Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

Міністерство охорони здоров’я україни

національний фармацевтичний Університет

**Ніколайчук Ніна Олексіївна**

УДК: 615.453.42:615.213

**РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ та дослідження**

**КАПСУЛ З дибамком протисудомної дії**

15.00.01 – технологія ліків та організація  
фармацевтичної справи

**АВТОРЕФЕРАТ  
  
дисертації на здобуття наукового ступеня   
кандидата фармацевтичних наук**

# Харків – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі промислової фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров’я України.

**Науковий керівник:** доктор фармацевтичних наук, професор

## ГЛАДУХ ЄВГЕНІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ

*Національний фармацевтичний університет,  
професор кафедри промислової фармації.*

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор

**КАЗАРІНОВ МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

*Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів», завідувач лабораторією твердих лікарських форм;*

кандидат фармацевтичних наук, доцент

**СОКОЛОВА ЛЮДМИЛА ВОЛОДИМИРІВНА**

*Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, завідувач курсу технології ліків.*

Захист відбудеться «\_6\_» лютого 2009 року о 1200 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. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий «\_3\_» \_\_\_січня\_\_\_ 200\_9\_ р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор фармацевтичних наук, професор Дмитрієвський Д.І.

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Забезпечення населення України високоефективними препаратами потребує розширення виробництва вітчизняних лікарських засобів за рахунок впровадження нових лікарських субстанцій та виготовлення на їх основі лікарських форм з високою біодоступністю.

Однією з важливих задач фармацевтичної науки є розробка раціональних терапевтичних лікарських форм для лікування судомних захворювань різної етіології, оскільки, як в нашій країні, так і за кордоном, спостерігається тенденція до їх зростання. Слід відзначити обмеженість номенклатури вітчизняних лікарських препаратів, а ті що представлені на фармацевтичному ринку, не повністю задовольняють вимоги практичних клініцистів, та мають суттєві побічні ефекти.

Проблеми створення твердих лікарських форм у фармацевтичній галузі висвітлювалися в роботах Казаринова М.О., Грошового Т.А., Тихонова О.І., Пашнєва П.Д., Гладуха Є.В., Чуєшова В.І., Борзунова Є.Є. та ін.

Сучасні досягнення в органічній хімії розкрили значні можливості для одержання синтетичних протисудомних засобів, що може слугувати підставою для отримання нових оригінальних за структурою та фармакологічною дією лікарських засобів. На кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом проф., д.ф.н. Георгіянц В.А. синтезована нова субстанція протисудомної дії – дибамк – похідна N,N’-дибензиламіду малонової кислоти, яка на доклінічному рівні проявила досить високу фармакологічну дію.

У зв’язку з цим, створення лікарських препаратів з вираженою протисудомною дією, зокрема дибамком, є актуальною задачею фармації.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планами науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Хімічний синтез і аналіз біологічно активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження», № державної реєстрації 0103U000475) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ та АМН України.

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи є наукове обґрунтування складу та розробка технології капсульованої лікарської форми з дибамком для лікування судомних захворювань. Реалізація поставленої мети вимагала вирішення таких завдань:

* проаналізувати і узагальнити сучасні літературні дані щодо фармакотерапії судомних захворювань та асортименту лікарських засобів для їх лікування;
* вивчити фізико-хімічні властивості та технологічні характеристики дибамку та допоміжних речовин;.
* науково та експериментально обґрунтувати склад і розробити технологію капсульованої лікарської форми з дибамком;
* розробити методики якісного та кількісного аналізу препарату з метою розробки проекту АНД;
* обґрунтувати умови зберігання та термін придатності препарату;
* розробити та апробувати у промислових умовах проект технологічного регламенту на запропонований препарат;
* організувати проведення фармакологічних і мікробіологічних досліджень розробленого лікарського препарату.

*Об’єкти дослідження.* Дибамк, допоміжні речовини, капсульні маси та капсули на їх основі.

*Предмет дослідження.* Розробка складу та технології лікарського препарату у вигляді капсул на основі дибамку.

*Методи дослідження.* При вирішенні поставлених у роботі задач були використані наступні технологічні, фізичні, фізико-хімічні методи:

* методи оцінки фармако-технологічних властивостей порошків (вологовміст, плинність, кут природного укосу, насипний об’єм, насипна густина та насипна густина після усадки);
* фармакопейні методи дослідження показників якості розроблених капсул (однорідність маси, розпадання, мікробіологічна чистота);
* методи ідентифікації та кількісного визначення діючої речовини капсул (якісні кольорові реакції, для кількісного визначення – метод абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області).

Дослідження специфічної активності капсул дибамку проводили за методиками, рекомендованими Фармакологічним центром МОЗ України.

Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше науково та експериментально обґрунтовано склад та технологію нового лікарського препарату у формі капсул з дибамком для застосування в терапії судомних захворювань.

Вперше вивчено технологічні, фізико-хімічні та біофармацевтичні властивості дибамку. Визначено вплив допоміжних речовин на технологічні властивості сумішей для капсулювання.

Вивчені властивості розроблених капсул, розроблено методики аналізу їх якості, визначені умови та термін зберігання.

Одержано патент на корисну модель № 33500 «Фармацевтична композиція у формі капсул протисудомної дії» (опубл. 25.06.2008 р., бюл. № 12).

**Практичне значення одержаних результатів.** Створено новий оригінальний вітчизняний препарат у формі капсул з дибамком з протисудомною дією.

Розроблено проект аналітичної нормативної документації на запропонований препарат і проект технологічного регламенту на виготовлення капсул дибамку. Технологія отримання та методики аналізу капсул апробовані на підприємстві – ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров’я» (акт апробації від 18 червня 2008 р.).

