

УДК 615.453: 615.014.21

О.В. ТРИГУБЧАК, С.М. ГУРЕЄВА, О.О. ЮР'ЄВА, О.С. ЛИСЕНКО, А.М. ГОЙ

/Публічне акціонерне товариство «Фармак», Київ, Україна/

## Підходи до створення комбінованих твердих лікарських форм

### Резюме

Вітчизняна фармацевтична галузь розвивається в основному за рахунок створення генеричних препаратів.

**Мета дослідження** – сформулювати методологічні підходи до створення комбінованих твердих лікарських форм.

**Матеріали та методи.** У ході роботи використано методи аналізу, лазерної дифракції, мікроскопічного дослідження, фармако-технологічних випробувань порошків і таблеток, дизайну експерименту.

**Результати.** Розробка генеричного комбінованого препарату починалася на етапі преформуляції. Експериментальні дослідження включали вивчення фізико-хімічних і фармако-технологічних показників референтного лікарського засобу. Вивчення фізико-хімічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів, форми і розміру їх часток, фармако-технологічних характеристик дозволило спрогнозувати склад і метод отримання препарату. Розробку лікарської форми проводили емпіричним методом і з використанням математичного планування експерименту. Показниками методів контролю якості були критичні параметри, які можуть змінюватися в ході порушення технологічного процесу.

**Висновки.** На прикладах асортименту ПАТ «Фармак» розроблено алгоритм проведення досліджень з розробки комбінованих твердих лікарських форм.

**Ключові слова:** фармацевтична розробка, тверді лікарські форми, комбіновані препарати, таблетки, порошки, алгоритм проведення досліджень

Вітчизняна фармацевтична галузь розвивається переважно за рахунок створення генеричних препаратів та впровадження їх на вітчизняному ринку. Лідером фармацевтичних виробників є ПАТ «Фармак».

У процесі фармацевтичної розробки лікарського засобу потрібно враховувати низку ключових моментів, адже її метою є не тільки створення ефективного та безпечного препарату, а й організація відповідних умов виробничого процесу, що забезпечували б його відтворюваність. Вибір оптимального складу лікарського засобу та розробка технології дають можливість встановити інтервал допустимих значень параметрів процесу та складових рецептури, дотримання яких гарантує відповідність кінцевого продукту вимогам специфікації [10].

**Мета дослідження** – сформулювати методологічні підходи до створення комбінованих твердих лікарських форм та запропонувати алгоритм проведення досліджень при їх розробці.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження вибрано таблетки еналаприлу малеату з гідрохлоротіазидом, Еналозид 10/12,5 мг, Еналозид 10/25 мг, Еналозид Форте 20/12,5 мг, таблетки амлодипіну бесилату з валсартаном під торговою назвою Амлосартан, таблетки амброксолу з карбоцистеїном і препарат саше Цитрік у формі порошку для орального розчину, до складу якого входять парацетамол, аскорбінова кислота, фенілефрину гідрохлорид та феніраміну малеат. На прикладах асортименту препаратів ПАТ «Фармак» виділено фактори, що є визначальними при фармацевтичній розробці комбінованих твердих лікарських форм (ТЛФ) та показано

послідовність їх дослідження. В ході роботи використано методи аналізу, лазерної дифракції, мікроскопічного дослідження, фармако-технологічних випробувань порошків (насіпна густина, густина після ущільнення, плинність, кут укосу, втрата маси при висушуванні), дизайну експерименту, фармако-технологічні випробування таблеток (однорідність маси, розпадання, стирання, стійкість до роздавлювання) [2, 3].

### Результати та їх обговорення

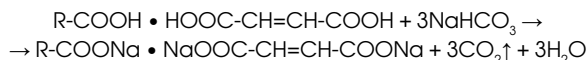
Розробка генеричного комбінованого препарату розпочинається зі складання цільового профілю на етапі преформуляції [9]. При цьому згідно з алгоритмом обирається оригінальний препарат і формуються вимоги до генеричного лікарського засобу. На основі цих даних складається маркетингова довідка. З метою запобігання порушенню патентного захисту додатково опрацьовуються вітчизняні та закордонні патенти та встановлюються терміни виходу генеричного препарату на ринок. Доцільність створення генеричного лікарського засобу і його економічні переваги розраховують при встановленні маржинальності.

Експериментальні дослідження мають бути направлені на визначення цільового профілю якості препарату (QTPP) відповідно до рекомендацій ICH Q8 [5]. Вони розпочинаються з вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних показників референтного препарату. Для дослідження використовується не менше 3 серій з прогнозованого ринку збуту.

