

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ОМЕЛЬЧЕНКО ІЛАРІОН ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК 615.014.2:615.453.6:615.214.24

**СТВОРЕННЯ ПРЕПАРАТУ СЕДАТИВНОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ СУБСТАНЦІЇ  
ЕФІРУ  $\alpha$ -БРОМІЗОВАЛЕРІАНОВОЇ КИСЛОТИ  
ТА ОЛІЇ М'ЯТИ В ТВЕРДІЙ ФОРМІ**

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 на ПАТ «Фармак», м. Київ та кафедрі технології ліків Національного фармацевтичного університету (НФаУ) Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

**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, професор  
**ШМАТЕНКО ОЛЕКСАНДР ПЕТРОВИЧ**,  
Українська військово-медична академія,  
начальник кафедри військової фармації, м. Київ;

кандидат фармацевтичних наук, доцент  
**БЛЮС СВІТЛАНА БОГДАНІВНА**,  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького,  
завідувач кафедри технології ліків і біофармації,  
м. Львів.

Захист дисертації відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 р. о \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої ученої 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.** Щоденні стреси стали невід'ємною частиною життя сучасної людини. Вони впливають на нервову систему й у певний момент у її роботі відбуваються перебої, що виявляються невротами. Для лікування цієї патології важко переоцінити значення седативних засобів.

Враховуючи, що для усунення наслідків стресу важливою є швидкість дії, препарати седативної спрямованості мають чинити комплексний вплив на функції центральної нервової системи. Це характерно для комбінованих седативних препаратів як рослинного, так і синтетичного походження, що зумовлює їх сильнішу та різнобічну дію. Проте кількість цих препаратів, у порівнянні з однокомпонентними, невелика, що вказує на доцільність їх розробки й упровадження для покращення якості життя людей.

За даними ВООЗ, до 80 % населення планети у лікуванні надають перевагу засобам рослинного походження. На ринку України седативні засоби представлені в основному у формі розчинів і таблеток для перорального прийому. Але в сучасному ритмі життя розчини є незручною для пацієнта формою лікарського засобу. Таблетки для внутрішнього прийому потребують певного часу для диспергування в шлунку й усмоктування АФІ у кровоток, що неприйнятно для стресових ситуацій, коли необхідна термінова лікувальна дія.

На наш погляд, найбільш раціональною формою для седативних препаратів є сублінгвальні таблетки. Ця форма поєднує в собі зручність прийому для пацієнта і забезпечення більш швидкого терапевтичного ефекту, ніж при пероральному прийомі, оскільки препарат потрапляє в кров'яний потік, минаючи первинні обмінні процеси в печінці пацієнта, і є більш зручною у застосуванні лікарською формою, ніж розчини. Виходячи з вищесказаного, перспективним є створення аналогів рідких форм комбінованих седативних препаратів, що вже присутні на ринку України, у формі таблеток для сублінгвального прийому.

Одним із найбільш перспективних шляхів зміни фізико-хімічних властивостей АФІ є їх інкапсулювання на молекулярному рівні з використанням циклодекстринів. Це дозволяє створити препарати із заданою активністю і регульованим вивільненням в організмі. Комплекси циклодекстринів із біологічно активними молекулами завдяки зацікавленості фармацевтичних компаній є одними з найбільш інтенсивно досліджуваних об'єктів хімії сполук включення останнім часом. Головними результатами цих досліджень є відкриті ефекти збільшення розчинності органічних молекул у складі комплексів із циклодекстринами, підвищення їх стабільності в середовищі фізіологічних рідин і при зберіганні, поліпшення смакових якостей, посилення фармакологічної активності, пролонгування терапевтичної дії, зниження побічних ефектів тощо.

Таким чином, розробка складу і технології сублінгвальних таблеток на основі етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти, олії м'яти та фенобарбіталу є актуальним завданням фармації.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану проблемної комісії

«Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом плану інноваційного розвитку ПАТ «Фармак» та 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 ученої ради НФаУ (протокол № 8 від 31.03.2014 р.).

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи є створення препарату седативної дії у формі сублінгвальних таблеток з етиловим ефіром  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти, олією м'яти та фенобарбіталом.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- провести аналіз наукової літератури щодо сучасного стану вітчизняного ринку препаратів седативної дії;
- теоретично й експериментально обґрунтувати оптимальний склад сублінгвальних таблеток з  $\alpha$ -бромізовалеріановою кислотою, олією м'яти та фенобарбіталом;
- розробити технологію отримання твердих субстанцій – комплексів включення  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти з  $\beta$ -циклодекстрином та олії м'яти з  $\beta$ -циклодекстрином;
- розробити методики ідентифікації та визначення повноти включення рідких речовин у комплекси включення  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти та олії м'яти з  $\beta$ -циклодекстрином;
- розробити й обґрунтувати технологію сублінгвальних таблеток на основі отриманих комплексів (з  $\alpha$ -бромізовалеріановою кислотою та олією м'яти) і фенобарбіталом як фармацевтичної альтернативи лікарської форми препарату «Корвалол», краплі для перорального застосування;
- провести фізико-хімічні, фармакотехнологічні та мікробіологічні дослідження з метою встановлення основних показників якості отриманих таблеток та розробки методик контролю їх якості;
- вивчити стабільність препарату в процесі зберігання й установити термін придатності;
- розробити технологічний регламент (ТР) і методики контролю якості (МКЯ) на таблетки «Корвалол», апробувати їх у промислових умовах та упровадити у виробництво;
- проаналізувати та узагальнити результати фармакологічних досліджень розробленого лікарського препарату.

*Об'єкти дослідження.* Етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти, олія м'яти та фенобарбітал,  $\beta$ -циклодекстрин, допоміжні речовини для твердих лікарських форм.

*Предмет дослідження.* Розробка складу і технології таблеток сублінгвальних з  $\alpha$ -бромізовалеріановою кислотою, олією м'яти та фенобарбіталом під назвою «Корвалол»; вивчення їх фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей; вибір і обґрунтування критеріїв якості препарату, а також методик їх контролю; обґрунтування типу упаковки і терміну придатності; розробка ТР і МКЯ.

**Методи дослідження.** При вирішенні поставлених у роботі завдань були застосовані такі методи досліджень: органолептичні (зовнішній вигляд, колір тощо), фармакотехнологічні (текучість, насипна густина, кут природного укусу), фізико-хімічні (термогравіметричний аналіз, диференційна сканувальна калориметрія, інфрачервона спектроскопія, високоефективна рідинна хроматографія, газова хроматографія), біологічні (мікробіологічні і фармакологічні). Ідентифікацію та кількісний аналіз діючих речовин здійснювали за допомогою високоефективної рідинної та газової хроматографії, оцінку показників якості таблеток – фармакопейними методами (розпадання, стиранність, середня маса тощо). Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики згідно з вимогами ДФУ.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше на підставі фармакотехнологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію препарату «Корвалол» седативної дії у формі таблеток сублінгвальних.

Визначено умови та розроблено технологію процесу інкапсулювання на молекулярному рівні  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти й олії м'яти з використанням  $\beta$ -циклодекстрину.

Розроблено методики ідентифікації та визначення повноти комплексоутворення комплексів включення ( $\alpha$ -бромізовалеріанова кислота з  $\beta$ -циклодекстрином та олія м'яти з  $\beta$ -циклодекстрином) методом термогравіметричного аналізу (ТГА) та інфрачервоної спектроскопії ближнього діапазону (БІЧ).

Запропоновано методологію створення препарату «Корвалол» для сублінгвального прийому із застосуванням технології одержання таблеток методом прямого пресування з комплексами включень АФІ з  $\beta$ -циклодекстрином.

Розроблено методики ідентифікації та визначення кількісного вмісту діючих речовин у таблетках методом ВЕРХ та ГХ. Із використанням сучасних методів дослідження встановлено фізико-хімічні та фармакотехнологічні показники якості розроблених таблеток, які внесені до МКЯ.

Визначено оптимальні умови і термін зберігання препарату – 2 роки при температурі 15-25 °С у первинній упаковці (плівка полівінілхлоридна світлозахисна, фольга алюмінієва друкована).

За результатами проведених досліджень отримано патент України на корисну модель № 116529 від 25.05.2017 р.

**Практичне значення отриманих результатів.** Створено й упроваджено в промислове виробництво новий комбінований лікарський препарат седативної дії «Корвалол» у вигляді таблеток сублінгвальних (реєстраційне посвідчення № UA/2554/02/01, наказ МОЗ України від 25.12.2012 р. № 1122).

Розроблено МКЯ і ТР на виробництво таблеток «Корвалол», які затверджено у визначеному порядку.

Технологію таблеток було апробовано в промислових умовах на базі ПАТ «Фармак» (акт від 14.11.2017 р.).

Результати дисертаційної роботи упроваджені у навчальний процес ряду вищих фармацевтичних та медичних закладів України, а саме: Національного

фармацевтичного університету (кафедра заводської технології ліків, акт впровадження від 02.11.2017 р.); Запорізького державного медичного університету (кафедра технології ліків, акт впровадження від 07.09.2017 р.); Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (кафедра аптечної і промислової технології ліків, акт впровадження від 29.09.2017 р.); Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького (кафедра технології ліків і біофармації, акт впровадження від 11.10.2017 р.); Української військово-медичної академії (кафедра військової фармації, акт впровадження від 23.09.2017 р.); Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (кафедра фармації, акт впровадження від 06.10.2017 р.), Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 02.10.2017 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Особисто автором проаналізовано та узагальнено дані сучасних наукових джерел із досліджуваної проблеми. На підставі теоретичних даних та експериментальних досліджень розроблено склад і технологію та методики контролю якості таблеток сублінгвальних «Корвалол», вивчено їх фізико-хімічні властивості.