Фрагменти роботи впроваджені до навчального процесу кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 16.05.08 р.), кафедри технології органічних речовин Інституту хімічних технологій СНУ ім. Володимира Даля (м. Рубіжне) (акт впровадження від 10.09.08 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського Національного медичного університету ім. Данила Галицького (акт впровадження від 23.09.08 р.), кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт впровадження від 25.09.08 р.), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 14.10.08 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто: проаналізовано та узагальнено дані літератури стосовно сучасного стану фармакотерапії судомних захворювань та асортименту лікарських засобів для їх лікування; обґрунтовано склад та розроблено технологію нової лікарської форми у вигляді капсул з дибамком; вивчено фізико-хімічні та біофармацевтичні показники створеного препарату; розроблено методики контролю якості препарату та кількісного визначення дибамку в капсулах, які увійшли до проекту АНД; розроблено проект технологічного регламенту на виробництво капсул дибамку; проведено апробацію технології та методик аналізу капсул в умовах промислового виробництва; статистично оброблено, систематизовано та проаналізовано результати експериментальних досліджень.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами працях (Гладухом Є.В., Зайцевим О.І., Кухтенком О.С., Георгіянц В.А., Грубніком І.М. та ін.) вказується за текстом дисертації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: науково-практичній конференції «Фармацевтичне право в системі правовідносин: виробник-лікар-пацієнт-провізор-ліки-контролюючі та правоохоронні органи» (Харків, 2005 р.); VI Національному з’їзді фармацевтів України (Харків, 2005 р.); 1-ї Міжнародній науково-практичній конференції «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2006 р.); Всеукраїнському конгресі «Сьогодення та майбутнє фармації» (Харків, 2008 р.); Першій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2008 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи одержано патент України та опубліковано 8 робіт, у тому числі 3 статті у фахових виданнях і 5 тез доповідей.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 127 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини (розділи 2-4), висновків, списку літератури, який включає 160 джерел, з яких 65 іноземних авторів, та додатків. Робота ілюстрована 22 таблицями, 17 рисунками та 2 схемами.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**У вступі** викладені актуальність теми, мета та основні завдання досліджень, наукова новизна і практичне значення отриманих результатів.

**У першому розділі** проаналізовано та узагальнено дані сучасних джерел літератури щодо стану захворювань епілепсією та судомами різної етіології і наявність на ринку України лікарських засобів у формі капсул для лікування зазначеної патології. Визначено основні напрямки створення протисудомних препаратів на основі нових синтетичних субстанцій. Обґрунтовано доцільність розробки та впровадження у виробництво капсул протисудомної дії.

**У другому розділі** наведено обґрунтування загальної концепції та методів досліджень.



При розробці складу та технології капсул як основна біологічно активна субстанція був застосований дибамк – N,N’-дибензиламід малонової кислоти (проект АНД та СПЦ для вхідного контролю).

С17N2Н18О2 М.м.282,341.

В якості допоміжних речовин використані: крохмаль картопляний, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, тальк, кальцію стеарат, якість яких відповідала вимогам нормативної документації.

#### **При вивченні властивостей капсульованих мас та капсул були використані загальноприйняті методи органолептичних, технологічних, фізико-хімічних та фармакологічних досліджень, які дозволяють об’єктивно оцінювати їх якість на підставі одержаних та статистично оброблених результатів.**

**У третьому розділі** представлені результати з розробки складу та технології капсул з дибамком протисудомної дії.

Капсульована лікарська форма, на відміну від інших, не потребує обов’язкового введення допоміжних речовин, якщо основні діючі компоненти мають задовільні технологічні характеристики і їх доза заповнює желатинову оболонку. Коли перша умова не задовольняється, необхідно вводити допоміжні речовини, які б покращували технологічні характеристики порошкових сумішей для заповнення капсул. Для виконання другої умови слід вводити наповнювачі, щоб забезпечити наповнення всього об’єму капсули. Тому першим етапом наших досліджень при розробці складу капсул для визначення виду та кількості допоміжних речовин стало вивчення технологічних та фізико-хімічних властивостей діючої субстанції – дибамку.

Фізико-хімічні властивості порошкоподібних матеріалів, в тому числі лікарських порошків, зумовлені їх кристалографічною структурою, і, в свою чергу, визначають деякі технологічні характеристики: об’ємні властивості (насипну масу, об’ємну щільність), сипучість порошків та ін. Оскільки об’ємно-технологічні властивості мас в значній мірі визначаються формою та розміром часток порошків, дослідження цих показників дозволяє прогнозувати раціональну технологію та оптимальний склад суміші.

У зв’язку з цим, нами вивчались кристалографічні характеристики дибамку за допомогою методу світлооптичної мікроскопії, використовуючи систему візуального аналізу препаратів. Результати спостережень наведені на рис. 1.

