

Рекомендована д.ф.н., професором Д.І.Дмитрієвським

УДК 615.453.6

## ВИБІР ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ДИТЯЧОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ АЦЕТАЗОЛАМІДУ

О.М.Безчаснюк, О.В.Улесов, Л.Г.Хомякова, Л.В.Яковлева, О.М.Шаповал, С.В.Русанова

Національний фармацевтичний університет

**Проведено технологічні дослідження по створенню дитячої лікарської форми у вигляді таблеток ацетазоламідом по 100 мг та розроблено технологію їх отримання. Вивчено фармакотехнологічні показники субстанції та показники якості таблеток.**

Ацетазоламід є препаратом, який застосовується в педіатричній практиці і призначається для лікування у дітей набряків при серцевій недостатності, а також набряків, спричинених прийомом лікарських засобів, у неврології у комплексному лікуванні епілепсії і для купірування малих нападів епілепсії і для купірування новонароджених, пов'язаних з гідроцефалією. У дитячому віці препарат ефективніший, ніж у дорослих [14]. На ринку України зареєстрований препарат з активною субстанцією ацетазоламідом під торговою назвою “Діакарб”, таблетки по 250 мг (Фармацевтичний завод “Польфарма” С.А., Польща) [4].

Проте, враховуючи те, що таблетка містить 250 мг ацетазоламідом, а дитині, наприклад, вагою 10 кг необхідно дати дозу 80 мг, виникають труднощі у розділенні таблетки таким чином, щоб її частина містила необхідну дозу діючої речовини. Така умовна “точність” дозування може знизити терапевтичний ефект або викликати небажану дію препарату [2].

Аналіз стану фармацевтичного ринку лікарських форм медичної допомоги дітям з розладами центральної нервової системи дозволяє стверджувати, що в Україні назріла необхідність створення дитячої лікарської форми ацетазоламідом для застосування в клінічній практиці лікарів різних спеціальностей [1, 6].

Мета роботи — розробка технології отримання дитячої лікарської форми ацетазоламідом.

### Експериментальна частина

Як об'єкт дослідження було обрано субстанцію ацетазоламідом виробництва китайської фірми “Changzhou Goldensome Medicine Chemical” (рис.).

Ацетазоламідом (Acetasolamide) описаний у фармакопеях: Е.Р 5.5 (01/2005:0454, Р. 912-913) і USP30 (Р. 1293).

Білий кристалічний порошок без запаху. Дуже погано розчинний у воді, спирті, ацетоні, практично не розчинний в чотирихлористому вуглеці, хлороформі, ефірі, легко розчинний в розчинах лугів [7, 12].

У рамках технологічних досліджень згідно з ДФУ 1.2 проведено вивчення фармакотехнологічних властивостей, таких як: насипний об'єм, об'єм після усадки, здатність до усадки, насипна щільність, щільність після усадки, сипкість, пресування для субстанції ацетазоламідом різних зразків (табл. 1) [3].

З отриманих даних видно, що субстанція ацетазоламідом володіє задовільними об'ємними характеристиками (насипна щільність, щільність після усадки), добре пресується, але вона не розчинна у воді, не змочується водою та схильна до створення агломератів. Тому при розробці складу препарату необхідно використання допоміжних речовин, застосування яких дозволить одержати таблеткові маси з необхідними властивостями.

Розробка складу лікарського препарату “Ацетазоламід”, таблетки по 100 мг проводилась за наступними етапами:

- вивчення складу існуючих аналогів даного препарату та фізико-хімічних і технологічних властивостей компонентів даних засобів;
- експериментальне обґрунтування складу та його наступне корегування для забезпечення необхідних технологічних властивостей пресуємих мас у процесі виробництва та отримання готових таблеток згідно з вимогами ДФУ.

