначення сумісності компонентів препарату

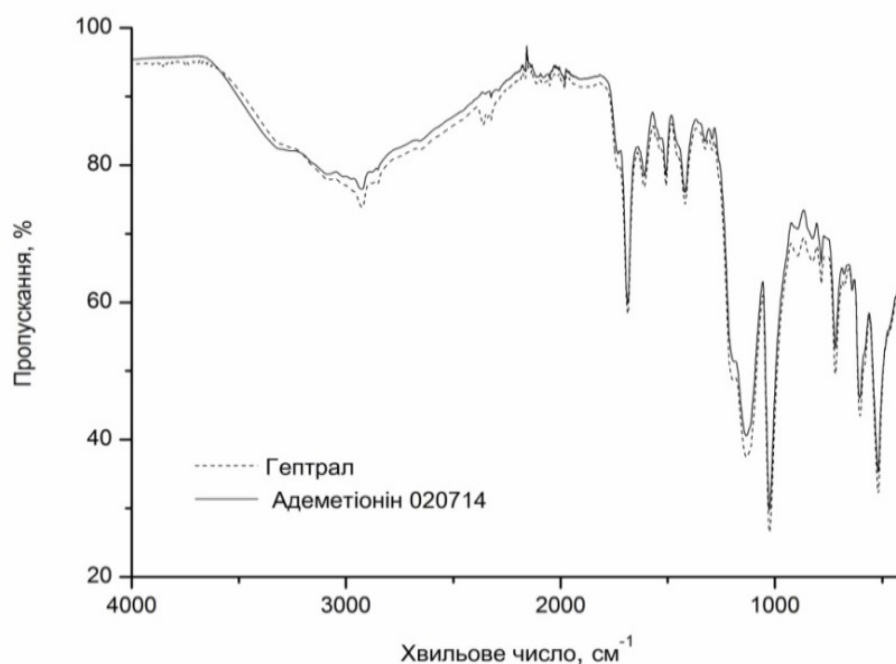


Рис. 3 ІЧ-спектри інфрачервоного пропускання зразка с. 020714 і препарату порівняння «Гептрал»

При розробці технології таблеток вивчали умови одержання препарату. Були напрацьовані серії таблеток при різній вологості середовища і постійній температурі 20° С. У зразках, одержаних за умов відносної вологості

середовища 30 і 40 % вміст води у таблетці становив 5,0 і 5,7 % відповідно, що було на межі або виходило за встановлені норми.

Крім того, зразки не відповідали вимогам за показником «Опис». Тому оптимальними умовами одержання якісного продукту є відносна вологість не вище 20 % і температура 20° С.

Технологічний процес одержання таблеток складається з основних стадій, які наведено на технологічній схемі виробництва (рис. 4). Контроль критичних параметрів здійснювали відповідно до проекту технологічного регламенту.

У процесі масштабування технології було проведено вивчення показників якості чотирьох серій дослідно-промислових зразків таблеток у порівнянні з лабораторними зразками та із препаратом «Гептрал» (табл. 11).

Таблиця 11

**Порівняльний аналіз хімічних властивостей лабораторних,
дослідно-промислових зразків та препарату «Гептрал»**

Показники	Лабораторні зразки	Дослідно-промислові зразки	Гептрал
Кількісний вміст Адеметіоніну (від 380 мг до 420 мг), мг	409,0	411,2	407,2
Кількісний вміст S,S-ізомеру (не менше 50%), %	69,5	70,5	71,8
Супровідні домішки, (сума домішок - не більше 3,0 %), %	1,5	1,8	1,6

Дослідження показали, що кількісний вміст діючої речовини, S,S-ізомеру та суми супровідних домішок у лабораторних, дослідно-промислових зразках відповідають вимогам проекту МКЯ. Вказані показники практично не відрізняються від таких у препараті «Гептрал».

Фармакотехнологічні властивості таблеток, отриманих у лабораторних та дослідно-промислових умовах, а саме розпадання, стіраність та стійкість до роздавлювання, знаходяться у певних межах і відповідають вимогам ДФУ.

Отже, апробація лабораторної технології препарату в промислових умовах підтвердила ідентичність лабораторних і дослідно-промислових зразків таблеток та повну відтворюваність запропонованої технології.

