

COLLECTION OF RESEARCH PAPERS

of the 6th International Research and Practical Conference

**CHEMICAL TECHNOLOGY:
SCIENCE, ECONOMY AND PRODUCTION**

ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ

VI Міжнародної науково-практичної конференції

**ХІМІЧНА ТЕХНОЛОГІЯ:
НАУКА, ЕКОНОМІКА ТА ВИРОБНИЦТВО**



МІНІСТЕРСТВО
ОСВІТИ І НАУКИ
УКРАЇНИ



Фармак



ISSN 2786-4898

Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет
Шосткинський інститут Сумського державного університету
Центральний науково-дослідний інститут
озброєння та військової техніки збройних сил України
Публічне акціонерне товариство «Фармак»
Управління освіти Шосткинської міської ради
Виконавчий комітет Шосткинської міської ради

COLLECTION OF RESEARCH PAPERS

of the 6th International Research and Practical Conference

CHEMICAL TECHNOLOGY: SCIENCE, ECONOMY AND PRODUCTION



ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ

VI Міжнародної науково-практичної конференції
**ХІМІЧНА ТЕХНОЛОГІЯ:
НАУКА, ЕКОНОМІКА ТА ВИРОБНИЦТВО**

(м. Шостка, 23-25 листопада 2022 року)



Суми

Сумський Державний Університет

2022

УДК 66.01

Редакційна колегія:

Головний редактор Закусило Р.В., доцент кафедри хімічної технології високомолекулярних сполук, к.т.н., доцент.

Заступник головного редактора Павленко О.В., ст. викладач кафедри хімічної технології високомолекулярних сполук, к.т.н.

Відповідальний секретар Скуба Ю.Г. фахівець кафедри економіки та управління Шосткинського інституту Сумського державного університету

Члени редакційної колегії:

Лукашов В.К. – професор кафедри хімічної технології високомолекулярних сполук, д.т.н., професор;

Тур О.М. – завідувач кафедри економіки та управління, к.е.н.;

Худолей Г.М. – завідувач кафедри системотехніки і інформаційних технологій, к.т.н.;

Бондар Н.Ю. – доцент кафедри економіки та управління, к.філ.н.;

Тимофіїв С.В. – ст. викладач кафедри хімічної технології високомолекулярних сполук, к.х.н.

Збірник наукових праць VI Міжнародної науково-практичної конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво», м. Шостка, 23 - 25 листопада 2022 року. – Суми : Сумський державний університет, 2022. – 267 с.

ISSN 2786-4898.

Збірник містить наукові праці учасників VI Міжнародної науково-практичної конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво», що складаються з узагальнених матеріалів науково-дослідних робіт науковців різних галузей виробництв та наукових закладів України.

У збірнику висвітлюються актуальні питання спеціальної хімічної технології і виробництва боєприпасів, утилізації відходів виробництв різних галузей, енергозбереження, моделювання технологічних процесів, соціально-економічні аспекти виробництва та природокористування в умовах війни.

Збірник корисний робітникам хімічної промисловості, науковим співробітникам, аспірантам і студентам спеціальностей хіміко-технологічного та соціально-економічного профілів, фахівцям інформаційних технологій виробництва.

Наукові праці учасників конференції подаються в авторській редакції.

© Шосткинський інститут
Сумського державного університету, 2022
© Сумський державний університет, 2022

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК

К.В. Тарапон, Н.С. Бегей, О.О. Юр'єва, О.В. Тригубчак

Тернопільський національний медичний університет,

імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна

Акціонерне товариство «Фармак», Київ, Україна

k.tarapon@farmak.ua

Фармацевтична розробка лікарських засобів – це комплексне вивчення складу лікарських засобів і допоміжних речовин, підбір лікарських форм, оптимізація технологічних процесів, упаковки, перевірка показників якості, складання специфікації лікарських засобів. Вона цілеспрямовано визначає найважливіші етапи контролю в процесі виробництва та формує якість препарату. Ідеї та положення фармацевтичної розробки максимально надійно реалізуються шляхом запровадження у виробництво належних практик (GMP, GLP, GCP, GDP) [1].

Метою фармацевтичної розробки є створення препарату відповідної якості та обґрунтування процесу його виробництва, щоб постійно випускати продукцію із заданими функціональними характеристиками.

Розробка лікарських засобів як за обсягом виробництва, так і за соціальною значущістю є однією з найважливіших галузей фармацевтичних і медико-біологічних наук [2, 3].