Статистично оброблено, проаналізовано і систематизовано результати експериментальних досліджень. За безпосередньої участі автора було розроблено ТР на виробництво таблеток сублінгвальних «Корвалол», а також МКЯ.

Із наукових праць, опублікованих у співавторстві, у дисертації наведено лише ті положення, розробки та рекомендації, що є результатом особистих досліджень автора. Узагальнено результати мікробіологічних і фармакологічних досліджень.

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

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

Визначення мети та завдань, обговорення результатів проведено разом із науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на: Міжнародній науково-практичній конференції «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2016 р.), Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014 р., 2015 р.), VIII науково-практичній конференції «Управління

якістю в фармації» (Харків, 2014 р.), IV Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Современные достижения фармацевтической технологии и биотехнологии» (Харків, 2014 р.), IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі» (Луганськ, 2014 р.), II Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Теоретичні та профілактичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2016 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, зокрема 8 статей (з них 7 статей у наукових фахових виданнях України та 1 стаття у зарубіжному виданні), 7 тез доповідей, одержано 1 патент України на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 185 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, загальних висновків, додатків і списку використаних джерел. Обсяг основного тексту – 140 сторінок. Робота ілюстрована 44 таблицями та 32 рисунками. Список використаних джерел містить 142 найменування, з них 68 кирилицею та 74 латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи наведено обґрунтування вибору теми дослідження, сформульовано мету та основні завдання досліджень, визначено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, наведено відомості відносно упровадження результатів роботи, а також структура роботи.

У **першому розділі «Сучасні аспекти лікування неврозу з підвищеною дратівливістю»** проаналізовано дані сучасних літературних джерел щодо поширеності впливу щоденного стресу на населення України та перспективи створення нових седативних лікарських засобів. Вивчено вітчизняний ринок седативних препаратів, показано переваги комбінованих препаратів для симптоматичного лікування неврозу. Обґрунтовано актуальність та доцільність розробки лікарського засобу, аналогічного за складом краплям «Корвалол», у формі таблеток для сублінгвального застосування. Показана перспективність використання циклодекстринів при розробці твердих лікарських форм.

У **другому розділі «Обґрунтування загальної методології досліджень. Об'єкти та методи досліджень»** визначено загальну методологію досліджень щодо розробки складу і технології таблеток із рідкими діючими речовинами, надано характеристику об'єктів і методів дослідження, наведено матеріали та обладнання, які було використано при виконанні експериментальної частини дисертаційної роботи. Описано методи фармакотехнологічних, фізико-хімічних та біологічних досліджень, які дозволили об'єктивно оцінювати якість дослідних зразків та розробленого лікарського засобу.

У **третьому розділі «Експериментальне обґрунтування складу та розробка технології таблеток сублінгвальних»** наведено результати теоретичних та експериментальних досліджень, обґрунтовано концентрації діючих і вибір допоміжних речовин. Також наведено результати досліджень із

розробки складу і технології отримання комплексів включень етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти й олії м'яти з  $\beta$ -циклодекстрином та розробки складу і технології готової лікарської форми на їх основі.

На першому етапі головною метою було визначення концентрацій діючих речовин в одній таблетці, щоб вона була фармацевтичною альтернативою лікарської форми препарату «Корвалол», краплі для перорального застосування.

При розробці твердої лікарської форми у вигляді таблеток враховувалося, що кількісний вміст діючих речовин (етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти, фенобарбіталу та олії м'яти) має відповідати рекомендованій терапевтичній дозі (15 крапель) препарату «Корвалол», краплі для перорального застосування.

Для цього було виміряно середню масу та середній об'єм однієї краплі препарату. Визначивши середній об'єм краплі і знаючи вміст діючих речовин в одній краплі, розраховували склад діючих речовин в одній таблетці «Корвалол» (табл. 1).

*Таблиця 1*

**Склад діючих речовин в одній краплі та 15 краплях препарату «Корвалол» і одній таблетці**

Діючі речовини	Склад в одній краплі, мг	Склад у 15 краплях, мг	Склад в одній таблетці, мг
Етиловий ефір $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти	0,8283	12,42	12,42
Фенобарбітал	0,7562	11,34	11,34
Олія м'яти	0,0588	0,882	0,882

Для того, щоб рідкі субстанції можна було використовувати при створенні ТЛФ, необхідно перевести їх у твердий стан, наприклад, шляхом інкапсулювання на молекулярному рівні з використанням  $\beta$ -циклодекстрину.

Тому, ключовим завданням другого етапу розробки технології отримання таблеток для сублінгвального прийому «Корвалол» було переведення діючих речовин етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти й олії м'яти, що є рідинами за нормальних умов, у твердий стан.

Для цього було розроблено технологію створення комплексів включення етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти з  $\beta$ -циклодекстрином (комплекс № 1) та олії м'яти з  $\beta$ -циклодекстрином (комплекс № 2).

Технологічну схему отримання комплексу № 1 наведено на рис. 1.

У попередньо підготовлену суміш води очищеної і етанолу 96 % порціями додавали  $\beta$ -циклодекстрин і нагрівали до  $t = 50-60$  °С, перемішували до повного розчинення компоненту.



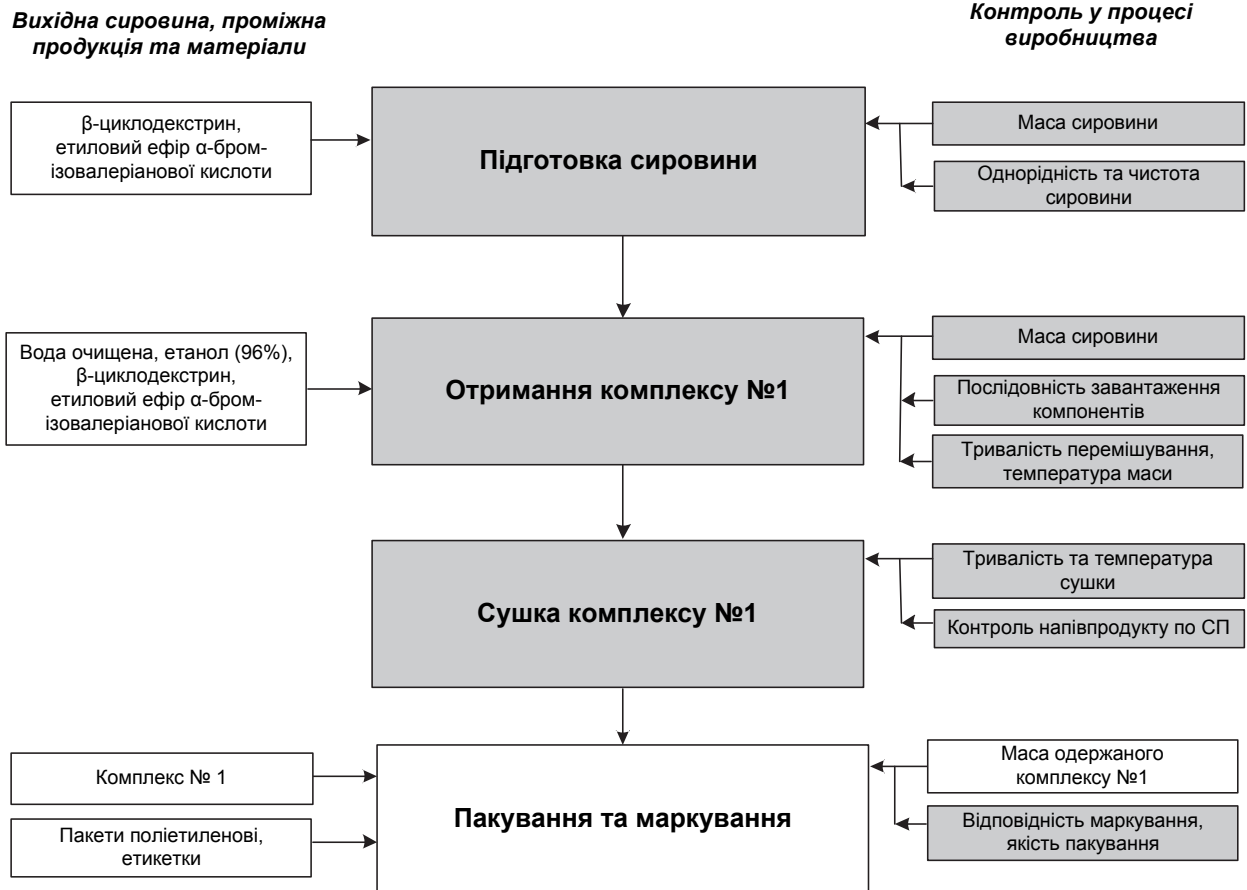


Рис. 1 Блок-схема технологічного процесу виробництва комплексу № 1 (β-циклодекстрин – етиловий ефір α-бромізовалеріанової кислоти) у промислових умовах

Після цього додавали наважку субстанції діючої речовини, перемішували й охолоджували до температури 20-30 °С. Отриманий осад фільтрували під вакуумом крізь фільтр біла стрічка і висушували у вакуумній шафі під тиском 0,6-0,8 бар при температурі 60 °С протягом 6 годин.

Технологію комплексу № 2 також здійснювали за наведеною схемою.