**Вихідна сировина, проміжна
продукція та матеріали**

**Контроль у процесі
виробництва**



Рис. 4 Технологічна схема виробництва таблеток з адеметіоніном

У четвертому розділі «Розробка методик аналізу якості та дослідження фармацевтичної еквівалентності таблеток з адеметіоніном у порівнянні з препаратом «Гептрал»» представлено розробку експрес-методик та аналітичних методик контролю якості таблеток: ідентифікації та кількісного визначення адеметіоніну і його ізомеру (рис. 5), а також супровідних домішок (рис. 6).

Експрес-методику ідентифікації адеметіоніну розроблено методом ІЧ-спектроскопії та ДСК, визначення вмісту води в таблетках - методом ТГА, які впроваджено в постадійний контроль виробництва таблеток на ПАТ «Фармак».

Для ідентифікації адеметіоніну в таблетках використовували кольорові реакції та метод ВЕРХ. Кількісне визначення адеметіоніну, його ізомеру та супровідних домішок проводили методом ВЕРХ.

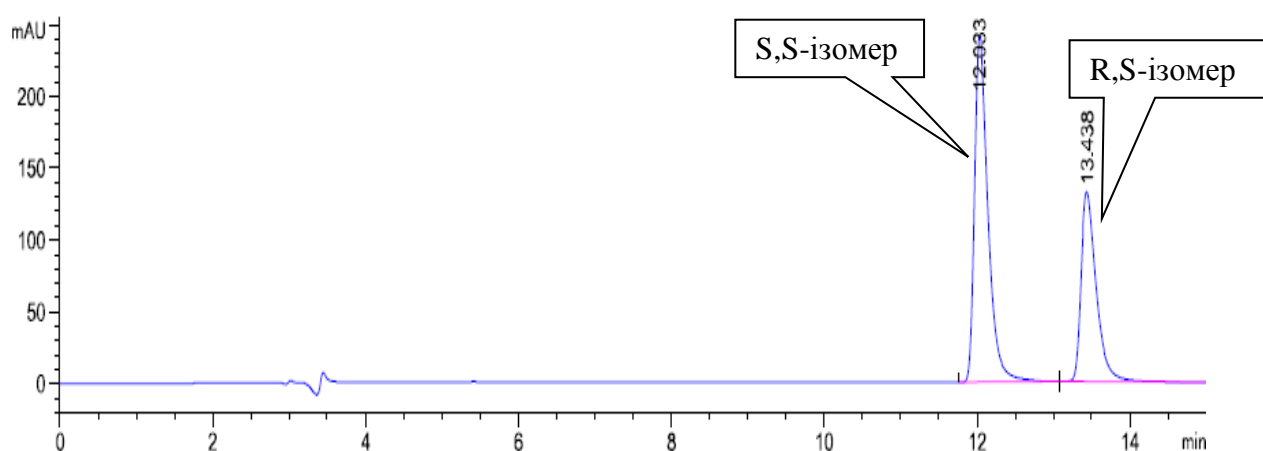


Рис. 5 Типова хроматограма випробовуваного розчину



Рис. 6 Типова хроматограма випробовуваного розчину

Загальну суму домішок визначали за сумою ідентифікованих та неідентифікованих домішок. Вміст домішок має бути таким:

Аденіну	Не більше 0,5 %
S-Аденозил-L-гомоцистеїну	Не більше 0,5 %
Метилу тіоаденозину	Не більше 1,5 %
Декарбоксі-S-адемпсил-метіонін іон	Не більше 1,5 %
Кожної неідентифікованої домішки	Не більше 0,2 %
Суми домішок	Не більше 3,0 %

Для встановлення класу розчинності субстанції адеметіоніну згідно з біофармацевтичною системою класифікації було проведено дослідження розчинності у водних середовищах при рН 1,2, рН 4,5 та рН 6,8 і температурі $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$ для 3 паралельних розчинів.

Установлено, що адеметіонін у дозі 1600 мг можна віднести до I класу БКС, тобто до речовини з високою біофармацевтичною розчинністю та високим ступенем проникнення.