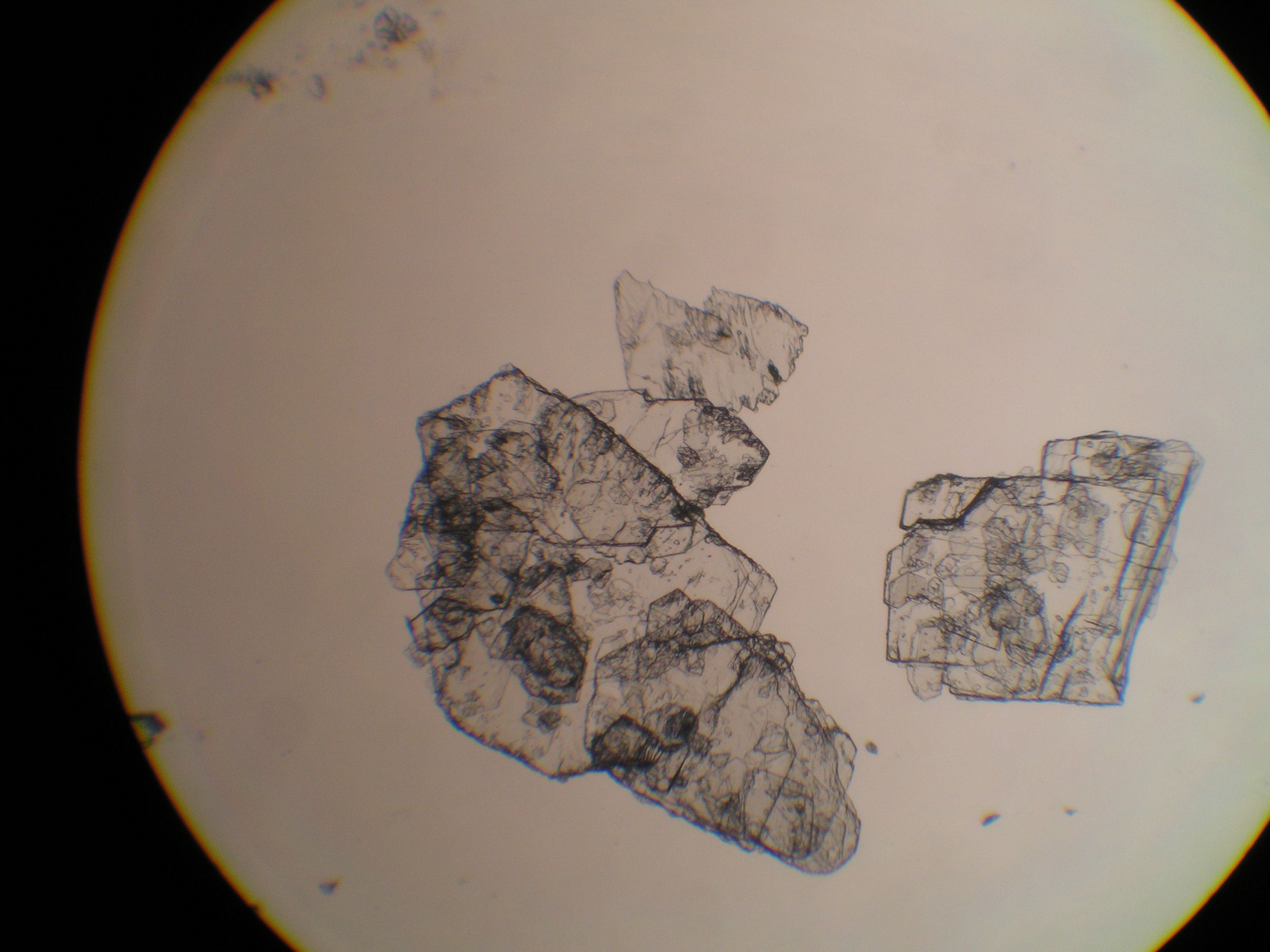


Рис. 1. Форма часток дибамку

Вивчення форми й розмірів часток порошку дибамку показало, що досліджуваний зразок являє собою полідисперсний порошок з частками анізодіаметричної форми у вигляді безформних брильок та їх осколків. Поверхня часток гладенька. Виходячи з отриманих кристалографічних досліджень, можна припустити, що дибамк завдяки анізодіаметричній будові частинок, має незадовільну плинність дибамку та прогнозувати доцільність введення допоміжних речовин.

За методиками Державної фармакопеї України нами було проведено вивчення технологічних характеристик дибамку: плинності, кута природного укосу, насипної густини, насипного об’єму, вологовмісту та водопоглинання. Результати дослідження представлені в табл. 1

Таблиця 1

Технологічні властивості дибамку

|  |  |
| --- | --- |
| Параметри | Значення |
| Плинність, с | не витікає |
| Кут природного укосу, град. | відсутній |
| Насипний об’єм до усадки, мл | 17,480,02 |
| Насипний об’єм після усадки, V10, мл | 15,260,02 |
| Насипний об’єм після усадки, V500, мл | 12,940,02 |
| Насипний об’єм після усадки, V1250,мл | 11,420,02 |
| Насипна густина до усадки, m/V0, г/мл | 0,8580,17 |
| Насипна густина після усадки, m/V500, г/мл | 1,160,17 |
| Насипна густина після усадки, m/V1250, г/мл | 1,310,17 |
| Здатність до усадки, V10 – V500, мл | 2,32±0,10 |
| Вологовміст, % | 1,250,16 |
| Вологопоглинання при 90 % відн. вол., % | 5,600,63 |

Аналіз технологічних характеристик діючої субстанції показав, що дибамк не має плинності (тому відсутнє значення кута природного укосу), та характеризується низькими вологосорбційними властивостями, які можна пояснити його гідрофобною природою. Значна різниця в параметрах насипного об’єму та насипної густини після усадки в залежності від зіскоків циліндру вказує на здатність порошку до грудкування з утворенням досить стійких до руйнування систем, що є небажаним в технологічному процесі капсульованих лікарських форм, бо може привести до нерівномірності дозування.

Вивчення адсорбції вологи повітря зразками дибамку показало, що при експозиції в ексикаторі при відносній вологості 90 % протягом 6 годин спостерігалось незначне збільшення маси препарату (рис. 2) без зміни його агрегатного стану, тобто дибамк відноситься до гігроскопічних речовин.

Проведені нами дослідження по вивченню кристалографічних та технологічних властивостей дибамку, свідчать про необхідність застосування допоміжних речовин, які б зменшували грудкування препарату та підвищували його плинність у виробництві капсульованих лікарських форм. А враховуючи значні електростатичні властивості субстанції, доцільно введення допоміжних речовин, що знімають статичний заряд з поверхонь часток.

Отримані дані вказують на необхідність підвищення плинності порошку. З цією метою в фармацевтичній промисловості використовують метод грануляції, або введення допоміжних речовин.

Рис. 2. Вологопоглинання дибамку при 90 % вологості повітря

Фармакологічними дослідженнями доведена протисудомна активність капсул «Дибамк». Встановлено, що найбільш виражену протисудомну дію капсули проявляють в дозі 500 мг/кг дибамку. Нами було вивчено вплив допоміжних речовин на технологічні властивості капсульної маси з дибамком. В якості допоміжних речовин використовували лактозу моногідрат, цукор-пісок, крохмаль, тальк, магнію карбонат, кальцію стеарату та інші.

Вибрані допоміжні речовини відносяться до різних груп: зв’язувальні ковзні, змащувальні, розріджувачі, дезінтегратори (розпушувачі), що дає змогу покращити не тільки технологічні властивості, але й визначає фізико-хімічні властивості капсул.

На першому етапі дослідження вивчали вплив допоміжних речовин з групи наповнювачів на плинність дибамку. Вводили лактозу, цукор-пісок, крохмаль та магнію карбонат в концентрації від 1 до 5 %. Результати досліджень представлені на рис. 3.