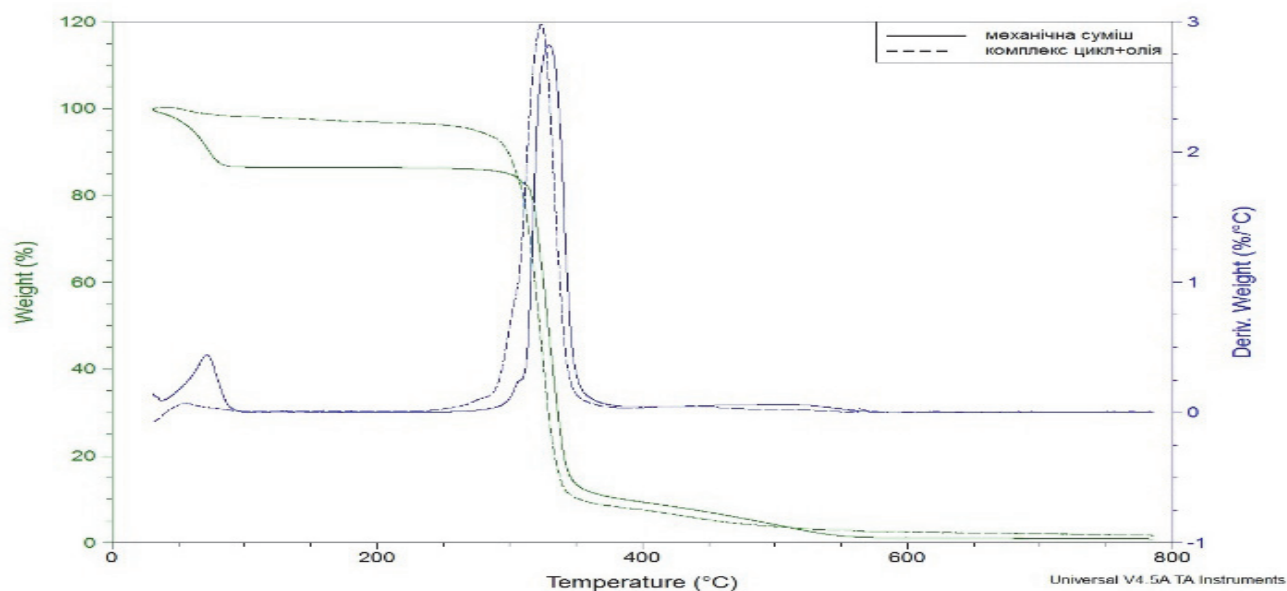
За зовнішнім виглядом отримані субстанції – білі аморфні порошки з характерним запахом кислоти ізовалеріанової (комплекс № 1) і м'яти (комплекс № 2). Для надійного підтвердження включення етилового ефіру α-бромізовалеріанової кислоти й олії м'яти в комплекси з β-циклодекстрином було розроблено методики їх ідентифікації за допомогою термічних та спектральних методів аналізу.

З цією метою було досліджено термічну деструкцію виділених у твердому стані комплексів включення діючих речовин та еквімолярних механічних сумішей β-циклодекстрину з етиловим ефіром α-бромізовалеріанової кислоти і β-циклодекстрину з олією м'яти.

Результати термічних досліджень наведено на рис. 2-5.

Дані рис. 2 свідчать, що процес деструкції характеризується двома термoeфектами для комплексу « $\beta$ -циклодекстрин – олія м'яти». Перший низькотемпературний ендоефект ( $t_{\max} = 52\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), що супроводжується втратою в масі в діапазоні  $20\text{-}160\text{ }^{\circ}\text{C}$ , відноситься до десорбції води (внутрішня порожнина  $\beta$ -циклодекстрину містить 9 молекул води).

У діапазоні  $280\text{-}405\text{ }^{\circ}\text{C}$  із максимумом при  $t = 324\text{ }^{\circ}\text{C}$  спостерігається деструкція, що призводить до руйнування гідроксильних груп і глюкопіранозних ланок циклічного олігосахариду.



Р

Рис. 2 Термограми комплексу « $\beta$ -циклодекстрин – олія м'яти» і механічної суміші  $\beta$ -циклодекстрину з олією м'яти

Для механічної суміші перший низькотемпературний ендоефект ( $t_{\max} = 71\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), що відноситься до десорбції води, більш виражений втратою маси. Це пояснюється тим, що  $\beta$ -циклодекстрин механічної суміші не містить олії м'яти і виділяється більша кількість води.

У діапазоні  $280\text{-}405\text{ }^{\circ}\text{C}$  на термограмі механічної суміші спостерігається чітко виражене «плече» при  $t = 306\text{ }^{\circ}\text{C}$  і максимум при  $t = 330\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Така сама картина спостерігається і для термограми чистого  $\beta$ -циклодекстрину, що свідчить про те, що процес термічної деградації комплексу « $\beta$ -циклодекстрин – олія м'яти» проходить за іншим механізмом порівняно з процесом термічної деградації механічної суміші  $\beta$ -циклодекстрину та олії м'яти і чистого  $\beta$ -циклодекстрину. Також на це вказує різниця в максимумах втрати маси.

Криві ДСК комплексу « $\beta$ -циклодекстрин – олія м'яти» (рис. 3) показують, що процес плавлення починається при температурі  $148\text{ }^{\circ}\text{C}$ , далі – два ендотермічних ефекти при  $174$  та  $183\text{ }^{\circ}\text{C}$ , що свідчить про нерівномірний процес плавлення субстанції.

На кривій суміші  $\beta$ -циклодекстрину та олії м'яти спостерігається ендотермічний ефект при температурі  $138\text{ }^{\circ}\text{C}$ , що відноситься до наявності олії

м'яти, далі, як і в чистому  $\beta$ -циклодекстрині, спостерігаються три піки при температурі 149, 177 і 185 °С.

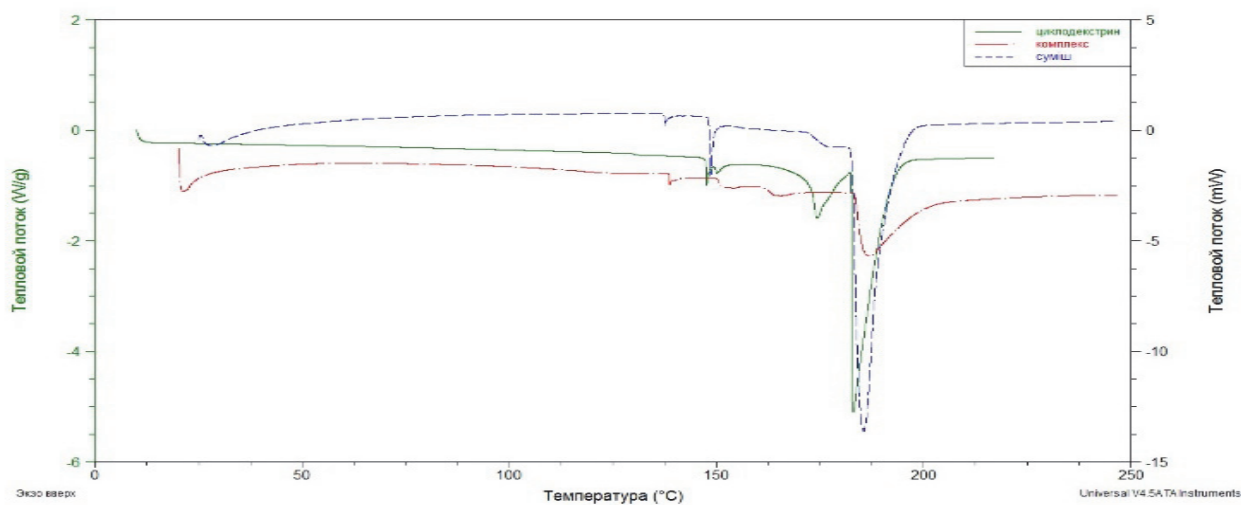


Рис. 3 Криві ДСК комплексу « $\beta$ -циклодекстрин – олія м'яти», механічної суміші  $\beta$ - циклодекстрину з олією м'яти та  $\beta$ -циклодекстрину

На термограмі комплексу « $\beta$ -циклодекстрин – олія м'яти» також наявний ендотермічний ефект при температурі 139 °С, що відноситься до наявності олії м'яти, і три піки при 152, 165 та 188 °С. Отримані результати термічних методів аналізу свідчать про те, що запропонований метод отримання комплексу включення  $\beta$ -циклодекстрину з олією м'яти приводить до утворення саме комплексу включення, а не механічної суміші вихідних компонентів.

Такі самі висновки було зроблено і для комплексу включення  $\beta$ -циклодекстрину з етиловим ефіром  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти (рис. 4, 5).

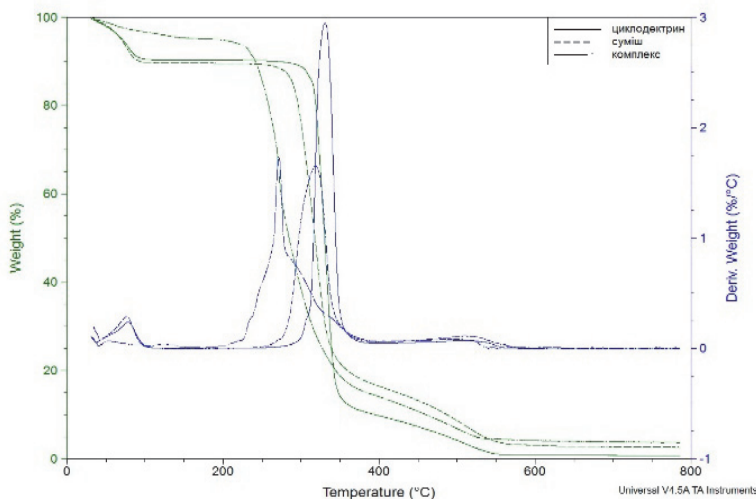


Рис. 4 Термограми  $\beta$ -циклодекстрину, комплексу « $\beta$ -циклодекстрин – етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти» та механічної суміші  $\beta$ -циклодекстрину з етиловим ефіром  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти

Отримані комплекси включення № 1 і 2 було вивчено за допомогою застосування спектроскопії поглинання ближнього інфрачервоного (БІЧ) діапазону в порівнянні зі спектрами еквімолярних механічних сумішей відповідних компонентів (рис. 6, 7).