На теперішній час ацетазоламід — інгібітор ферменту карбоангідрази, представлений у світі наступними брендовими препаратами: “Діамокс” (“Віт — Айерст” і “Фармацевтикал, Інк”, Канада

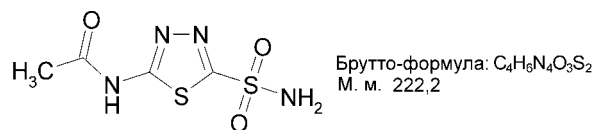


Рис. Хімічна структура ацетазоламідом — N-(5-сульфамойл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетамідом (sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamide).

Таблиця 1

## Фармакотехнологічні параметри субстанції ацетазоламід

Ацетазоламід, серія №20081106	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3	Середня
Маса наважки, г	100,00	100,00	100,00	100,00
V <sub>0</sub> , мл	174,41	179,64	199,40	184,48
V <sub>10</sub> , мл	149,49	149,70	159,52	152,90
V <sub>500</sub> , мл	119,59	119,76	119,64	119,66
V <sub>1250</sub> , мл	119,59	119,76	119,64	119,66
Насипний об'єм, мл	174,41	179,64	199,40	184,48
Об'єм після усадки, мл	119,59	119,76	119,64	119,66
Здатність до усадки, мл	29,90	29,94	39,88	33,24
Насипна щільність, г/мл	0,57	0,55	0,52	0,54
Щільність після усадки (1250) г/мл	0,8362	0,8350	0,8358	0,8356
Сипкість, г/с	33,50	50,00	31,00	38,17
Пресування, кгс	0,60	0,70	0,80	0,70

і США), очні краплі по 250 мг, капсули по 500 мг і таблетки по 250 мг (“Ново — Золамід”, “Ново-фарм”, Канада), таблетки по 250 мг (табл. 2).

Ацетазоламід широко ліцензований у ряду країн Європи під наступними назвами: “Ацетомокс”, “Фонуриг”, “Диламокс”, “Діурамід”, “Глаупакс”,

“Дазамід” тощо та у вигляді рідких, твердих і м'яких лікарських форм з різними способами застосування і дозування діючої субстанції [8, 10, 11].

Оптимальною концентрацією діючої речовини у дитячій лікарській формі для перорального застосування за рекомендацією фармакологів та клі-

Таблиця 2

## Лікарські форми ацетазоламід.

## Порівняльна характеристика допоміжних речовин у лікарській формі

Назва препарату, виробник	Рідкі лікарські форми	Тверді лікарські форми	М'які лікарські форми	Доза діючої речовини	Допоміжні речовини
Діамокс, (“Віт — Айерст”), Канада	очні краплі			250 мг натрієвої солі ацетазоламід	полівінілацетат (ПВА), твін-80, етилендіамін тетраоцтова кислота, гідроксипропілметилцелюлоза
Діамокс, (“Віт Ледерле Фарма”), США	ін'єкції			500 мг натрієвої солі ацетазоламід	гідроксид натрію, хлористоводнева кислота
Фонуриг (“Хіноін”), Угорщина		таблетки		250 мг ацетазоламід	тальк, крохмаль картопляний, натрію крохмаль гліколят
Діамокс (“Віт — Айерст” і “Фармацевтикал, Інк”), Канада і США		таблетки		250 мг 125 мг ацетазоламід	тальк, крохмаль кукурудзяний, натрію крохмаль гліколят, желатин, гліцерин, лактози моногідрат, магнію стеарат
Глаупакс, (“Ціба Візіон”), Німеччина		таблетки		250 мг ацетазоламід	тальк, повідон, целюлоза, желатин, гліцерол, магнію стеарат, крохмаль кукурудзяний, кальцію гідрофосфат
Діамокс, (Віт Ледерле Фарма), США		капсули пролонгованої дії		500 мг ацетазоламід	тальк, мікрокристалічна целюлоза, натрію лаурилсульфат
Діамокс, (Фармацевтикал, Інк), США і Канада			гель для очей	250 мг натрієва сіль ацетазоламід	карбопол, хлорбутол, гідроксид натрію

Таблиця 3  
Склад №1 лікарської форми  
(пряме пресування)

Найменування компонентів	Кількість на одну табл., г
Ацетазоламід	0,1000
Крохмаль картопляний	0,0740
Натрію крохмаль гліколят	0,0200
Тальк	0,0060
Всього	0,2000