Невід'ємною частиною дослідження фармацевтичної еквівалентності препарату є вивчення кінетики розчинення лікарського засобу та порівняння з профілем розчинення оригінального препарату.

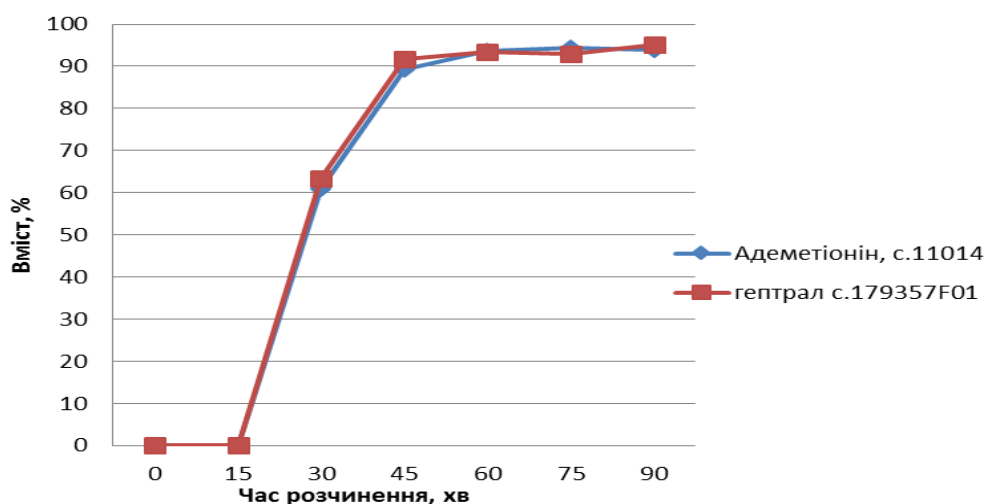


Рис. 7 Профіль розчинення досліджуваних препаратів

Результати досліджень *in vitro* (рис. 7) свідчать про те, що адеметіонін 1,4-бутандисульфат, таблетки кишковорозчинні по 400 мг (ПАТ «Фармак»), є подібним до оригінального препарату «Гептрал».

На підставі одержаних результатів було розроблено проект МКЯ, до якого внесено такі розділи: опис, ідентифікація, однорідність маси, однорідність дозованих одиниць, вміст води, розпадання, розчинення, супровідні домішки та їх сума, кількісне визначення, мікробіологічна чистота.

Стабільність отриманого препарату вивчали у різних видах первинного пакування. Оптимальним варіантом пакування є блістери з фольги, ламінованої ПВХ та поліамідом, що забезпечує стабільність препарату протягом усього терміну зберігання.

У табл. 12 наведено деякі показники якості та допустимі межі готового препарату в процесі зберігання. За всіма показниками якості проекту МКЯ таблетки відповідали установленим вимогам.

Фізико-хімічні показники препарату при довгостроковому зберіганні (25±2) °С і (65 ± 5)% у блістерах із фольги, ламінованої ПВХ та поліамідом

Показник	Вимоги проекту МКЯ	Точки контролю (міс.)						
		0	3	6	9	12	18	24
Однорідність маси	Від 888 до 982 мг (935 ± 5%)	930,3	914,5	956,7	943,2	975,8	927,8	932,3
Однорідність дозованих одиниць	Має витримувати вимоги	+	+	+	+	+	+	+
Вміст води	Не більше 10,0 %	2,9	3,5	4,1	5,7	6,4	7,0	7,3
Кількісне визначення Адеметіонін	Від 380 до 420 мг у перерахунку на середню масу таблетки	420,0	410,1	403,0	408,1	401,0	405,0	407,3
S,S-ізомер	Не менше 50 %	70,8	66,4	64,0	61,7	61,0	58,9	57,0

Примітка. «+» - витримує вимоги

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Теоретично й експериментально обґрунтовано, створено і запропоновано для практичної медицини препарат гепатопротекторної дії на основі субстанції адеметіоніну у формі таблеток.

1. Вивчено й узагальнено теоретичні дані щодо сучасного стану терапії захворювань печінки, асортименту препаратів гепатопротекторної дії на вітчизняному фармацевтичному ринку та визначено перспективи і методологію створення таблеток на основі адеметіоніну.