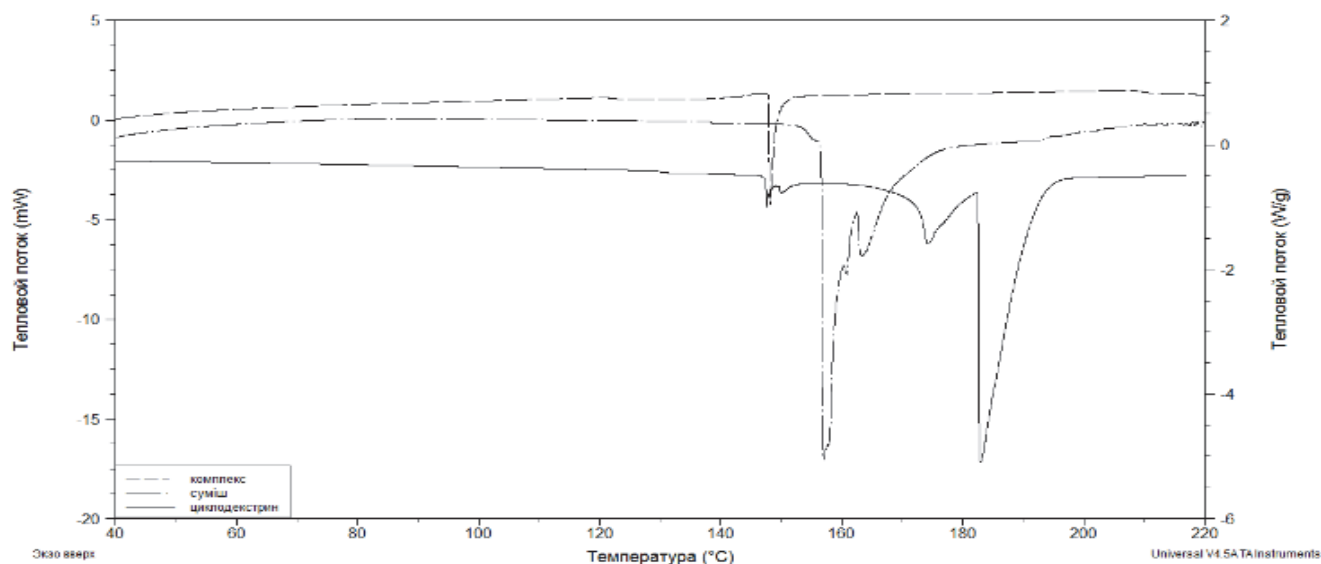


Рис. 5 Криві ДСК  $\beta$ -циклодекстрину, комплексу « $\beta$ -циклодекстрин – етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти» та механічної суміші  $\beta$ -циклодекстрину з етиловим ефіром  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти

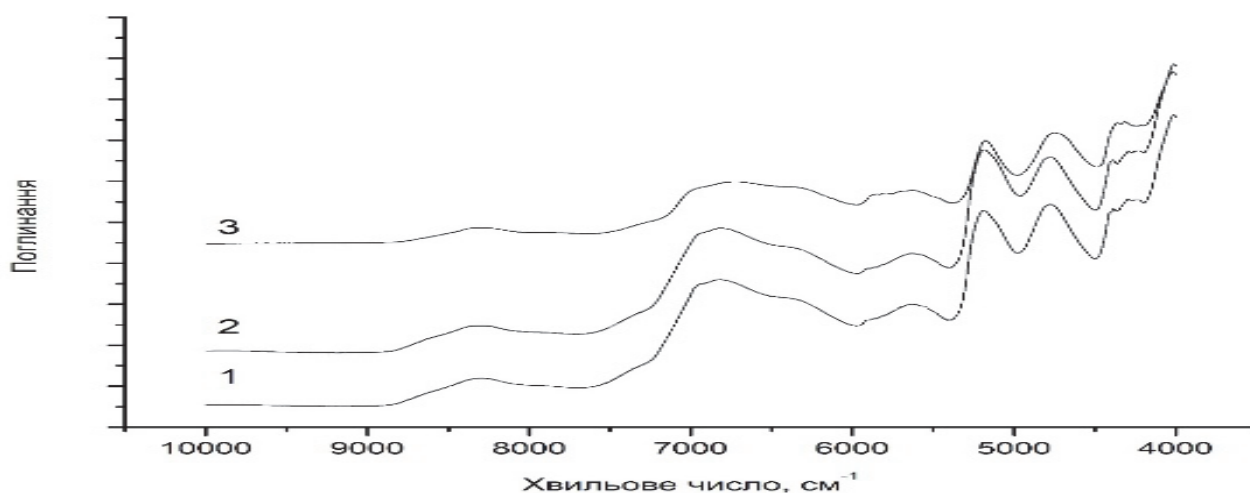


Рис. 6 БІЧ-спектри  $\beta$ -циклодекстрину (1), механічної суміші  $\beta$ -циклодекстрину з олією м'яти (2) і комплексу включення  $\beta$ -циклодекстрину з олією м'яти (3)

Як бачимо, БІЧ-спектри  $\beta$ -циклодекстрину, механічної суміші  $\beta$ -циклодекстрину з олією м'яти також збігаються, а БІЧ-спектр комплексу включення  $\beta$ -циклодекстрину з олією м'яти має відмінності на ділянках близько 4300, 5800 і 6700  $\text{cm}^{-1}$ .

Трансформація спектральної ділянки 6000-7500  $\text{cm}^{-1}$  свідчить про зменшення кількості  $-\text{OH}$  груп у  $\beta$ -циклодекстрині після утворення комплексу включення. Це свідчить про те, що відбувається заміщення молекул води молекулами олії м'яти у внутрішній порожнині молекули  $\beta$ -циклодекстрину.

Так само проведено аналіз даних рис. 7.

Отримані результати показали, що термічні методи дослідження та метод спектроскопії поглинання БЧ дозволяють швидко і надійно ідентифікувати комплекси включення  $\beta$ -циклодекстрину з етиловим ефіром  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти й олією м'яти, що дозволяє використовувати їх у рутинному контролі комплексів включення  $\beta$ -циклодекстрину в промисловому виробництві.

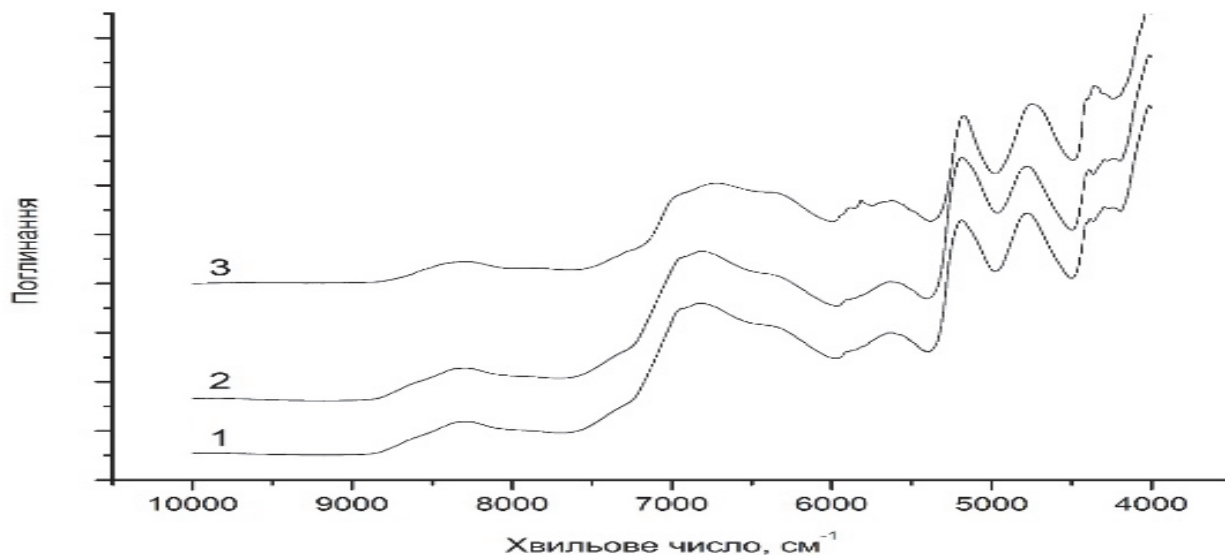


Рис. 7 БЧ-спектри  $\beta$ -циклодекстрину (1), механічної суміші  $\beta$ -циклодекстрину з етиловим ефіром  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти (2) і комплексу включення « $\beta$ -циклодекстрин – етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти»

За результатами досліджень було розроблено експрес-методику ідентифікації субстанцій та отримано патент України на корисну модель № 116529 від 25.05.2017 р.

Наступним етапом роботи було визначення оптимального складу допоміжних речовин сублінгвальних таблеток «Корвалол». Головною вимогою до допоміжних речовин була їх швидкорозчинність у водному середовищі та властивості, які дозволяють отримати суміш для таблетування, придатну для виробництва таблеток методом прямого пресування.

Текучість такої суміші для таблетування має бути вище 3-х грам за секунду, інакше вона буде затримуватися в продуктопроводі преса. Отримані таблетки повинні мати рівні краї без відколів і гладку поверхню без шерехатості.