Рис. 3. Залежність плинності дибамку від вмісту допоміжних речовин

Як видно з отриманих даних, найкращі значення плинності спостерігаються при введенні лактози моногідрату. Крохмаль картопляний, цукор-пісок та магнію карбонат показали приблизно одинакові значення. Але ці кількості, що застосовували при додаванні до дибамку, показали незадовільні результати, оскільки не вдалося значно поліпшити плинність лікарської субстанції. Більші кількості наповнювачів в експерименті не застосовували, враховуючи ту обставину, що доза дибамку у складі капсул досить значна – 0,5 г і підвищення вмісту допоміжних речовин ставить неможливим провести капсулювання дибамку.

Технологічні характеристики композицій з використаними допоміжними речовинами наведено у табл. 2.

## Таблиця 2

## Технологічні характеристики композицій дибамку з допоміжними речовинами (n=5)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Допоміжні речовини в кількості 5 % | Плинність,  с | Кут природного укосу, град. | Насипний об’єм, V1250, мл | Насипна густина, m/V1250, г/мл | Вологопоглинання при 90 % відн. вол., % |
| Крохмаль картопляний | 66,12±0,52 | 56±5 | 10,99±0,02 | 1,04±0,09 | 5,15±0,15 |
| Лактоза | 40,04±0,25 | 46±5 | 9,75±0,02 | 0,95±0,04 | 4,26±0,02 |
| Магнію карбонат | 61,30±0,07 | 50±5 | 10,31±0,07 | 2,90±0,12 | 4,03±0,08 |
| Цукор-пісок | 65,14±0,28 | 52±5 | 10,14±0,02 | 0,15±0,05 | 5,32±0,11 |

Як видно з даних, композиції дибамку з крохмалем картопляним, лактозою, цукром-піском та магнію карбонатом мають незадовільну плинність, що підтверджується високим значенням їх кута природного укосу. Крім того застосування допоміжних речовин не поліпшило об’ємні характеристики дибамку – насипний об’єм та насипну густину сумішей, що ставить неможливим одержання капсул з визначеною дозою дибамку.

Але, серед застосованих наповнювачів найкращі значення технологічних показників суміші дибамку відтворювала лише лактоза моногідрат, яка була введена до складу капсул для подальших досліджень в якості наповнювача.

На наступному етапі досліджень вивчали вплив композицій наповнювачів на плинність дибамку. Готували бінарні суміші з вищеперерахованими допоміжними речовинами, кількість яких максимально становила 10 % від вмісту дибамку в суміші. Кількість лактози моногідрату не змінювали (5 %), а крохмаль картопляний, магнію карбонат та цукор-пісок варіювали від 1 до 5 %. Результати досліджень наведені на рис. 4.

Рис. 4. Залежність плинності суміші дибамку з лактозою від вмісту допоміжних речовин

Аналізуючи одержані результати, слід зазначити, що всі використані допоміжні речовини в суміші з лактозою моногідратом значно впливають на фізико-хімічні властивості дибамку.

Найкращі параметри суміші спостерігаються при використанні комбінації лактози з крохмалем картопляним.

В концентрації крохмалю картопляного та лактози моногідрату в кількості по 5 % майже вдвічі поліпшується плинність дибамку. Магнію карбонат та цукор-пісок в концентрації до 5 % майже не впливають на цей показник.

Таким чином, використання в якості наповнювачів лактози моногідрату та крохмалю картопляного дозволило значно поліпшити показник сипкості дибамку, але його значення не дозволяє такі суміші капсулювати на автоматах промислового виробництва. Тому для подальших досліджень був застосований метод вологої грануляції капсульної маси.

Капсульну масу одержували просіюванням і змішуванням інгредієнтів, зволоженням відповідним розчином допоміжної речовини, протиранням вологої маси через сітку з розмірами отворів (2,0±0,5) мм. Вологі гранули сушили до постійної вологи 5±1 % і після сушки опудрювали кальцію стеаратом. Кількість зволожувача встановлена експериментально (табл. 3) і є індивідуальною для кожного окремого складу.

Визначали параметри якості гранул, згідно вимог ДФУ. Дані наведені в таблиці 4.

Як свідчать дані лише вода очищена, крохмальний клейстер, розчин ПВП та цукровий сироп дозволяють отримати капсули, що відповідають вимогам ДФУ за показником розпадання (не більше 30 хв.). Плинність маси покращилась майже у всіх складів. Слід зазначити, що використання крохмального клейстеру в концентрації 7,5 % не доцільно, так як показник розпадання знаходиться на верхній межі допустимих значень (28,66 хв.), що може негативно вплинути на якість розробленого препарату в процесі зберігання.

Таблиця 3

Склади модельних сумішей дибамку

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № п/п | Зволожувач | Кількість, % до сухих компонентів |
| 1 | Вода очищена | 8 |
| 2 | Крохмальний клейстер 2,5 % | 9,5 |
| 3 | Крохмальний клейстер 5 % | 11 |
| 4 | Крохмальний клейстер 7,5 % | 13,5 |
| 5 | Розчин желатину 5 % | 15 |
| 6 | Розчин ПВП 6 % | 10 |
| 7 | Цукровий сироп 64 % | 12 |
| 8 | Розчин метилцелюлози 6 % | 11 |

Таблиця 4

Якісні характеристики одержаних гранул в залежності   
від використаного зволожувача

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Зволожувач | Плинність, с | Розпадання, хв. |
| 1 | Вода очищена | 20,2±0,24 | 8,04±0,08 |
| 2 | Крохмальний клейстер 2,5 % | 18,6±0,12 | 10,12±1,22 |
| 3 | Крохмальний клейстер 5 % | 18,2±0,118 | 15,82±1,12 |
| 4 | Крохмальний клейстер 7,5 % | 17,92±0,14 | 28,66±1,08 |
| 5 | Розчин желатину 5 % | 18,40±0,22 | 35,82±1,28 |
| 6 | Розчин ПВП 6 % | 19,46±0,16 | 8,54±0,64 |
| 7 | Цукровий сироп 64 % | 19,02±0,88 | 9,12±0,42 |
| 8 | Розчин метилцелюлози 6 % | 18,04±0,18 | 31,54±1,14 |

При використанні води очищеної, розчину ПВП та цукрового сиропу в якості зволожувача встановлено, що одержані гранули не володіють достатньою міцністю, відразу ж рушаться у порошок і результати тесту на розпадання свідчать лише про розпадання самої оболонки капсули.