Сьогодні майже 75 % усіх фармацевтичних продуктів виготовляють у вигляді твердих лікарських форм [4]. До них відносять таблетки, капсули, гранули і порошки. Найбільш поширеною формою лікарських засобів є таблетки. Вони призначені для перорального застосування, розподіляються на таблетки без модифікованого вивільнення (звичайні, шлунковорозчинні) або з модифікованим вивільненням (кишковорозчинні, тобто таблетки, стійкі до дії шлункового соку, що досягається покриттям оболонкою або за рахунок допоміжних компонентів, пролонгованої дії - таблетки, які призначені для регулювання швидкості або місця вивільнення). Тому наявність модифікованого вивільнення досягається:

- покриттям таблетки оболонкою (наприклад, кишковорозчинною);
- за рахунок речовин, здатних змінити поведінку лікарської форми;
- за рахунок спеціальних технологічних операцій;
- за рахунок комбінації вищенаведених способів [5].

Застосування деяких таблеток передбачає попереднє приготування: сиропу, розчину, суспензії, крапель. Тому таблетки також класифікуються:

- таблетки шипучі - таблетки без оболонки, призначені для розчинення або диспергування у воді з виділенням вуглекислого газу;
- таблетки розчинні - таблетки без оболонки або вкриті плівковою оболонкою, призначені для розчинення у воді до утворення розчину;
- таблетки дисперговані - таблетки без оболонки або вкриті плівковою оболонкою, призначені для диспергування у воді до утворення гомогенної суспензії [6].

Метою нашої роботи було створити лікарські засоби у формі таблеток і показати особливості фармацевтичної розробки різних видів таблеток (таблеток без оболонки; таблеток, вкритих плівковою оболонкою; таблеток з пролонгованим вивільненням і шипучих таблеток).

Об'єктами дослідження були таблетки амлодипіну з еналаприлом; таблетки амлодипіну з валсартаном, вкриті плівковою оболонкою; таблетки німесулідіду з

пролонгованим вивільненням та шипучі таблетки ацетилсаліцилової кислоти з парацетамолом і аскорбіновою кислотою.

Приготування таблеток проведено методами прямого пресування, вологої грануляції та компактування. Дослідження фармако-технологічних показників здійснено згідно фармакопейних методик [7, 8]. Для аналізу отриманих продуктів застосовано УФ-спектрофотометрію, високоефективну рідинну хроматографію, титриметрію, ваговий метод. В ході роботи також використано методи наукового аналізу, групування, узагальнення.

На першому етапі досліджень проведено обґрунтовану оцінку можливого практичного застосування лікарського засобу. Створення таблеток вимагає виявлення сучасних підходів до лікування та профілактики процесів різної етіології, аналіз ринку препаратів, що застосовуються для цих цілей. На основі інформаційного пошуку окремих активних фармацевтичних інгредієнтів проводили обґрунтування доцільності поєднання діючих речовин. Обов'язковою складовою фармацевтичної розробки на даному етапі є проведення пошуку літературних і патентних даних, маркетингових досліджень. Доцільність поєднання компонентів підтверджується фармакоекономічними методами.

На другому етапі преформуляції здійснюється вибір цільового профілю продукту та визначено його критичні показники якості. Отримані дані дозволили оцінити стан та перспективи створення таблеток для лікування досліджуваних процесів, вибрати унікальні властивості і стратегію по їх розробці. На цьому етапі досліджень проведено вибір оптимальної лікарської форми, обґрунтовано концентрації діючих компонентів у складі таблеток, визначено стратегії для реєстрації та підраховано економічну вигоду (маржинальність).

В подальшому фармацевтична розробка включає встановлення складу таблеток, що потребує проведення фармако-технологічних та біофармацевтичних досліджень, які є об'єктивними показниками ефективності та якості при виробництві, зберіганні та застосуванні.

При розробці складу таблеток в першу чергу вивчали фізико-хімічні та фармако-технологічні характеристики активних фармацевтичних інгредієнтів. Більшість з них мають дрібний розмір часток агранулометричного складу, що забезпечує погану сипучість і не дають здатності до формування таблеток. Тому до складу розроблюваних лікарських засобів введено допоміжні речовини.

Особливістю фармацевтичної розробки таблеток є науково-обґрунтований підбір великої кількості змінних формуляції. Для дослідження використовували допоміжні речовини різного функціонального призначення: наповнювачі, дезінтегранти, зв'язуючі речовини, ковзні речовини, змащувальні речовини. З метою попередження утворення домішок еналаприлу та ацетилсаліцилової кислоти до складу відповідних таблеток вводили стабілізатори. Для забезпечення пролонгованого вивільнення німесуліді додатково вивчали пролонгатори. При виготовленні шипучих таблеток головними компонентами є газоутворююча суміш кислотної та лужної фракцій, які підбирають індивідуально для кожного препарату. До їх складу входять сухі органічні кислоти з карбонатами і/чи гідрокарбонатами лужних і лужноземельних металів. Експериментальні дослідження підтвердили доцільність застосування кислоти лимонної безводної та натрію гідрокарбонату для шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти з парацетамолом і аскорбіновою кислотою. З метою маскування неприємного гіркого смаку парацетамолу до складу шипучих таблеток вводили корегенти

смаку, а також ароматизатори, що забезпечують хороші органолептичні властивості. При проведенні технологічних досліджень вивчали вплив природи та кількості допоміжних речовин на критичні показники якості продукту, що дозволило запропонувати оптимальний склад таблеток.