Було приготовлено три модельні суміші для пресування з лактозою моногідратом (таблетоза 80, таблетоза 200) і сорбітолом у ролі наповнювача. Ацесульфам калію був обраний як підсолоджувач для корекції органолептичних властивостей таблеток. Щоб уникнути налипання суміші для таблетування на пуансонах преса, як ковзну речовину використовували магнію стеарат.

Суміші для таблетування наведені в табл. 2.

Спочатку отримували комплекси включення № 1 і 2, а потім постадійним змішуванням компонентів модельних складів, готували три варіанти зразків маси для таблетування, в яких визначали текучість, кут природного укосу і насипну густину. Отримані результати наведені в табл. 3.

**Модельні суміші таблеткової маси препарату «Корвалол»**

Компонент	Вміст компоненту в суміші, %		
	№ 1	№ 2	№ 3
<i>Номер суміші</i>			
Етиловий ефір $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти	3,10	3,10	3,10
Олія м'яти	0,22	0,22	0,22
Фенобарбітал	2,83	2,83	2,83
$\beta$ -циклодекстрин	21,44	21,44	21,44
Лактоза моногідрат 80	71,31	–	–
Лактоза моногідрат 200	–	71,31	–
Сорбітол	–	–	71,31
Ацесульфам калію	0,10	0,10	0,10
Магнію стеарат	1,00	1,00	1,00

Із результатів табл. 3 видно, що суміші № 1 і № 3 підходять для отримання таблеток методом прямого пресування, а суміш № 2 не підходить, оскільки має низьку текучість.

**Фармакотехнологічні параметри маси для таблетування**

Зразки	Текучість, г/с	Насипна густина, г/см <sup>3</sup>	Кут природного укошу, град.
Суміш № 1	2,8±0,1	0,660±0,030	28
Суміш № 2	1,8±0,1	0,090±0,020	35
Суміш № 3	3,0±0,1	0,160±0,020	31
Комплекс № 1	1,3±0,1	0,526±0,010	28,6
Комплекс № 2	1,4±0,1	0,507±0,020	28,9

Для подальшого вибору оптимального складу було проведено пресування таблеткової маси усіх трьох отриманих зразків. Пресування суміші для таблетування № 1 відбувалося добре, а отримані таблетки були рівні, без помітних відколів і шерехатості.

Суміш для таблетування № 2 погано подавалася у продуктопровод преса, унаслідок чого отримані таблетки були без помітних відколів і шерехатості, але неоднорідні за масою. Таблетки, отримані пресуванням із суміші № 3, мали видимі відколи.

Таким чином, за результатами лабораторних досліджень модельних зразків було обрано компонентний склад суміші № 1, яка дозволяє отримати таблетки із заданими фармакотехнологічними властивостями (табл. 4).

Раціональність обраного складу було підтверджено під час аналізу вивчення

фармакотехнологічних характеристик маси для таблетування, отриманої в процесі масштабування технології.

Таблиця 4

#### Склад таблеток «Корвалол»

Складові речовини	Маса речовини для однієї таблетки (доза є еквівалентною 15 краплям), мг
Етиловий ефір $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти	12,42
$\beta$ -циклодекстрин	96,36
Фенобарбітал	11,34
Олія м'яти	0,88
Лактоза моногідрат (таблетоза 80)	274,60
Магнію стеарат	4,00
Ацесульфам калію	0,40

У дослідно-промислових умовах, з метою отримання однорідної маси для таблетування, комплекс етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти з  $\beta$ -циклодекстрином і комплекс олії м'яти з  $\beta$ -циклодекстрином змішували з допоміжними речовинами.

З огляду на низький вміст ацесульфаму калію його вводили в масу для таблетування з лактозою моногідратом у вигляді тритурації.

Фармакотехнологічні властивості маси для таблетування і таблеток (табл. 5, б) свідчать, що їх властивості відповідають вимогам ДФУ за цими показниками.

Таблиця 5

#### Фармакотехнологічні властивості маси для таблетування

Показник		Результат
Насипна густина, г/см <sup>3</sup>	до ущільнення	0,658±0,012
	після ущільнення	0,869±0,012
Текучість, г/с		2,6±0,1
Кут природного укосу, град.		27,5
Втрата в масі при висушуванні, %		4,0±0,1
Пресованість		добра

Для підтвердження швидкорозчинності отриманих таблеток було досліджено їх профілі розчинності. Для етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти й олії м'яти ці визначення неможливі в зв'язку з їх фізико-хімічними властивостями (леткі і нерозчинні у воді речовини).

**Фармакотехнологічні властивості таблеток «Корвалол»**

Показник		Результат
Середня маса таблетки, г		0,403±0,005
Розпадання, хв.		8,0±0,3
Стиранність, %		0,37±0,02
Міцність, Н	мін.	43,0
	макс.	60,0
	сер.	49,5

Профілі розчинення фенобарбіталу в таблетках «Корвалол» досліджувались у трьох буферних середовищах (рН 1,2, 4,5 і 6,8). Результати наведено на рис. 8.

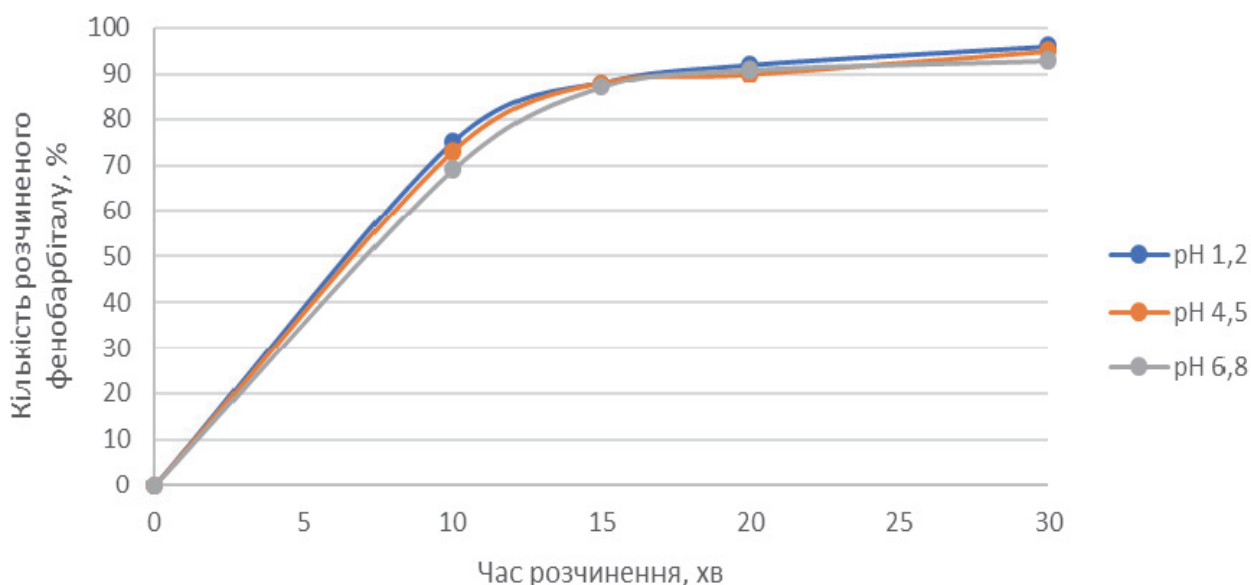


Рис. 8 Профілі розчинення фенобарбіталу в таблетках «Корвалол» у буферних розчинах із рН 1,2, 4,5 і 6,8

Із даних рис. 8 видно, що за 30 хв. у розчин переходить понад 85 % діючої речовини (фенобарбіталу) від зазначеної у складі. Тобто, розроблені нами таблетки «Корвалол» належать до швидкорозчинних лікарських засобів.

Отже, на підставі комплексу проведених досліджень розроблено раціональну технологію препарату.

На рис. 9 наведено блок-схему технологічного процесу виробництва таблеток «Корвалол». Технологія препарату була апробована в промислових умовах і упродовжена у виробництво на базі ПАТ «Фармак» (м. Київ).