2. На підставі фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біологічних досліджень обґрунтовано склад таблеток з адеметіоніном відповідно до оригінального препарату «Гептрал». В якості допоміжних речовин обрано целюлозу мікрокристалічну 200, натрію крохмаль гліколят, кремнію діоксид колоїдний безводний (аероперл 300) та встановлено їх сумісність з адеметіоніном. Доза діючої речовини складає 760 мг на одну таблетку масою 935 мг ± 0,5%.

3. Розроблено кишковорозчинне плівкове покриття на основі готової суміші акрилів жовтий 93A220018, до складу якої було уведено макрогол (поліетиленгліколь 6000 - пластифікатор) та диметикон (піногасник). Встановлено вміст плівкового покриття - 8 %, від маси таблетки, що забезпечує кишковорозчинний ефект і відповідає вимогам ДФУ за показниками розпадання і розчинення.

4. Уперше розроблено спосіб отримання таблеток на основі адеметіоніну – суха грануляція шляхом брикетування та покриття таблеток-ядер

кишковорозчинною оболонкою. Установлено критичні параметри технології та умови отримання препарату – вологість не більша 20 % і температура не вища 20 °С. Розроблено технологію та технологічну документацію (проект ТР, ВР, ПВС, ППС).

5. Розроблена експрес-методика ідентифікації адеметіоніну методом інфрачервоної спектроскопії та диференціально-скануючої колориметрії та визначення вмісту води в таблетках методом термогравіметричного аналізу. Методики упроваджено в постадійний контроль виробництва таблеток на ПАТ «Фармак» (акт впровадження від 14.11.2017 р.). Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення адеметіоніну, визначено показники якості таблеток й встановлено умови і термін придатності препарату в блістерах із фольги, ламінованої полівінілхлоридом та поліамідом – 2 роки при температурі не вище 25°C.

6. Доведено фармацевтичну еквівалентність розробленого лікарського засобу у порівнянні з оригінальним препаратом «Гептрал» (фірма «Abbott», Італія). Вивчення кінетики розчинення препарату показало, що фактор подібності становить 86,0. Новизну досліджень підтверджено патентом України на корисну модель № 113674 «Спосіб одержання фармацевтичної композиції на основі адеметіонін 1,4-бутандисульфонату».

7. Проведено масштабування, апробацію технології та напрацювання серій препарату для клінічних досліджень (акт від 14.11.2017 р.). Фрагменти роботи впроваджено у навчальний процес вищих фармацевтичних і медичних закладів України (акти впровадження від 06.09.2017 р., 20.09.2017 р., 12.10.2017 р., 02.11.2017 р., 10.10.2017 р., 29.09.2017 р., 04. 10. 2017 р.).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях

1. Бурдак К. С., Ярних Т. Г., Борщевська М. І. Теоретичне вивчення підходів до створення твердих лікарських засобів на основі субстанції адеметіонін 1,4-бутандисульфонату. *Ліки України плюс*. 2015. № 1. С. 6–9. (Особистий внесок: пошук наявних іноземних та вітчизняних досліджень, аналіз та узагальнення даних, написання статті).
2. Development of the composition of enteric coated tablets based on ademetonine 1.4-butanedisulphonate / K. S. Burdak, T. G. Yarnykh, M. I. Borshchevska, I. V. Yanchuk. *Вісник фармації*. 2016. № 2 (86). С. 28–31. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).
3. Використання термічних методів аналізу при виборі оптимальної технології виробництва таблеток на основі субстанції адеметіонін 1,4-бутандисульфонату. / К. С. Бурдак, Т. Г. Ярних, І. Б. Янчук, Г. І. Борщевський. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 6. С.87–90. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, участь в оформленні статті).