Наступним етапом досліджень стало вивчення розчинення капсул. Для дослідження були вибрані зразки, одержані з використанням 2,5 та 5 % розчинів крохмалю, які показали задовільні результати по розпаданню капсул.

Як свідчать дані рис. 5, вивільнення дибамку є незадовільним при використанні як 2,5 % та і 5 % крохмального клейстеру – відсоток виходу дибамку за 45 хв. знаходиться на межі 60 %. Це пов’язано, в першу чергу, з гідрофобним характером субстанції. Для подальших досліджень був вибраний в якості зволожувача 5 % крохмальний клейстер який дозволяє одержати більш стабільні гранули з механічної точки зору.

Рис. 5. Вивільнення дибамку з капсул в залежності від зволожувача

Тому, наступним етапом експериментальних досліджень стало розв’язання задачі по підвищенню параметрів процесу розчинення та вивільнення дибамку з капсул. Для цього найчастіше використовують допоміжні речовини гідрофільного характеру.

В своїх дослідженнях ми застосовували натрію кроскармелозу в концентраціях до 5 %, яку вводили на стадії змішування компонентів до зволоження маси 5 % крохмальним клейстером. Результати дослідження наведені на рис. 6.

Рис. 6. Вивільнення дибамку з капсул за 45 хвилин в залежності від концентрації натрію кроскармелози

Як показали дослідження, додавання вже мінімальних кількостей натрію кроскармелози призводить до значного підвищення вивільнення дибамку. При використання 1 % концентрації цієї допоміжної речовини одержали капсули, що повністю відповідають вимогам ДФУ, за 45 хв. переходить до розчину понад 80 % лікарської субстанції.

На підставі проведених експериментів концентрацію 1 % натрію кроскармелози слід вважати оптимальною у складі капсул дибамку.

Для покращення плинності капсульної маси як необхідне застосування допоміжних речовин з групи антифрикційних. Це в першу чергу дозволить ритмічно працювати капсульній машині та гарантувати однорідність вмісту маси в капсулі. Найчастіше для цього використовують похідні стеаринової кислоти. В своїх дослідженнях використовували кислоту стеаринову та її солі – кальцієву та магнієву в кількості 1 % від суміші всіх компонентів на стадії опудрювання капсульної маси. Результати наведені в табл. 5.

Таблиця 5

Плинність капсульної маси в залежності від виду антифрикційної речовини

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| №№ | Найменування антифрикційної речовини | Плинність, с |
| 1 | Без антифрикційної речовини | 19,28±0,16\* |
| 2 | Кислота стеаринова | 17,24±0,22 |
| 3 | Кальцію стеарат | 15,46±0,10 |
| 4 | Магнію стеарат | 15,86±0,24 |

\* - Підвищення плинності вихідної суміші обумовлено введенням до її складу натрію кроскармелози

Аналізуючи дані табл. 5 слід зазначити, що солі стеаринової кислоти в однаковій мірі покращують плинність одержаних гранул. Тому їх можна рекомендувати для складу капсул з дибамком в якості антифрикційних засобів.

Одержані дані по плинності капсульної маси (~ 15 с) все рівно свідчать про необхідність зменшення цього показника для прискорення процесу капсулювання. З цією метою до складу капсульної маси на стадії опудрювання грануляту вводили тальк в кількості до 3 %. Результати наведені на рис. 7.

При введенні тальку в поєднанні з кальцію стеаратом на стадії опудрювання капсульної маси значно поліпшилась плинність останньої. В концентрації тальку понад 1,8 % плинність практично не змінюється, що і є підставою вважати цю концентрацію найбільш придатною для застосування у складі капсул дибамку.

Рис.7. Залежність плинності суміші дибамку з лактозою від вмісту тальку

Таким чином, враховуючи фармакологічні дослідження по встановленню оптимальної дози дибамку, а також результати експериментальних даних по вибору допоміжних речовин, було визначено оптимальний склад капсул,

г %

Дибамку 0,5000 86,2

Лактози моногідрату 0,0290 5,0

Крохмалю картопляного 0,0290 5,0

Натрію кроскармелози 0,0060 1,0

Тальку 0,0102 1,8

Кальцію стеарату 0,0058 1,0

Середня маса 0,5800 100,0

Даний склад захищено патентом на корисну модель № 33500 «Фармацевтична композиція у формі капсул протисудомної дії».

При розробці технології враховували кристалічний стан порошку, втрати при подрібненні та кількісне співвідношення інгредієнтів. Критичні параметри технологічного процесу були уточнені на збільшених завантаженнях при опрацюванні технології у дослідно-промислових умовах, необхідні контрольні точки внесені до технологічної документації. Блок-схема технологічного процесу виробництва препарату представлена на рис. 8.

На капсули «Дибамк» розроблено проект технологічного регламенту, який апробовано в умовах виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров’я».

**У четвертому розділі** наведені результати фізико-хімічних, біофармацевтичних та фармакологічних досліджень капсул «Дибамк».

За вимогою ДФУ тверді желатинові капсули мають бути стандартизовані за наступними показниками: опис, ідентифікація, середня маса вмісту капсул, однорідність маси, розпадання або розчинення, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