**Вихідна сировина, проміжні продукти та матеріали**

**Контроль у процесі виробництва**

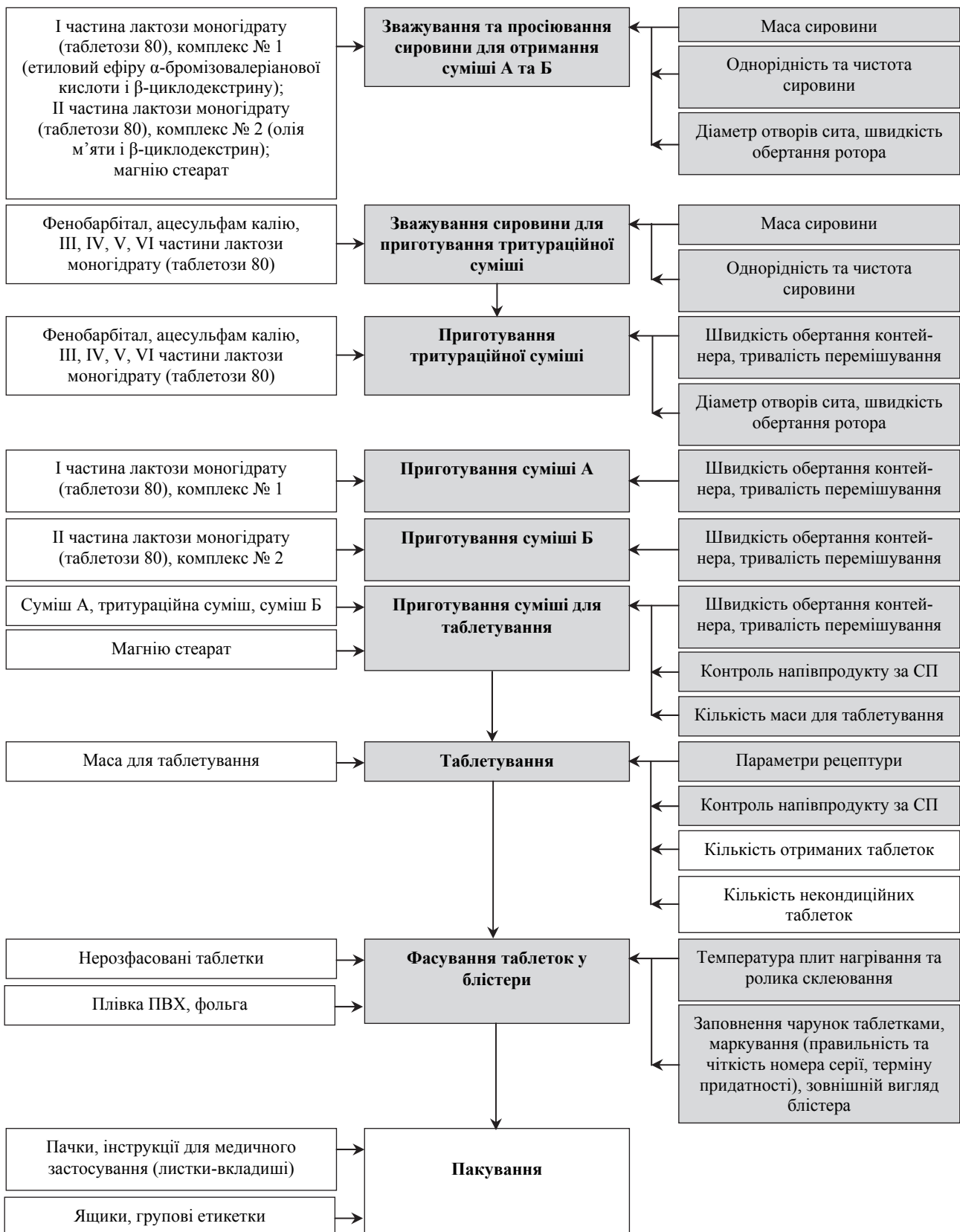


Рис. 9 Блок-схема технологічного процесу одержання таблеток «Корвалол»

У четвертому розділі «Розробка методик контролю якості таблеток сублінгвальних «Корвалол». Вивчення стабільності препарату» наведено результати досліджень із розробки методик ідентифікації, кількісного вмісту діючих речовин і МКЯ препарату, його стабільності у процесі зберігання та визначення умов й терміну придатності.

Методики аналізу якості АФІ у таблетках розроблені з використанням сучасних фармакопейних методів. Ідентифікацію та кількісне визначення етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти і ментолу проводили за допомогою газової хроматографії (рис. 10).

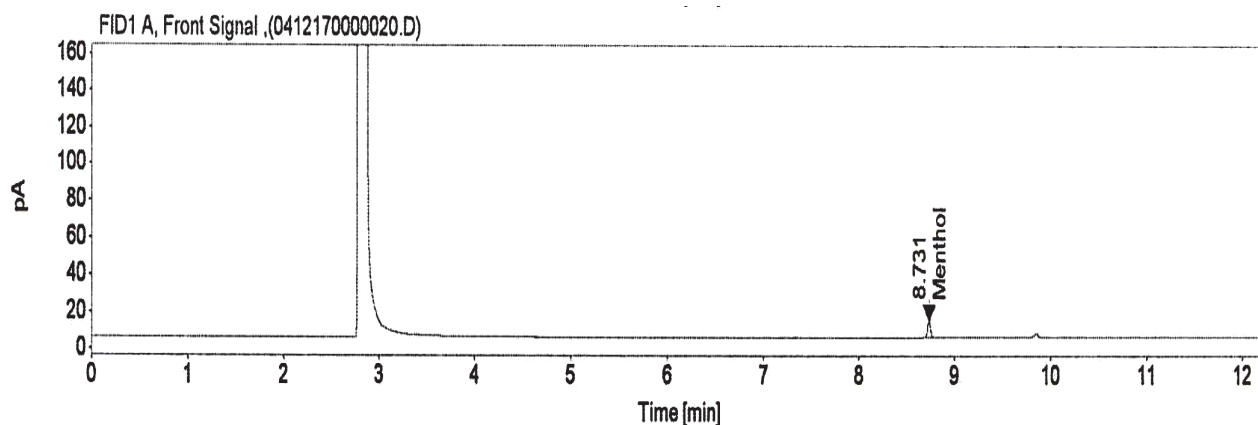


Рис. 10 Хроматограма ментолу для кількісного визначення олії м'яти

Методом вискоєфективної рідинної хроматографії на хроматографі Agilent 200 (США) зі спектрофотометричним детектором визначали фенобарбітал (рис. 11).

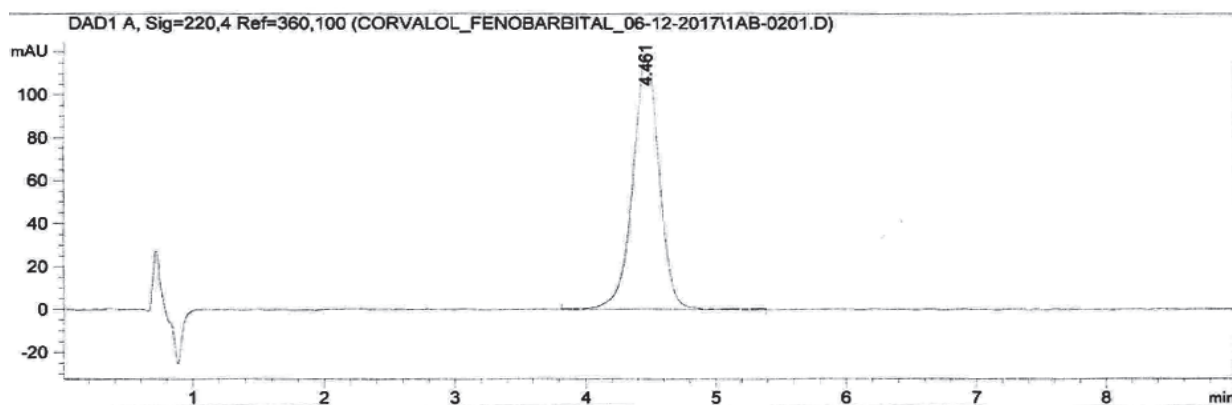


Рис. 11 Хроматограма фенобарбіталу

Згідно з вимогами ДФУ, запропоновані методики кількісного визначення етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти, ментолу та фенобарбіталу в досліджуваних таблетках було перевірено за наступними валідаційними характеристиками: специфічність, лінійність, діапазон застосування, прецизійність, правильність і робасність.

Експериментальні результати показали, що усі валідаційні показники характеризуються допустимими відхиленнями по відношенню до середнього

значення і, відповідно, низьким стандартним відхиленням у всьому діапазоні концентрацій (80-120 %). Систематичні похибки методик мають достатню близькість середнього результату аналізу розчинів до їх номінального значення. На підставі отриманих даних розроблено МКЯ на таблетки «Корвалол», які апробовано й упроваджено в систему якості ПАТ «Фармак» (м. Київ).

Було визначено фізико-хімічні властивості розроблених сублінгвальних таблеток «Корвалол» за такими показниками, як опис, ідентифікація та кількісний вміст АФІ (етилловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти, ментол, фенобарбітал), однорідність маси, розпадання, однорідність дозованих одиниць, розчинення і мікробіологічна чистота (табл. 7).

Таблиця 7

### Специфікація на таблетки «Корвалол» для сублінгвального застосування

Показник	Характеристика та допустимі норми
<u>Опис</u>	Таблетки білого кольору з двоопуклою поверхнею
<u>Ідентифікація:</u> Етиловий ефір $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти	На хроматограмі випроб. р-ну, наведеній у розділі «Кількісне виз-ня. Етил-ефір $\alpha$ -бромізовалеріанової к-ти», час утримування піку етилового ефіру $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти має співпадати з часом утрим. піку етилового ефіру $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти на хроматограмі р-ну порівняння з точністю $\pm 2\%$
Фенобарбітал	На хроматограмі випроб. р-ну, наведеній у розділі «Кількісне виз-ня. Фенобарбітал», час утримування піку фенобарбіталу має співпадати з часом утрим. піку фенобарбіталу на хроматограмі р-ну порівняння з точністю $\pm 2\%$
Ментол	На хроматограмі випроб. р-ну, наведеній у розділі «Кількісне виз-ня. Ментол», час утримування піку ментолу має співпадати з часом утрим. піку ментолу на хроматограмі р-ну порівняння з точністю $\pm 2\%$
<u>Однорідність маси</u>	Від 0,380 до 0,420 г
<u>Розпадання</u>	Не більше 15 хв.
<u>Однорідність дозованих одиниць:</u> Фенобарбітал Етиловий ефір $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти	За п. 4.1, ДФУ*, 2.9.40, 2.2.29 За п. 4.2, ДФУ*, 2.9.40, 2.2.28
<u>Розчинення</u>	Не менше 85 % (Q) за 30 хв.
<u>Мікробіологічна чистота</u>	В 1 г препарату допускається 1000 КУО аеробних мікроорганізмів (ТАМС)** і 100 КУО дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС)** Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 1 г <u>Примітка:</u> **- при підрахунку враховують усі колонії бактерій і грибів
<u>Кількісне визначення:</u> Етиловий ефір $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти	Від 11,49 до 13,35 мг у перерахунку на середню масу таблетки
Фенобарбітал	Від 10,49 до 12,20 мг у перерахунку на середню масу таблетки
Ментол	Від 0,24 до 0,48 мг у перерахунку на середню масу таблетки

Розроблено методику випробування сублінгвальних таблеток «Корвалол» на МБЧ. За отриманими результатами визначено такі критерії: в 1 г препарату допускається 1000 КУО аеробних мікроорганізмів (ТАМС) і 100 КУО дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС), при підрахунку враховують усі колонії бактерій і грибів. Мають бути відсутні *Escherichia coli* в 1 г.