4. Изучение фармако-технологических показателей (текучести и размера частиц) таблеточных масс с субстанцией адеметионин 1,4-бутандисульфоната / Е. С. Бурдак, Т. Г. Ярних, М. И. Борщевская, И. Б. Янчук, Г. И. Борщевский. *Рецепт*. 2016. № 2 (19). С. 145-149. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, участь в оформленні статті).
5. Вивчення стабільності таблеток на основі субстанції адеметеоніну 1,4-бутандисульфонату / К. С. Бурдак, Т. Г. Ярних, М. І. Борщевська, В. А. Коноваленко. *Український біофармацевтичний журнал*. 2016. № 4(45). С. 46-49. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання статті).
6. Бурдак К. С., Ярних Т. Г., Борщевська М. І. Розробка технології одержання таблеток на основі адеметионін 1,4-бутандисульфонату. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 1. С. 32–36. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).
7. Comparative analysis of tablets of different series and reference drug on the ground of the substance ademetionine 1,4-butandisulfonate by infrared spectroscopy/ К. S. Burdak, Т. Н. Yarnyh, М. I. Vorshchevska, I. В. Yanchuk. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 2. С.32–34. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання статті).

Патенти

8. Борщевський Г. І., Бурдак К. С., Жебровська Ф. І. Спосіб одержання фармацевтичної композиції на основі адеметионін 1,4-бутандисульфонату: пат. 113674 Україна: МПК А61К 9/14, А61К 47/02, С07Н 19/16. № u 201607969 ; заявл. 19.07.16 ; опубл. 10.02.17, Бюл. № 3. (Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка складу та технології таблеток, участь у підготовці формули винаходу та опису до патенту).

Наукові статті у збірниках

9. Бурдак К. С., Ярних Т. Г., Борщевська М. І. Гепатопротектори в лікуванні захворювань печінки: порівняльна характеристика. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології*: зб. наук. пр. Х.: НФаУ, 2016. С. 734–740.

Тези доповідей

10. Карпюк К. С., Ярних Т. Г., Борщевська М. І. Розробка оптимального складу таблеток на основі субстанції адеметионіну. *Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі*: мат. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Луганськ, 27–28 березня 2014 р. Укр. мед. альманах. 2014. Том 14. № 1. С. 78.
11. Карпюк К.С., Ярних Т.Г., Борщевська М.І. Розробка та стандартизація кишковорозчинного покриття у виробництві таблетки на основі субстанції

- адеметионіну. *Управління якістю в фармації*: матер. VIII Наук. –практ. конф., Харків, 23 травня 2014. Х.: НФаУ, 2014. С. 53.
12. Бурдак К. С., Ярних Т. Г., Борщевська М. І. Вибір оптимальних умов виробництва кишковорозчинних таблеток на основі гігроскопічної субстанції адеметионін 1,4-бутандіонсульфонату. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. І міжнар.наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 7–8 листопада 2014 р. Х.: НФаУ, 2014. С. 33.
13. Бурдак К. С., Ярних Т. Г., Борщевська М. І. Визначення сумісності компонентів у препараті «Адеметионін, таблетки кишковорозчинні, 400 мг». *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології*: матер. IV наук. –практ. конф. з міжн. уч., м. Харків, 16–17 жовтня 2014 р. Х.: НФаУ, 2014. С. 58.
14. Бурдак К. С., Ярних Т. Г., Борщевська М. І. Дослідження фармако-технологічних показників допоміжних речовин препарату на основі адеметионін 1,4-бутандисульфону. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали II міжнар. наук.-практ. інтернет – конф., м. Харків, 12–13 листопада 2015 р. Х. : НФаУ, 2015. С. 53–54.
15. Бурдак К. С., Ярних Т. Г., Борщевська М. І. Основні критерії підбору виробника діючої речовини препарату на основі адеметионін 1,4-бутандисульфону. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: матеріали II міжнародної науково–практичної internet-конференції, м. Харків, 21-23 березня 2016 р. / ред. кол.: Т.М. Гонтова та ін. Х: НФаУ, 2016. С. 50–51.
16. Використання інфрачервоної спектроскопії у порівняльному аналізі таблеток на основі адеметионін 1,4-бутандисульфону / К. С. Бурдак, Т. Г. Ярних, М. І. Борщевська, І. Б. Янчук. *Vedecky prumysl evropskeho kontinentu-2016: Materiály XII mezinárodní vědecko - praktická konference*, Praha, 2016. Praha: Publishing House «Education and Science» s.r.o, 2016. №10. С. 64–66.
17. Бурдак, К. С., Ярних Т. Г., Борщевська М. І. Дослідження стабільності та встановлення терміну придатності таблеток на основі субстанції адеметионін 1,4-бутандисульфону за допомогою ВЕРХ. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи*: матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 13–16 вересня 2016 р.: у 2 т. Т.1. Харків: НФаУ, 2016. С. 239.