#### ***Вихідна сировина, напів- Контроль в процесі***

**Стадія 1**

**Підготовка сировини**

Мікромлин, вібросито

**Стадія 2**

**Приготування зволожувача**

Реактор

**Стадія 4**

**Фракціонування та опудрювання гранул**

Змішувач

**Стадія 5**

**Наповнення капсул**

Інкапсулятор

**Стадія 8**

**Пакування туб в пачки**

Автомат пакування туб в пачки

**Стадія 7**

**Пакування блістерів в пачки**

Пакувальний стіл

Виробництво капсул

Дибамк

Пакування капсул

Готова продукція

Крохмаль картопляний, вода очищена

Ступінь подрібнення, маса

Температура приготування зволожувача

Середня маса, зовнішній вигляд

Зовнішній вигляд, маркування

Зовнішній вигляд, маркування

Контроль готової продукції

Капсульна маса зі стадії 4, капсули №0

Алюмінієва фольга, плівка ПВХ

Пачки, інструкція

Розмір гранул, час перемішування, однорідність маси

**Стадія 6**

**Фасовка в контурну чарункову упаковку**

Автомат для фасовки

**Стадія 3**

**Одержання маси для капсулювання**

Змішувач-гранулятор-сушарка

Час змішування, розмір отворів, температура, швидкість подачі повітря, вологість

Крохмаль картопляний, натрію кроскармелоза, лактози маногідрат

Кальцію стеарат, тальк

**Стадія 8**

**Пакування пачок в коробки**

Пакувальний стіл

Зовнішній вигляд, маркування

Коробки, групові етикетки

#### ***продукти, матеріали виробництва***

Рис. 8. Блок-схема технологічного процесу виробництва капсул з дибамком

Дослідження якісного та кількісного складу капсул з дибамком проводили на кафедрі фармацевтичної хімії під керівництвом проф. Георгіянц В.А. та Бевз Н.Ю. Для ідентифікації капсул ми рекомендуємо використовувати УФ-спектрофотометрію по наявності максимумів поглинання в області від 230 до 280 нм, також кольорові хімічні реакції, які дозволяють довести наявність дибамку за функціональними групами*,* зокрема, нагрівання з лугом, взаємодію з натрію нітратом в присутності концентрованої сірчаної кислоти, взаємодію з бромною водою.

Вивчення мікробіологічної чистоти препарату проводили на кафедрі мікробіології НФаУ під керівництвом проф. Дикого І.Л. По рівню мікробної контамінації досліджуваний препарат відповідає вимогам ДФУ для препаратів для внутрішнього застосування.

Важливим показником якості лікарських засобів є термін придатності, тобто час протягом якого не спостерігається негативних змін фізико-хімічних, фармакологічних і споживацьких характеристик препарату. При розробці складу нового лікарського препарату термін придатності визначають експериментально, шляхом періодичної оцінки всіх закладених в АНД показників якості.

Для вивчення стабільності отримані капсули були закладені на зберігання в контурно-чарунковій упаковці при двох температурних режимах. Спостереження, що проводились через кожні три місяці протягом двох років і трьох місяців показали відсутність таких явищ як розшаровування, грудкування чи відсирювання сумішей.

Таким чином, проведені дослідження дозволили встановити оптимальну технологію для отримання задовільних за технологічними показниками та стабільних при зберіганні капсул.

Результати по вивченню стабільності наведені в табл. 6, з якої видно, що капсули, закладені на зберігання при двох температурних режимах дають чіткі позитивні якісні реакції на діючі речовини на всіх контрольних етапах експериментів. Кількісний вміст дибамку коливається в межах помилки вимірювань, тобто від 0,425 до 0,575 г. За результатами фізико-хімічних досліджень на капсули «Дибамк» розроблено проект аналітичної нормативної документації.

Доклінічне вивчення капсул «Дибамк» проводили у Національному фармацевтичному університеті на кафедрі фізіології під керівництвом проф. Малоштан Л.М. та у ЦНДЛ під керівництвом проф. Яковлевої Л.В.

Для підтвердження протисудомної активності капсул з дибамком був використаний метод Крижановського Г.М. Судоми викликали введенням бемегриду. Результати наведені у табл. 7.

Таблиця 6

Дослідження стабільності капсул «Дибамк» при зберіганні   
в контурно-чарунковій упаковці при різних температурних режимах

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Температура | Дата  аналізу і переконтролю | Опис | Середня маса вмісту капсул | Однорідність маси | Розчинення | Ідентифікація | | | Кількісний вміст дибамку | Термін зберігання | Відповідність вимогам АНД |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Вимоги по проекту АНД | | Тверді желатинові капсули № 0. Вміст капсул – гранули білого кольору зі специфічним запахом | Від  0,537г до  0,624г | Із 20 капсул не більше 2-х відхиляються понад ±7,5 % маси і жодної – понад ±15 % | Не  менше 75% | реакція  з р-ном  нітриту натрію+к-та сірчана  жовте забарвлення | реакція  з р-ном льодяної оцтової к-ти + бромна вода знебарвлення розчину | Спектр поглинання р-ну на ділянці від 230 нм до 280 нм співпадає зі спектром РСЗ дибамку по положенню макс. та мін. | Від 0,425 г до 0,575 г |  | 16 |
| 10-18°С | 05.12.05 06.03.06 05.06.06 04.09.06 04.12.06 05.03.07 04.06.07 03.12.07 | Відповідає – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – | 0,546 0,584 0,583 0,583 0,583 0,575 0,574 0,584 | Відповідає – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – | 99,5 99,5 98,0 98,5 99,5 98,5 98,0 98,5 | Позит. – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – | Позит. – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – | Позит. – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – | 0,511 0,505 0,490 0,496 0,495 0,498 0,495 0,497 | — 3 міс. 6 міс. 9 міс. 12 міс. 15 міс. 18 міс. 24 міс. | Відпов – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – |
| 18-25°С | 05.12.05 06.03.06 05.06.06 04.09.06 04.12.06 05.03.07 04.06.07 03.12.07  10.03.08 | Відповідає – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ –  – “ – | 0,582 0,582 0,582 0,581 0,583 0,581 0,582 0,583  0,581 | Відповідає – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ –  – “ – | 99,5 99,5 99,0 98,5 99,5 98,5 98,0 98,0  98,0 | Позит. – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ –  – “ – | Позит. – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ –  – “ – | Позит.. – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ –  – “ – | 0,511 0,505 0,490 0,496 0,495 0,498 0,495 0,497  0,495 | — 3 міс. 6 міс. 9 міс. 12 міс. 15 міс. 18 міс. 24 міс.  27 міс. | Відпов – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ – – “ –  – “ – |

Спостереження продовжуються.

Таблиця 7

Середні показники судомної реакції під впливом дибамка

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Доза | Середній бал | Р | % активності |
| 50 мг/кг | 1,8 ± 0,08 | Р < 0,001 | 31 |
| 150 мг/кг | 1,4 ± 0,08 | Р < 0,001 | 47 |
| Контроль | 2,6 ± 0,08 |  |  |

Дибамк демонструє виражену протекторну дію в порівнянні з контролем і значно зменшує судомну реакцію у тварин, викликану бемегридом, що дає підставу говорити про його високу ефективність при майже всіх видах судом у тварин.