Таблиця 4  
Склад №2 лікарської форми (волога грануляція)

Найменування компонентів	Кількість на 1 табл., г
Ацетазоламід	0,1000
Крохмаль картопляний	0,0509
Натрію крохмаль гліколят (тип А)	0,0075
Лактози моногідрат	0,0200
Желатин	0,0050
Гліцерин	0,0070
Магнію стеарат	0,0015
Всього	0,2000

ніцистів є 100 мг ацетазоламід у одній таблетці з рисою. Така концентрація дозволить більш точно дозувати необхідну кількість препарату і внести зміни в схему лікування пацієнта в залежності від його стану [9, 13].

Слід зазначити, що у складі таблеток ацетазоламідом окрім діючої речовини використовуються такі допоміжні речовини: тальк, натрію крохмаль гліколят, крохмаль картопляний, гліцерин, магнію стеарат, лактози моногідрат, желатин. Всі вказані речовини інертні у хімічному відношенні один до одного, не утворюють комплексів з діючою речовиною і не розкладаються під час технологічного процесу. Ці речовини добре вивчені і

традиційно використовуються у складі таблетованих лікарських засобів, а також входять у перелік допоміжних речовин, дозволених для застосування у виробництві лікарських препаратів в Україні [5].

#### Результати та їх обговорення

Технологія отримання препарату опрацьована двома технологічними методами: методом прямого пресування та методом вологої грануляції.

Склади таблеток ацетазоламідом наведені у табл. 3 і 4. Технологічний процес проводили наступним чином: зважували і просіювали ацетазоламід, крохмаль картопляний, натрію крохмаль гліколят. Усі зазначені речовини змішували до однорідності, опудрювали тальком і проводили таблетування на таблетковому пресі з діаметром пуансону 8 мм. Таблетки рівномірного білого кольору, добре пресуються, мають гладку поверхню, без вкраплень та подряпин з рівною роздільною рисою.

Технологічний процес проводили наступним чином: зважували і просіювали ацетазоламід, лактози моногідрат, крохмаль картопляний, натрію крохмаль гліколят. Усі зазначені речовини змішували до однорідності; зволожували 5% водним розчином желатину у гліцерині, гранулювали і сушили в сушильній шафі при температурі 70°C протягом 40 хв. Проводили суху грануляцію, опудрювали магнію стеаратом і таблетували.

Отримані таблетки відповідають вимогам ДФУ до даного виду лікарських препаратів.

Показники якості отриманих таблеток у порівнянні з показниками якості референтного препарату наведені в табл. 5.

З наведених даних можна зробити висновок, що розроблені склади таблеток відповідають усім вимогам ДФУ. Одержані таблетки можуть бути використані для подальших аналітичних та фармакологічних досліджень.

#### ВИСНОВКИ

1. Обґрунтовано склад допоміжних речовин для отримання таблеток ацетазоламідом по 100 мг для застосування у педіатрії з виготовленням ме-

Таблиця 5

Показники якості таблеток ацетазоламідом і референтного препарату

Показники	Значення показників		
	референтний препарат "Діакарб", 250 мг	ацетазоламід, таблетки по 100 мг (склад №1)	ацетазоламід, таблетки по 100 мг (склад №2)
Опис	Таблетки плоско-циліндричної форми з фаскою і рисою білого або майже білого кольору	Таблетки плоско-циліндричної форми з фаскою і рисою білого або майже білого кольору	Таблетки плоско-циліндричної форми з фаскою і рисою білого або майже білого кольору
Геометричні параметри, мм	діаметр — 9,024 висота — 3,200	діаметр — 8,043 висота — 2,850	діаметр — 8,050 висота — 2,800
Маса таблеток, г	0,2976	0,204	0,200
Розпадання, хв	10	5	3
Стираність, %	0,10	0,78	0,56
Стійкість до роздавлювання, Н	min 75,8 max 93,9	min 30,2 max 37,5	min 40,5 max 45,7

тоту прямого пресування та вологого гранулювання. Перелік допоміжних речовин відповідає складу препаратів: “Діакарб”-генерик (Фармацевтичний завод “Польфарма” С.А., Польща ) та “Діамокс”- бренд (“Віт — Айерст” і “Фармацевтикал, Інк”, Канада і США).