АНОТАЦІЯ

Бурдак К. С. Створення препарату гепатопротекторної дії на основі субстанції адеметионіну в формі таблеток. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 - Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація - Національний фармацевтичний університет, Харків, 2018.

Дисертація присвячена розробці складу і технології препарату гепатопротекторної дії на основі адеметіонін 1,4-бутандисульфону у формі таблеток.

Проведено дослідження та порівняльний аналіз фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей субстанції двох іноземних виробників. Підібрано якісний і кількісний склад допоміжних речовин, досліджено їх сумісність.

Розроблено раціональну технологію таблеток-ядер і параметри нанесення плівкового кишковорозчинного покриття. Установлено, що оптимальними умовами отримання таблеток є вологість не більше 20%, і температура не вище 20 ° С. Розроблено проект технологічної нормативної документації (ТР, ВР, ПВС, ППС).

Розроблено експрес-методику ідентифікації адеметіоніну методом ІЧ-спектроскопії та ДСК і визначення вмісту води в таблетках методом ТГА, які впроваджено на ПАТ «Фармак» (акт впровадження від 14.11.2017 р.). Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення адеметіоніну, визначено показники якості таблеток й установлено умови і термін придатності препарату в блістерах із фольги, ламінованої ПВХ і поліамідом - 2 роки при температурі не вище 25°C.

Дослідження дозволили отримати препарат фармацевтично еквівалентний препарату порівняння «Гептрал» (фірма Abbott, Італія).

Проведено апробацію, масштабування технології та напрацювання серій препарату для клінічних досліджень.

Ключові слова: гепатопротектор, адеметіонін, кишковорозчинна оболонка, суха грануляція, брикетування, пряме пресування.

АННОТАЦІЯ

Бурдак Е. С. Создание препарата гепатопротекторного действия на основе субстанции адеметионина в форме таблеток. - Рукопись.

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, 2018.

Диссертация посвящена разработке состава и технологии препарата гепатопротекторного действия на основе адеметионин 1,4-бутандисульфоната в форме таблеток.

Проанализированы ассортимент гепатопротекторов, отмечены их преимущества и недостатки, рассмотрены механизмы и подходы к терапии заболеваний печени. Согласно международной классификационной системе АТС гепатопротекторы относятся к группе А05В - лекарственные средства, используемые при заболеваниях печени, липотропные вещества. По данным Государственного реестра лекарственных препаратов, по состоянию на январь 2017, в Украине было зарегистрировано 69 наименований препаратов гепатопротекторного действия. Определено, что препараты, в составе которых содержатся аминокислоты, занимают второе место в общем перечне

гепатопротекторов, их доля на отечественном рынке составляет 31%. Из аминокислот, которые обычно используются в качестве гепатопротекторов, чаще всего применяют метионин и его активную форму адеметионин (S-аденозил-L-метионин).

Установлено, что обычно лечение гепатопротекторами является длительным процессом, поэтому удобной формой приема медицинских препаратов данной группы были и остаются таблетки, совершенствование состава и технологии которых - актуальный вопрос для фармацевтических производств. Кроме того, сегодня в Украине отсутствует отечественный препарат на основе адеметионина, поэтому целесообразно было рассмотреть возможность производства данного лекарственного средства с применением новейших методик анализа от начальных этапов производства до получения готового продукта.

В работе показаны теоретические требования и особенности создания твердых лекарственных форм в виде кишечнорастворимых таблеток, определены основные этапы такого производства.

Проведены исследование и сравнительный анализ физико-химических и фармакотехнологических свойств субстанции двух иностранных производителей. Подобран качественный и количественный состав вспомогательных веществ, исследованы их совместимость и фармакотехнологические свойства.

Учитывая особенности адеметионина, а именно его чувствительность к влаге, что в процессе работы с данной субстанцией делает невозможным получение качественного продукта, были подобраны подходящие условия производства, а также рациональная технология, в частности, получения таблеток-ядер и параметры нанесения пленочного кишечнорастворимого покрытия. Установлено, что оптимальными условиями получения таблеток на основе адметионина являются влажность не больше 20 % и температура не выше 20 °С. Разработаны технологическая схема производства препарата и проект технологического регламента.