З наведеного вище можна зробити висновок про те, що капсули з дибамком мають протисудомну активність у хронічному експерименті, що підтверджує результати, отримані на гострих коразолових, стрихнінових та камфорних судомах.

На моделі «коразолового титрування» дибамк є активнішим за фенобарбітал у 1,89 рази (табл. 8).

Таблиця 8

Вплив дибамку та фенобарбіталу на судоми,

викликані коразолом та стрихніном

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Препарат | Доза коразола для виникнення судом, мг/кг | Доза стрихніну для виникнення судом, мг/кг |
| Контроль | 96,0 ±10,7 | 5,89 ± 0,47 |
| Фенобарбітал | 151,8 ± 21,3 | 5,34 ± 0,22 |
| Дибамк | 286,7 ± 17,8 | 11,75 ± 1,38 |

Таким чином, проведеними доклінічними дослідженнями підтверджено високі протисудомні властивості капсул дибамку.

### ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Вперше на підставі проведених технологічних, фізико-хімічних та фармакологічних досліджень науково обґрунтовано та експериментально підтверджено раціональний склад та технологію виробництва протисудомного лікарського засобу у формі капсул з похідними N,N’-дибензиламіду малонової кислоти під умовною назвою «Дибамк».
2. Вивчені фізико-хімічні властивості, кристалографічні та технологічні характеристики дибамку, що дозволило обгрунтувати вибір допоміжних речовин. На основі проведеного комплексу досліджень встановлено оптимальний склад, який включає в якості допоміжних речовин лактозу моногідрат, крохмаль картопляний, натрію кроскармелозу, тальк та кальцію стеарат.
3. Обгрунтовано раціональну технологію одержання капсульної маси з використанням методу вологої грануляції, який передбачає використання в якості зволожувача 5 % крохмальний клейстер.
4. З метою стандартизації розроблених капсул запропоновані методики аналізу, які полягають у проведенні тестів щодо опису, ідентифікації, середньої маси, мікробіолоігчної чистоті та кількісного визначення. Для ідентифікації та кількісного визначення вмісту дибамку був застосований метод УФ-спекторофотометрії. Дані методики закладені в основу проекту аналітичної нормативної документації.
5. Вивчено стабільність капсул в процесі зберігання. Проведені дослідження по визначенню термінів придатності дозволяють зробити висновок про фізико-хімічну стабільність препарату протягом 2 років зберігання у контурних чарункових упаковках при кімнатній температурі.
6. За допомогою фармакологічних досліджень встановлено, що розроблений лікарський препарат по рівню специфічної активності не поступається референтному препарату – фенобарбіталу.
7. За результатами проведених досліджень склад і промислова технологія капсул дибамку стандартизовані в аналітичній і технологічній документації і випробувані в промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров’я».
8. Новизна досліджень захищена патентом на корисну модель № 33500 «Фармацевтична композиція у формі капсул протисудомної дії» (опубл. 25.06.2008 р., бюл. № 12).
9. Результати досліджень впроваджені в навчальний процес ряду вищих медичних навчальних закладів ІІІ-IV рівнів акредитації на кафедрах фармацевтичного профілю.

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей дибамку / Н.О. Ніколайчук, Є.В. Гладух, О.І. Зайцев, О.С. Кухтенко // Запорізький медичний журнал 2008, № 2 (47), - С. 33-35 (*Особистий внесок:* проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів, оформлення статті).
2. Ніколайчук Н.О. Вибір допоміжних речовин для розробки капсул дибамку / Н.О. Ніколайчук, Є.В. Гладух // Вісник фармації 2008, № 3 (55), - С. 30-33 (*Особистий внесок:* планування та проведення експерименту, оформлення статті).
3. Ніколайчук Н.О. Технологічні аспекти створення капсул на основі дибамку / Н.О. Ніколайчук, Є.В. Гладух // Український журн. клінічної та лабораторної медицини. 2008, том 3 № 3, - С. 49-52 (*Особистий внесок:* підготовка зразків, проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів, оформлення статті).
4. Патент на корисну модель № 33500, Україна, МПК (2006) А61К9/20, А61Р25/28(2008.01), Фармацевтична композиція у формі капсул протисудомної дії /Ніколайчук Н.О., Георгіянц В.А., Гладух Є.В., Грубнік І.М., Трунова Т.В., Крутських Т.В., Бевз Н.Ю. № заявл. u 200802090; 18.02.2008, опубл. 25.06.2008, бюл. № 12 (*Особистий внесок:* розробка складу та технології капсул, оформлення матеріалів).
5. Ніколайчук Н.О. Фармако-технологічні параметри дибамку / Н.О. Ніколайчук, Є.В. Гладух // Матер. наук-практ. конф. “Фармацевтичне право в системі прововідносин: виробник-лікар-пацієнт-провізор-ліки-контролюючі та правоохоронні органи” Ліки України №9 (98) додаток Харків, 2005 р. с. 175.
6. Ніколайчук Н.О. Дослідження фізико-хімічних та технологічних властивостей протисудомного засобу дибамку / Н.О. Ніколайчук, Є.В. Гладух // Досягнення та перстективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матер. VI Національного з’їзду фармацевтів України (28-30 вересня 2005 р., м. Харків), –Х.: Вид-во НФаУ. - С. 262-263.
7. Ніколайчук Н.О. Вибір коригентів смаку для корекції густого екстракту кори вільхи та дибамку в лікарських формах / Н.О. Ніколайчук, Кабба Самер, Є.В. Гладух // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: Матер. 1-ї Міжнар. наук-практ. конф. (6-7 квітня, м. Тернопіль), Тернопіль, Вид-во «Укрмедкнига», 2006 р. - С.64.
8. Ніколайчук Н.О. Сучасні тенденції та досягнення у створенні протисудомних засобів / Н.О. Ніколайчук, Є.В. Гладух // Сьогодення та майбутнє фармації: Тези доповідей Всеукраїнського конгресу (16-19 квітня 2008 р., м. Харків), – Х.: Вид-во НФаУ. - С. 292.
9. Ніколайчук Н.О. Визначення технологічних властивостей грануляту та характеристик капсул препарату проти судомної дії / Н.О. Ніколайчук, Є.В. Гладух // Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали І науково-практ. конф. з міжнар. участю (20-21 листопада 2008 р. м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ. - С. 86.