Дослідження стабільності проводили за всіма показниками якості згідно з вимогами специфікації на таблетки сублінгвальні «Корвалол» на трьох дослідно-промислових серіях препарату, виготовлених на ПАТ «Фармак». Випробування проводили в упаковці для реалізації (плівка полівінілхлоридна світлозахисна, фольга алюмінієва друкована) за умов зберігання препарату при температурі від 15 до 25 °С та відносній вологості повітря 60±5 %, контрольні точки: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 місяців.

Дослідження прискореної стабільності проводили при температурі 40±2 °С та відносній вологості повітря 75±5 %, контрольні точки: 0, 3, 6 місяців. Вивчали такі показники: середня маса, МБЧ, розчинення (фенобарбітал), кількісне визначення (етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти, ментол, фенобарбітал). Отримані результати довели стабільність та дозволили визначити термін придатності й умови зберігання препарату – 2 роки при температурі 15-25 °С.

**У п'ятому розділі «Узагальнення результатів фармакологічних досліджень таблеток сублінгвальних «Корвалол»»** наведено результати експериментальних досліджень із вивчення фармакологічних властивостей сублінгвальних таблеток «Корвалол», які проводили на базі Інституту фармакології і токсикології НАМН України.

Доведено, що за ступенем вираженості специфічної фармакологічної дії (седативна, заспокійлива, снодійна) розроблений нами препарат «Корвалол» у лікарській формі таблеток повністю відповідає аналогу в краплях, обидва мають низьку токсичність, не виявляють місцевоподразнюючої й алергізуючої дії.

## **ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

Уперше на підставі проведених фізико-хімічних, фармакотехнологічних і фармакологічних досліджень створено й упроваджено у промислове виробництво препарат седативної дії у формі сублінгвальних таблеток, що є фармацевтичною альтернативою лікарської форми препарату «Корвалол», краплі для перорального застосування (реєстраційне посвідчення № UA/2554/02/01, наказ МОЗ України від 25.12. 2012 р. № 1122).

1. Проаналізовано та узагальнено дані наукової літератури щодо сучасних аспектів лікування неврозу, висвітлено доцільність створення нових седативних препаратів. Обґрунтовано актуальність розробки комбінованого лікарського засобу у формі сублінгвальних таблеток, аналогічного за складом краплям «Корвалол». Показано перспективність використання циклодекстринів при розробці ТЛФ.

2. На підставі експериментальних досліджень розроблено склад сублінгвальних таблеток «Корвалол». Зроблено вибір раціональних допоміжних речовин (лактоза

моногідрат 80, магнію стеарат, ацесульфам калію), які забезпечують відповідність таблеток вимогам ДФУ за усіма фармакотехнологічними показниками.

3. Розроблено технологію отримання комплексів включення етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти та олії м'яти з  $\beta$ -циклодекстрином. Розроблено методики їх ідентифікації та визначення повноти комплексоутворення комплексів включення методом ТГА та БІЧ. Наукова новизна досліджень підтверджена патентом України на корисну модель № 116529 від 25.05.2017 р.

4. Розроблено технологію сублінгвальних таблеток «Корвалол» методом прямого пресування, яка була апробована у промислових умовах і впроваджена на ПАТ «Фармак» (акт від 14.11.2017 р.). Визначено критичні параметри виробництва.

5. Встановлено показники якості сублінгвальних таблеток «Корвалол». Розроблено і валідовано методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ методом ГХ (етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти, ментол) і ВЕРХ (фенобарбітал). Вивчено стабільність препарату у процесі зберігання та визначено термін і умови його зберігання – 2 роки при температурі 15-25 °С у блістерах з плівки полівінілхлоридної світлозахисної. МБЧ таблеток відповідає вимогам ДФУ.

6. Розроблено ТР та МКЯ на таблетки «Корвалол», які апробовано у промислових умовах і затверджено у визначеному порядку.

7. Узагальнено результати фармакологічних досліджень: встановлено, що розроблений лікарський препарат має виражену специфічну фармакологічну (седативну, заспокійливу, снотворну) дію та низьку токсичність, не виявляє місцевоподразнюючої та алергізуючої дії. Фрагменти роботи упроваджено в наукову роботу і навчальний процес ряду ВНЗ України.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Статті у наукових фахових виданнях

1. Использование циклодекстринов в фармацевтической технологии / И. А. Омельченко, Т. Г. Ярных, Г. И. Борщевский, М. И. Борщевская. *Ліки України плюс*. 2015. №1. С. 54–58. (Особистий внесок – аналіз і обробка літературних даних, підготовка статті до публікації).
2. Аспекти медичного застосування Корвалолу в формі крапель і таблеток / І. О. Омельченко, Т. Г. Ярних, М. І. Борщевська, Г. І. Борщевський. *Український біофармацевтичний журнал*. 2015. №3. С. 23–27. (Особистий внесок – аналіз і обробка літературних даних, підготовка статті до публікації).
3. Особливості термічної деструкції олії м'яти перцевої в бінарних системах із  $\beta$ -циклодекстрином / І. О. Омельченко, Т. Г. Ярних, І. Б. Янчук, Г. І. Борщевський. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. №1. С. 48–51. (Особистий внесок – планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).
4. Особенности термической деструкции альфа-бромизовалериановой кислоты в комплексах включения с  $\beta$ -циклодекстрином / И. А. Омельченко, Т. Г. Ярных, И. Б. Янчук, Г. И. Борщевский. *Рецепт*. 2016. №1. С. 96–99. (Особистий внесок – планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у

проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

5. Ідентифікація комплексів включення  $\beta$ -циклодекстрину методом інфрачервоної спектроскопії / І. О. Омельченко, Т. Г. Ярних, І. Б. Янчук, Г. І. Борщевський. *Фармацевтичний журнал*. 2016. №3. С. 87–91. (Особистий внесок – планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
6. Omelchenko I. O., Yarnykh T. G., Borschevskiy G. I. The justification for the choice of excipients of the preparation “Corvalol” in the form of sublingual tablets. *Вісник фармації*. 2016. №3. С. 49–50. (Особистий внесок – планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
7. Валидація методики кільцевого визначення фенобарбіталу при проведенні теста «растворение» в таблетці сублінгвальної «Корвалол» / І. А. Омельченко, Т. Г. Ярних, Г. І. Борщевський, В. А. Коноваленко. *ScienceRise. Pharmaceutical Science*. 2016. №3. С. 32–37. (Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).
8. Омельченко І. О., Ярних Т. Г., Борщевський Г. І. Дослідження стабільності препарату «Корвалол» у формі сублінгвальних таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2016. №4. С. 8–11. (Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

#### Патенти

9. Жебровська Ф. І., Борщевський Г. І., Омельченко І. О., Янчук І. Б. Спосіб ідентифікації комплексів включення етилового ефіру альфа-бромізовалеріанової кислоти з бета-циклодекстрином за допомогою інфрачервоної спектроскопії ближнього діапазону (БЧ): пат. 116529 України: МПК G01N 21/35 (2014.01). № у 201612295; заявл. 05.12.16; опубл. 25.05.17, Бюл. № 10. (Особистий внесок – участь у патентному пошуку, плануванні експерименту, участь в експерименті, підготовці формули винаходу та опису до патенту, оформленні патенту).

#### Тези доповідей

10. Получение комплекса с бета-циклодекстрином эфира альфа-бромизовалериановой кислоты / И. А. Омельченко, Т. Г. Ярных, М. И. Борщевская, Г. И. Борщевский. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. І Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., Харків 7-8 листоп. 2014 р. С. 218.
11. Дослідження розчинності препарату «Корвалол» таблетки / І. О. Омельченко, Т. Г. Ярних, М. І. Борщевська, Г. І. Борщевський. *Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі*:

- матер. IV всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Луганськ, 27-28 берез. 2014 р. «Український медичний альманах», 2014. №1. С. 97.
12. Получение и стандартизация процесса включения эфира альфа-бромизовалериановой кислоты в комплекс с бета-циклодекстрином / И. А. Омельченко, Т. Г. Ярных, М. И. Борщевская, Г. И. Борщевский. *Управління якістю в фармації*: матер. VIII наук.-практ. конф., Харків, 23 трав. 2014 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2014. С. 176.
  13. Получение комплекса с бета-циклодекстрином эфира альфа-бромизовалериановой кислоты / И. А. Омельченко, Т. Г. Ярных, М. И. Борщевская, Г. И. Борщевский. *Современные достижения фармацевтической технологии и биотехнологии*: матер. IV Междунар. науч.-практ. конф., Харьков, 16-17 окт. 2014, Вид-во НФаУ, 2014 р. С. 364.
  14. Применение спектроскопии ближнего инфракрасного диапазона при исследовании включения эфира альфа-бромизовалериановой кислоты в комплекс с бета-циклодекстрином / И. О. Омельченко, Т. Г. Ярных, М. И. Борщевская, Г. И. Борщевский, И. Б. Янчук. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., Харків, 12-13 листоп. 2015 р. Харків НФаУ, 2015. С. 357–358.
  15. Омельченко И. А., Ярных Т. Г., Борщевский Г. И. Выбор вспомогательных компонентов для получения сублингвальной таблетки «Корвалол» методом прямого прессования. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи*: матер. VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, Харків, 13-16 верес. 2016 р.: у 2 т. Т.1. Харків: НФаУ, 2016. С. 269.
  16. Омельченко І. О., Ярних Т. Г., Борщевська М. І. Перспективи використання циклодекстринів при виробництві корвалолу в твердій лікарській формі. *Теоретичні та профілактичні аспекти дослідження лікарських рослин*: матер. II Міжнар. наук.-практ. internet-конф., Харків, 21-23 берез. 2016 р. редкол.: Т. М. Гонтова, А. О. Мінаєва, Н. І. Ільїнська. Х.: НФаУ, 2016. С. 188–189.