Предложены экспресс-методики определения содержания влаги в препарате с помощью ДСК и ТГА. Разработаны методы контроля качества как полупродукта, так и готового продукта: идентификация и количественное определение действующего вещества адеметионина и его изомера, контроль сопутствующих примесей, содержание воды в таблетках, фармакотехнологические показатели препарата и микробиологический контроль.

Подобрана первичная упаковка таблеток, проведены исследования стабильности препарата (в том числе светостабильности). Установлено, что подходящей первичной упаковкой являются блистеры из фольги, ламинированной ПВХ и полиамидом. Определены условия и срок хранения препарата - 2 года при температуре не выше 25 °С.

Исследования позволили получить препарат, фармацевтически эквивалентный препарату сравнения «Гептрал», таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 400 мг, (фирма Abbott, Италия).

Проведены апробация, масштабирование технологии и наработаны серии препарата «Адеметионин 1,4-бутандисульфат, таблетки кишечнорастворимые по 400 мг», который передан на клинические исследования.

Новизна исследований защищена патентом Украины на полезную модель № 113674 от 10.02.17 г. «Способ получения фармацевтической композиции на основе адеметионин 1,4-бутандисульфоната».

Результаты диссертационной работы внедрены в научно-исследовательскую работу и учебный процесс высших медицинских и фармацевтических заведений Украины.

Ключевые слова: гепатопротектор, адеметионин, кишечнорастворимая оболочка, сухая грануляция, брикетирование, прямое прессование.

ANNOTATION

Burdak K. S. Creation of a drug of hepatoprotective action based on the substance ademetonin in the form of tablets. – A manuscript copyright

The thesis for a degree of Candidate of Pharmacy (PhD) in speciality 15.00.01 – Technology of Drugs, Organization of Pharmacy and Forensic Pharmacy. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2018.

The thesis is devoted to the development of the composition and technology of a drug for hepatoprotective action based on ademethionine 1,4-butanedisulfonate in the form of tablets.

A study and a comparative analysis of the physico-chemical and pharmacological-technological properties of the substance of two foreign manufacturers was carried out. The qualitative and quantitative composition of auxiliary substances was selected, their compatibility was investigated.

The rational technology of nuclear core tablets and the parameters of application of for film gastric coating have been developed. It was established that the optimum conditions for obtaining tablets are a humidity of not more than 20% and a temperature of 20 ° C. A draft of technological normative documentation (TP, BP, PVS, PPP) has been developed.

An express method for identification of ademetonin by IR spectroscopy and DSC method was developed, and determination of water content in tablets by the TGA method, which was implemented at "Farmak" (implementation act dated 14.11. 2017).

The developed quality control methods for both the intermediate product and the finished product, including the methods of identification and quantification of the active substance ademetonine and its isomers. It is established that the corresponding primary packaging is a laminated PVC and polyamide foil, and an aluminum lacquered aluminum foil. Storage conditions: 2 years at a temperature of no higher than 25 °C.

The performed studies made it possible to obtain a pharmaceutical equivalent tablet of the comparative drug Heptral.

Approbation, technology scaling and drug development for clinical trials have been performed.

Key words: hepatoprotector, ademethionine, gastro-dissolvable membrane, dry granulation, briquetting, direct compression.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Адеметіонін – адеметіонін 1,4-бутандисульфат
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
ВЕРХ – висоефективна рідинна хроматографія
Вода Р – вода очищена
ДР – допоміжна речовина
ДСК – диференціальна скануюча калориметрія
ДФУ – Державна фармакопея України
ЄФ – Європейська фармакопея
ІЧ – інфрачервона спектроскопія
ЛЗ – лікарський засіб
ЛП – лікарський препарат
МКЦ – мікрокристалічна целюлоза
МКЯ – методи контролю якості
НД – нормативний документ
НТД – нормативно-технічна документація
ПЕГ – поліетиленгліколь
РСЗ – робочий стандартний зразок
ТГА – термогравіметричний аналіз