Досвід розробки лікарських засобів, розуміння терапевтичних та фізико-хімічних властивостей препарату, визначення технології розробки лікарського засобу та способу доставки зосереджені

на вивченні фізико-хімічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Типова преформуляція передбачає вивчення фізико-хімічних характеристик АФІ, розчинності АФІ в різних середовищах та розчинниках, тестування розчину АФІ та готової лікарської форми, дослідження сумісності допоміжних речовин, аналіз поліморфних форм, розміру, форми частинок і їх фармако-технологічних показників.

Гідрохлоротіазид є 6-хлор-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадиазин-7-сульфонамід з молярною масою 297,74 г/моль. Це білий або майже білий кристалічний порошок, дуже мало розчинний у воді, розчинний в ацетоні, помірно розчинний у 96 % спирті. Розчиняється у розведених розчинах гідроксидів лужних металів, характеризується поліморфізмом. Еналаприлу малеат є 1-[N-[S]-1-карбокси-3-фенілпропіл]-L-аланіл]-L-пролін-1'-етилового ефіру малеату з молярною масою 492,52 г/моль. Це білий або майже білий прозорий порошок, мало розчинний у воді – при температурі 20°C розчиняється 25 мг/л, розчинність в метанолі – 80 мг/л. Температура плавлення – 143°C. Коефіцієнт розподілу в системі октанол/вода при рН 7 та температурі 20 °C розраховується як  $P=1,17 \times 10^{00}$  або  $\text{Log } P=0,07$ . За хімічною структурою еналаприлу малеат належить до гетероциклічних карбонових кислот, тобто в структурі присутні гетероцикл (а саме п'ятичленний гетероцикл з одним гетероатомом азоту) та карбоксильна група COOH. Для запобігання циклізації еналаприлу, що є причиною утворення домішки II, необхідно перетворити у неактивний радикал. Для пошуку шляхів вирішення ситуації в якості стабілізатора вводили натрію гідрокарбонат. З метою визначення кількості натрію гідрокарбонату доцільно підрахувати еквімолярну кількість по відношенню до еналаприлу малеату за формулою:



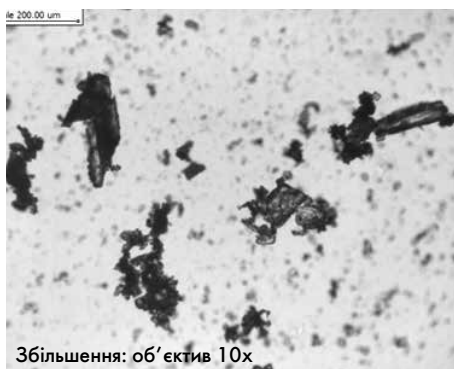
Враховуючи молекулярні маси речовин до реакції (М.м. еналаприлу = 492,52 г/моль, М.м.  $\text{NaHCO}_3 = 84,01$  г/моль), розраховано, що для нейтралізації 10 мг еналаприлу малеату потрібно 5,1 мг натрію гідрокарбонату.

Склад твердих лікарських форм і метод їх отримання залежать від фізико-хімічних і технологічних властивостей діючих речовин та їх кількісного вмісту. Визначальне значення для вибору схеми виробництва мають форма та розмір частинок АФІ.

Для вивчення кристалографічних характеристик амлодипіну та валсартану застосували метод світлооптичної мікроскопії. Результати вивчення форми частинок АФІ наведені на рисунках 1 і 2.



**Рис. 1.** Мікрофотознімок порошку амлодипіну бесилату виробника «Anek Prayog Pvt. Ltd», Індія. Збільшення: об'єктив 10x



**Рис. 2.** Мікрофотознімок порошку валсартану виробника «Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd», Китай

Встановлено, що частинки амлодипіну мають вигляд прозорих кристалів прямокутної форми з рівними краями. Часточки ізометричні, оптично активні в світлі, що проходить. Порошок валсартану складається з крупніших прямокутних частинок кристалічної будови з рівними краями та дрібних кристалів овальної або яйцеподібної форми. Часточки також оптично прозорі в світлі, що проходить. Формфактор становить  $K < 0,5$ , що свідчить про неізометричну форму частинок, яка, в свою чергу, дозволяє припустити неможливість використання методу прямого пресування.