## АНОТАЦІЯ

**Омельченко І. О. Створення препарату седативної дії на основі субстанції ефіру  $\alpha$ -бромизовалеріанової кислоти та олії м'яти в твердій формі.**  
– 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, МОЗ України, Харків, 2018.

Дисертація присвячена розробці складу і технології сублінгвальних таблеток седативної дії, що є фармацевтичною альтернативою лікарської форми препарату «Корвалол», краплі для перорального застосування. Обґрунтовано спосіб переведення рідких діючих речовин у твердий стан шляхом інкапсуляції на молекулярному рівні з використанням циклодекстринів.

Розроблено технологію отримання комплексів включення етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти та олії м'яти з  $\beta$ -циклодекстрином. Запропоновано методи їх ідентифікації за допомогою ТГА та спектроскопії БІЧ.

На підставі проведених фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень обґрунтовано склад та розроблено раціональну технологію таблеток «Корвалол».

Розроблено методики стандартизації препарату, вивчено стабільність таблеток «Корвалол» у процесі зберігання та визначено термін і умови їх зберігання.

Розроблено нормативну документацію на препарат (ТР, МКЯ) та упроваджено у промислове виробництво на ПАТ «Фармак».

**Ключові слова:** етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти, олія м'яти, фенобарбітал,  $\beta$ -циклодекстрин, комплекси включення, таблетки, склад, технологія, стабільність, седативна дія.

## АННОТАЦІЯ

**Омельченко И. О. Создание препарата седативного действия на основе субстанции эфира  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты и масла мяты в твердой форме. – 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, МЗ Украины, Харьков, 2018.

Цель диссертационной работы – создание нового таблетированного лекарственного препарата седативного действия, являющегося фармацевтической альтернативой препарата «Корвалол», капли для перорального применения, разработка его состава, технологии и методик контроля качества.

В работе проанализированы данные литературы по распространенности влияния стресса на население Украины, раскрыты перспективы создания новых препаратов седативного действия и актуальность разработки препарата «Корвалол» в форме сублингвальных таблеток. Показана целесообразность использования циклодекстринов при разработке твердых лекарственных форм.

Приведены результаты теоретических и экспериментальных исследований по обоснованию концентрации действующих и выбора вспомогательных веществ, а также результаты исследований по разработке состава и технологии сублингвальных таблеток «Корвалол».

Действующие вещества (этиловый эфир  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты и масло мяты) при нормальных условиях жидкости, поэтому для создания твердой формы препарата «Корвалол» проведено их инкапсулирование на молекулярном уровне. Для этого выбран метод создания комплексов включения с  $\beta$ -циклодекстрином.

Для подтверждения включения действующих веществ в комплекс с  $\beta$ -циклодекстрином разработаны методики идентификации комплексов включения с помощью термических и спектральных методов анализа. На основании



полученных данных предложена экспресс-методика для использования в рутинной идентификации получения комплексов включения  $\beta$ -циклодекстрина в промышленном производстве.

Особенностью выбора вспомогательных веществ был выбор быстрорастворимых в водной среде компонентов, использование которых позволило бы получить смесь для таблетирования, пригодную для получения таблеток методом прямого прессования. Ацесульфам калия использовался в качестве подсластителя для коррекции органолептических свойств таблеток, магния стеарат – в качестве скользящего вещества.

В ходе эксперимента было приготовлено три модельные смеси для прессования с лактозой (таблетоза 80, таблетоза 200) и сорбитолом в качестве наполнителей. Для полученных смесей определяли текучесть, насыпную плотность, угол естественного откоса. Также было проведено прессование полученных смесей и фармакотехнологические исследования образцов таблеток. По результатам исследований был выбран рациональный состав вспомогательных веществ (лактоза 80, магния стеарат, ацесульфам калия), разработана технология таблеток методом прямого прессования, определены параметры производства.

Для подтверждения быстрорастворимости полученных таблеток «Корвалол» были исследованы их профили растворимости. Исследование профилей растворимости этилового эфира  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты и масла мяты невозможны в связи с их физико-химическими свойствами (летучие и нерастворимые в воде вещества).

Профили растворения фенобарбитала исследовались в трех буферных средах (рН 1,2, 4,5 и 6,8). Было установлено, что за 30 мин. в раствор переходит более 85 % действующего вещества от указанного в составе. Следовательно, разработанные сублингвальные таблетки «Корвалол» относятся к быстрорастворимым лекарственным препаратам.

Методики идентификации и количественного содержания действующих веществ разработаны с использованием современных методов анализа. Идентификацию и количественное определение этилового эфира  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты и ментола проводили с помощью газовой хроматографии, фенобарбитала – методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Предложенные методики были проверены по валидационным характеристикам. Исследована микробиологическая чистота препарата.

В ходе проведенных работ была доказана стабильность разработанных таблеток и определен срок их годности – 2 года при температуре 15-25 °С, при хранении в блистерах из пленки поливинилхлоридной светозащитной.

Данные доклинического исследования препарата «Корвалол» в форме как таблеток, так и капель свидетельствуют о седативной, успокаивающей, снотворной активности препарата в обеих лекарственных формах.

Доказано, что разработанные таблетки «Корвалол» имеют низкую токсичность и не проявляют местнораздражающего и алергизирующего действия. По результатам исследований утверждена инструкция по применению препарата (приказ МЗ Украины от 30.05.2016 г. № 484).

На основании проведенных фармакотехнологических, физико-химических, микробиологических и фармакологических исследований теоретически и экспериментально обоснованы состав и технология сублингвальных таблеток «Корвалол». Разработаны технологический регламент и методы контроля качества, которые апробированы в промышленных условиях ПАО «Фармак» и утверждены в установленном порядке (акт от 14.11.2017 г.). Препарат внедрен в промышленное производство (Регистрационное удостоверение № UA / 2554/02/01 приказ МЗ Украины от 25.12.2012 г. № 1122).

Новизна исследований защищена патентом Украины № 116529 «Способ идентификации комплексов включения этилового эфира  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты с  $\beta$ -циклодекстрином при помощи инфракрасной спектроскопии ближнего диапазона».

**Ключевые слова:** этиловый эфир  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты, масло мяты, фенобарбитал,  $\beta$ -циклодекстрин, комплексы включения, таблетки, состав, технология, стабильность, седативное действие.

## ANNOTATION

**Omelchenko I .O. Development of the medicine with sedative action on the basis of  $\alpha$ -bromisovaleric acid ester and mint oil in the solid form. – A manuscript.**

The thesis for a candidate of pharmaceutical science degree in specialty 15.00.01 «Drugs technology, organization of pharmacy and judicial 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 sublingual tablets with sedative action, that are a pharmaceutical alternative to the medicinal form of the medicine “Corvalol”, drops for oral use. The method of transfer of liquid active substances into a solid state by encapsulation at the molecular level using cyclodextrins is substantiated.

The technology of obtaining inclusion complexes of ethyl ether of  $\alpha$ -bromisovaleric acid and mint oil with  $\beta$ -cyclodextrin has been developed. Methods of their identification with the help of thermogravimetric analysis and near-infrared spectroscopy are offered.

Based on the physical, chemical, pharmacotechnological, microbiological and pharmacological researches, the composition and the rational technology of tablets “Corvalol” are developed.

The methods of standardization of the medicine have been developed, stability of tablets “Corvalol” has been studied in the process of storage and the term and conditions of their storage have been determined.

The normative documentation for the medicine (technological regulations, quality control methods) was developed and introduced into industrial production at Farmak Joint-Stock Company.

**Key words:** ethyl ether of  $\alpha$ -bromisovaleric acid, mint oil, phenobarbital,  $\beta$ -cyclodextrin, inclusion complexes, tablets, composition, technology, stability, sedative effect.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт  
БІЧ – ближній інфрачервоний діапазон  
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я  
ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія  
ГХ – газова хроматографія  
ДФУ – Державна фармакопея України  
ЕР – Європейська фармакопея  
ЛП – лікарський препарат  
ЛЗ – лікарський засіб  
ЛФ – лікарська форма  
МБЧ – мікробіологічна чистота  
МКЯ – методики контролю якості  
МОЗ України – міністерство охорони здоров'я України  
ПАТ – публічне акціонерне товариство  
ПВХ – полівінілхлорид  
НФаУ – Національний фармацевтичний університет  
РСЗ – робочий стандартний зразок  
СЗ – стандартний зразок  
СП – специфікація  
ТГА – термогравіметричний аналіз  
ТЛФ – тверда лікарська форма  
ТР – технологічний регламент  
ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок

---

Підписано до друку 28.03.2018. Формат 60×84/16. Папір офсетний.  
Гарнітура Times New Roman. Друк цифровий. Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. б/н..  
Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Академіка Павлова, 311.  
Номер запису про включення відомостей до ЄДР про фізичну особу-підприємця  
№ 2 480 017 0000 020623 від 28.01.2003р.