На наступному етапі фармацевтичної розробки вивчали вплив змінних виробничого процесу. При розробці технології препаратів особливістю комбінованих таблеток є визначення методу отримання в залежності від взаємодії активних фармацевтичних компонентів між собою та з допоміжними речовинами. З метою розділення компонентів, які взаємодіють між собою, запропоновано і експериментально підтверджено доцільність використання методу грануляції (волоγοї або сухої). Встановлено послідовність введення компонентів, параметри змішування і компактування. При отриманні таблеток одним з критичних параметрів процесу виробництва є зусилля пресування. Від величини прикладеного тиску в ході таблетування залежать основні фармако-технологічні показники якості таблеток: висота, стійкість до роздавлювання, стираність і розпадання. З метою вибору оптимальних режимів таблетування були проведені дослідження із вивчення впливу питомого тиску пресування на основні фармако-технологічні властивості таблеток. Для покращення органолептичних властивостей готової лікарської форми через гіркий смак валсартану таблетки покривали плівковою оболонкою.

В подальшому проводиться трансфер технології до промислових масштабів.

На етапі сучасної фармацевтичної розробки одним із ключових завдань є дослідження профілів вивільнення діючої речовини. Дані дослідження проводяться з метою порівняння з референтним препаратом в процесі підбору складу, для доказу еквівалентності *in vitro*, а також в подальшому для підтвердження змін у складі або технології продукту. Методика проведення даних досліджень має бути підібрана для кожного конкретного препарату, з урахуванням особливостей діючих речовин, допоміжних речовин або лікарського засобу. При цьому розроблена методика тесту Профілі розчинення та Розчинення (для рутинного контролю) має бути дискримінаційною (мати диференціюючу здатність) та реагувати на будь-які зміни складу або технології препарату [9-12].

В процесі розробки складу були проведені дослідження профілів розчинення діючих речовин. Для кожного препарату методики Профілі розчинення та Розчинення розроблялись індивідуально, зважаючи на особливості діючих речовин та особливості складу препаратів. Так при підборі середовищ та умов розчинення керувались розчинністю та класом Біофармацевтичної системи класифікації (БСК) діючих речовин, що входять до складу препаратів. Наприклад, для таблеток амлодипіну з еналаприлом, які є добре розчинними та відносяться до I або III класу БСК, порівняння профілів вивільнення проводилось в стандартних середовищах розчинення з рН 1,2, рН 4,5 та рН 6,8, за стандартних умов (прилад з лопаттю, 50 об/хв). Тоді як для німесуліді, що є малорозчинною речовиною II класу БСК, були підібрані спеціальні середовища розчинення з додаванням ПАР – рН 6,8 з додаванням 1 % твіну 80 та рН 7,5 з додаванням 0,5 % твіну 80, які забезпечували повне вивільнення діючої речовини за необхідний час. Дискримінаційність даної методики розчинення була доведена.

Якість розробленого лікарського засобу має бути підтверджена в процесі досліджень стабільності. Тому одним з основних етапів є розробка аналітичних методик для контролю якості діючих речовин, допоміжних речовин та препарату.

Запровадження відповідних аналітичних методик, що підтверджують якість лікарського засобу, гарантує те, що розроблений препарат буде безпечним та ефективним. Однією з умов відповідності аналітичної методики критеріям якості є обов'язкове проведення валідації аналітичних методик відповідно до вимог керівництва ICH Q2(R2) [13]. Для розроблених таблеток були встановлені показники якості та ліміти специфікації, а також розроблені та валідовані відповідні аналітичні методики. Специфікації та методи контролю якості були розроблені у відповідності до сучасних вимог [7, 8, 14] та включають такі основні показники: Опис, Ідентифікація, Середня маса, Однорідність дозованих одиниць, Розчинення, Супровідні домішки, Кількісне визначення та Мікробіологічна чистота.

При розробці методики «Супровідні домішки» для розроблених препаратів було враховано можливий вплив компонентів плацебо розробленого препарату. Перелік ідентифікованих домішок, що є продуктами деградації лікарського засобу, було визначено за допомогою проведених стресових досліджень. Нормування вмісту ідентифікованих та неідентифікованих домішок керувались вимогами керівництва ICH Q3B [15].

В результаті валідації методики вивчали такі валідаційні характеристики як: специфічність, лінійність, правильність, прецизійність, межа виявлення (LOD), межа кількісного визначення (LOQ), робастність та стабільність розчинів.