**Ніколайчук Н.О. Розробка складу, технології та дослідження капсул з дибамком протисудомної дії.**  – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15**.**00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи. – Національний фармацевтичний університет, м. Харків, 2008.

Вперше теоретично й експериментально обґрунтовано склад та технологію нового лікарського препарату у формі капсул протисудомної дії.

На підставі результатів кристалографічних, технологічних, біофармацевтичних та фармакологічних досліджень розроблено оптимальний склад та раціональну технологію капсул. Розроблено методики якісного та кількісного визначення діючої речовини в препараті. Вивчено фізико-хімічні властивості досліджуваних капсул, запропоновано методики аналізу їх якості, визначено умови та термін зберігання. Проведено експериментальне вивчення мікробіологічної чистоти та фармакологічної дії препарату.

*Ключові слова:* дибамк, капсули, технологія, протисудомна дія.

#### Николайчук Н.А. Разработка состава, технологии и исследование капсул с дибамком противосудорожного действия **– Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела. – Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, 2008.

Впервые научно и экспериментально обоснован состав и технология нового лекарственного препарата под условным названием «Дибамк» в форме капсул противосудорожного действия.

Изучение формы и размеров частиц порошка дибамка показало, что исследуемый образец представляет собой полидисперсный порошок с частицами анизодиаметрической формы в виде бесформенных пластинок и их осколков. Поверхность частиц гладкая и блестящая. Исходя из полученных кристаллографических исследований, можно предположить, что дибамк благодаря анизодиаметрической форме частиц, имеет неудовлетворительную текучесть, что предусматривает введение в состав капсул вспомогательных веществ различных групп: связывающих, скользящих, смазывающих, дезинтеграторов, наполнителей для заполнения исследуемой порошковой смесью твердых желатиновых капсул № 0.

Установлена взаимосвязь между влиянием вспомогательных веществ и параметрами качества порошковых смесей для наполнения капсул. Установлено, что наибольшее влияние в качестве влагорегуляторов оказывают натрий кроскармелоза и крахмал картофельный.

Введение в качестве наполнителей лактозы моногидрата и крохмала картофельного позволило значительно улучшить технологические показатели, но не позволяет такие смеси капсулировать на автоматах промышленного производства. Поэтому разработана технология получения капсул с использованием метода влажной грануляции.

На основании результатов технологических, физико-химических и фармакологических исследований разработан оптимальный состав и рациональная технология капсул. Критические параметры технологического процесса были уточнены при увеличенных загрузках во время отработки технологии в опытно промышленных условиях, необходимые контрольные точки внесены в технологическую документацию.

При разработке технологии капсул дибамка нами изучены оптимальные условия проведения отдельных операций и стадий, в частности, для определения времени сушки гранулята была изучена кинетика этого процесса. Определение температуры сушки гранулята проводили, с использованием термогравиметрического анализа. Исходя из полученных данных температура сушки гранулята была выбрана 50±1ºС.

Разработаны методики качественного и количественного определения действующих веществ в препарате, а также проект аналитической нормативной документации на капсулы «Дибамк». В результате проведенного качественного и количественного анализа капсул «Дибамк» установлена идентичность, а также соответствие содержания действующих веществ указанным нормам. Изучены биофармацевтические показатели капсул «Дибамк», установлено, что их распадаемость не превышает 12 минут.

Изучены физико-химические свойства исследуемых капсул, предложены методики анализа их качества, изучена стабильность, определены условия и сроки хранения. Препарат стабилен в течении 2 лет в контурных ячейковых упаковках при комнатной температуре.

На капсулы «Дибамк» разработаны проекты технологического регламента и аналитической нормативной документации, которые апробированы в условиях производства – ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье».

Проведено изучение микробиологической чистоты и фармакологического действия препарата «Дибамк». Установлено, что по уровню микробной контаминации исследуемый препарат отвечает требованиям ГФУ для пероральных препаратов.

Фармакологическими исследованиями доказана противосудорожная активность капсул «Дибамк». Установлено, что наиболее выраженное противосудорожное действие капсулы «Дибамк» проявляют в дозе 500 мг/кг. Таким образом, дибамк имеет противосудорожную активность, что подтверждают результаты, полученные на острых коразоловых, стрихниновых и камфорных судорогах.

Получено патент № 33500, Украины, «Фармацевтическая композиция «Дибамк» в форме капсул, для лечения судорог различной этиологии».

*Ключевые слова:* дибамк, капсулы, технологи, противосудорожное действие.

**Nicolaychuk N.O. Development of compose, technology and studies of DIBAMK capsules with anticonvulsive action. – Manuscript.**

A thesis for attaining the scientific degree of candidate of pharmaceutical sciences in specialty 15.00.01 – «Technology of drugs and organization of pharmaceutical business». – National University of Pharmacy, Kharkov, 2008.

For the first time compose and technology of new anticonvulsive preparation in form of capsules has been grounded theoretical and experimental.

Basing on the results of crystallographic, technological, biopharmaceutical and pharmacological studies an optimal composition and rational technology of capsules have been developed. Methods of qualitative and quantitative analyses of active substance in preparation have been developed. Physical and chemical properties of capsules have been studied, methods of their quality analyses have been proposed, conditions and term of storage have been established. Experimental studies of microbiological purity and pharmacological action of preparation have been carried out.

*Key words:* DIBAMK, capsules, technology, anticonvulsive action.

Підписано до друку 27.12.2008. Формат 60x84 1/16

Папір офсетний. Друк ризографія.

Умовний друк. арк. 1,0. Тираж 100 пр. Зам. № 015.

Віддруковано з оригінал-макету в друкарні ФОП «Азамаєв В.Р.»

Україна, 61144, м. Харків, вул. Познанська, 6, к. 84. Тел.: 761-25-84

Свідоцтво про державну реєстрацію серії ВВ № 229278 від 25.11.1998 р.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>