2. Скорегована доза діючої речовини і кількісний склад використаних допоміжних речовин, що дозволило одержати необхідні за технологічними властивостями таблеткові маси і готові таблетки.

3. Розроблена ресурсоощадна економічно вигідна технологія отримання таблеток ацетазоламиду по 100 мг методом прямого пресування. Вибрані оптимальні технологічні параметри процесу, визначені критичні точки і стадії.

4. Напрацьовані експериментальні лабораторні серії таблеток ацетазоламиду по 100 мг з використанням обох технологій для проведення подальших аналітичних, фармакологічних і мікробіологічних досліджень.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бурд Г.С. //Журн. невропатии и психиатрии. — 1995. — Т. 95, №3. — С. 4-12.
2. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Эпилепсия. — К.: Книга-плюс, 2001. — 168 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Компендіум 2008 — лікарські препарати. У 2-х т. / За ред. В.М.Коваленко, О.П.Вікторова. — К.: Моріон, 2008. — Т. 1. — 1128 с.; Т. 2. — 1126 с.
5. Перелік допоміжних речовин, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що реєструються в Україні: Наказ МОЗ №8 від 15.01.2003 р. — К., 2003. — 47 с.
6. Цимбалюк В.І., Лапоногов О.А., Костюк К.Р. // Укр. мед. часопис. — 1998. — Т. 4, №6. — 5, 16 с.
7. Eur. Pharmacopoeia. — 5-th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2005. — 912 p.
8. Elwidge A.R., Branch C.H., Thompson G.B. // J. of Neurosurgery. — 1957. — Vol. 14, №6. — P. 627-629.
9. Hauser W.A., Anderson V.E. Genetic considerations in convulsions disorders in children / Handbook of pediatric epilepsy. Ed. J.V.Murphy, Dehkharghani. — New York: Dekker, 1992. — 375 p.
10. Luders H., Wyllie E., Rothner D.A. et al. // Brain Dev. — 1989. — Vol. 11. — P. 98-101.
11. Ropper A.H., Rockoff M.A. Physiology and Clinical Aspects of Raised Intracranial Pressure. In: Neurological and Neurosurgical Intensive Care (ed. A.H.Ropper). — N.Y.: Raven Press, 1993. — 403 p.
12. United States Pharmacopoeia and the National Formulary (USP30/NF25). — Rockville: The United States Pharmacopoeia Convention Inc., 2007. — 3502 p.
13. Wallace S.J., Farrell K. Epilepsy in children. — London: Arnold Press, 2004. — 534 с.
14. White D.P., Zwillich C.W., Pickett C.K. et al. // Archives of Internal Medicine. — 1982. — Vol. 142, №10. — P. 1816-1819.

УДК 615.453.6

ВЫБОР ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ДЕТСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ АЦЕТАЗОЛАМИДА  
Е.М.Безчаснюк, А.В.Улесов, Л.Г.Хомякова, Л.В.Яковлева,  
О.Н.Шаповал, С.В.Русанова

Проведены исследования по созданию детской лекарственной формы — таблеток ацетазоламида по 100 мг и разработанная технология их получения. Изучены фармакотехнологические показатели субстанции и некоторые показатели качества таблеток.

UDC 615.453.6

THE CHOICE OF THE TECHNOLOGY OF THE MEDICINAL FORM OF ACETAZOLAMIDE FOR CHILDREN  
O.M.Bezchasnyuk, O.V.Ulesov, L.G.Khomyakova, L.V.Yakovleva,  
O.M.Shapoval, S.V.Rusanova

Scientific research for creating a medicinal form (acetazolamide tablets 100 mg) for children has been carried out and the technology of its manufacturing has been developed. The pharmacotechnological indices of the substance and indices of the tablets quality have been studied.