В процесі дослідження стабільності препаратів аналіз проводився за критичними показниками якості, що можуть змінюватись в процесі зберігання, а саме: Опис, Розчинення, Супровідні домішки та Кількісне визначення.

Отримані результати довгострокових досліджень при температурі (25 ± 2) °C та відносній вологості (60 ± 5) %, а також прискорених досліджень при температурі (40 ± 2) °C та відносній вологості (75 ± 5) % показали, що не відбувається значних змін критичних показників якості готових продуктів. Зазначені вище показники знаходились в межах специфікацій впродовж всього досліджуваного терміну. Це дозволило встановити умови і термін придатності препаратів.

Додатково під час тестування стабільності лікарських засобів проводився контроль за показником Вода. Результати не показують тенденції до збільшення вмісту води та не впливають на інші характеристики таблеток, такі як розчинення, супровідні домішки, кількісне визначення.

Кінцевою точкою розробки таблеток було фармакологічне вивчення. Воно передбачало проведення фармакологічних та клініко-експериментальних досліджень. У випадку створення лікарських засобів з добре вивченим медичним застосуванням (шипучі таблетки) результати доклінічних досліджень та клінічних випробувань, які містяться у модулях 4 та 5 реєстраційного досьє, замінюють відповідними даними загальнодоступної наукової інформації. При розробці генеричного лікарського засобу біоеквівалентність порівнюють з оригінальним.

Останній блок присвячений розробці нормативної документації та подання її на затвердження. Після реєстрації препарат виходить на ринок.

Отже, проведені дослідження дозволили створити лікарські засоби у формі таблеток: таблетки амлодипіну з еналаприлом; таблетки амлодипіну з валсартаном, вкриті плівковою оболонкою; таблетки німесулідіду з пролонгованим вивільненням та шипучі таблетки ацетилсаліцилової кислоти з парацетамолом і аскорбіновою кислотою. В роботі показано особливості фармацевтичної розробки різних видів таблеток. Створення лікарських засобів у формі таблеток включає

ряд послідовних етапів, а саме: постановка проблеми в медико-соціальному аспекті, визначення напрямку, цілей і завдань досліджень на основі патентного пошуку, аналізу спеціальної літератури, вивчення попиту і пропозицій конкурентних препаратів на фармацевтичному ринку, розробка складів у відповідність до сучасних вимог, оптимізація технологічних процесів, стандартизація та фармакологічне вивчення.

Список літературних джерел

1. МОЗ України. (2011). СТ-Н 42-3.0:2011. Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Київ, 42 с.
2. N. Politis, S., Colombo, P., Colombo, G., & M. Rekkas, D. (2017). Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug development and industrial pharmacy*, 43(6), 889-901.
3. Holm, P., Alleso, M., Bryder, M. C., & Holm, R. (2017). Q8 (R2) Pharmaceutical Development. ICH quality guidelines: an implementation guide, 535-577.
4. Friedrich, A. (2016). Dry Agglomeration Technology using BEPEX Roller Compaction Technology. New Jersey: Hosokawa Micron Powder Systems, 6 p.
5. Ubhe, T. S., & Gedam, P. (2020). A Brief Overview on Tablet and It's Types. *Journal of Advancement in Pharmacology*, 1(1).
6. Gujral, G., Kapoor, D., & Jaimini, M. (2018). An updated review on modified release tablets. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(4), 5-9.
7. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». (2016). Державна Фармакопея України у 3 т., 2-е вид. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»: Харків.
8. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. (2016). *European pharmacopoeia 9th ed.* Strasbourg, 4034 p.
9. МОЗ України. (2020). СТ-н МОЗУ 42-7.3:2020. Настанова лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. Київ, 86 с.
10. Quality Working Party (QWP). (2017). Reflection paper on the dissolution specification for generic solid oral immediate release products with systemic action: EMA/CHMP/CVMP/QWP/336031/2017. Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP) Committee for Medicinal Products for Veterinary use (CVMP), 10 p.
11. Gray, V. A. (2020). Power of the Dissolution Test in Distinguishing a Change in Dosage Form Critical Quality Attributes. *Dissolution Technologies*, 27(3), 34-39.
12. Flanagan, T., & Mann, J. (2019). Dissolution universal strategy tool (DUST): a tool to guide dissolution method development strategy. *Dissolution Technologies*, 26(3), 6-17.
13. Expert Working Group (Quality) of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements. (1997). Guideline for Industry. ICH Q2B Validation of Analytical Procedure: Methodology. Federal Register, 13 p.
14. European Medicines Agency. (2020). ICH Topic Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances - Step 5 (CPMP/ICH/367/96). European Medicines Agency: European Union, 32 p.
15. European Medicines Agency. (2006). ICH Topic Q3B (R2) Impurities in New Drug Products - Step 5 (CPMP/ICH/2738/99). European Medicines Agency: European Union.