Для експериментальних досліджень розміру часток АФІ використовували порошок еналаприлу малеату виробника Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd, Китай. Він складається з частинок, 90 % яких мають розмір менше 200 мкм, 50 % – 63,0 мкм, 10 % – 7,87 мкм. Через 90 мкм проходить 68,70 % порошку гідрохлоротіазиду виробника Changzhou Pharmaceutical Factory, а через 180 мкм – 95,39 %. Величина D50 дорівнює 62,4 мкм, а D90 – 147 мкм. Аналіз АФІ за розміром часток показав неоднорідність гранулометричного складу та великий вміст дрібнофракції (менше 10 мкм), що буде погіршувати плинність порошку.

З метою розробки складу та вибору оптимальної технології досліджуваних комбінованих ТЛФ нами були проведені фармако-технологічні випробування за показниками насипної густини, густини після усадки, індексу Карра, плинності, кута укосу АФІ. Результати дослідження фармако-технологічних показників порошку АФІ наведені в таблиці 1.

Дані, наведені в таблиці 1, свідчать, що більшість досліджуваних АФІ характеризуються поганою плинністю, мають незадовільні технологічні характеристики і не відповідають вимогам для прямого пресування. Тому для їх покращення необхідно вводити допоміжні речовини та використовувати додаткові технологічні прийоми.

Проте кислота аскорбінова, фенілефрину гідрохлорид та феніраміну малеат мають хорошу плинність. Значення величин насипної густини та густини після усадки, а також індексу Карра, плинності та кута природного укосу вказують на можливість додавання їх до складу таблеток без додаткового гранулювання. Це стає більш актуальним, оскільки кислота аскорбінова є термолабільною речовиною. Оскільки до складу препарату Цитрік аскорбінова кислота входить в кількості 0,23 %, вона не може покращити плинність саше. Аналогічно, фенілефрину гідрохлорид та феніраміну малеат містяться в складі лікарської форми в кількості менше 0,1 %, тому не можуть забезпечити значення фармако-технологічних показників саше без застосування додаткових технологічних прийомів.



**Таблиця 1.** Фармако-технологічні показники АФІ

Назва показника, вимірювання	Насипна густина, г/мл	Густина після усадки, г/мл	Індекс Карра, %	Плинність, с/100 г	Кут природного укоса, град.
Еналаприлу малеат	0,3820	0,5880	35,03	50,0±8,3	42,5±2,5
Гідрохлороти-азид	0,4444	0,7273	38,90	0	5,2±6,1
Амлодіпіну бесилат	0,4891	0,7377	33,70	27,0±6,9	44,0±2,4
Валсартан	0,3846	0,5556	30,78	85,3±13,5	41,2±1,3
Амброксол	0,5815	0,8365	30,48	33,7±3,5	17,4±3,2
Карбоцистеїн	0,5741	0,9000	36,21	96,4±22,5	15,8±4,1
Парацетамол	0,3850	0,5934	54,20	0	11,6±4,6
Аскорбінова кислота	0,9329	1,1545	23,76	11,4±0,8	38,3±2,7
Фенілефрину гідрохлорид	0,7254	0,9721	25,38	23,7±1,9	41,5±3,8
Феніраміну малеат	0,6916	0,9635	28,22	29,6±3,8	40,9±4,4

З метою встановлення відсутності взаємодії між компонентами кожну АФІ змішували з окремими інгредієнтами у співвідношенні 1:1. Отримані модельні суміші амброксолу та карбоцистеїну досліджували в процесі зберігання за зовнішнім виглядом і кількістю домішок. Зміни відбувалися в межах похибки вимірювання та не перевищували допустимої норми.

На основі вивчених літературних джерел, фізико-хімічних властивостей АФІ та допоміжних речовин обрано вид допоміжних речовин у складі препаратів та підбрано метод отримання ТЛФ (пряме пресування, волога грануляція, структурне гранулювання) [1]. Розробку таблеток Амлосартан проводили емпіричним методом і з використанням математичного планування експерименту [6]. Підбір складу і технологічних параметрів для отримання таблеток амброксолу з карбоцистеїном здійснювали до отримання позитивних результатів фармако-технологічних показників. За допомогою дисперсійного аналізу дослідили вплив природи допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості саше Цитрік. Методом випадкового балансу вивчено вплив кількостей допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості саше

**Таблиця 2.** Результати дослідження критичних показників якості саше Цитрік

Показник	Серія 90217	Серія 100217	Серія 110217
Кількість парацетамолу, %	100,63	100,80	100,47
Однорідність вмісту парацетамолу, %	1,42	1,79	2,47
Кількість аскорбінової кислоти, %	101,36	101,70	102,60
Однорідність вмісту аскорбінової кислоти, %	2,50	2,20	2,80
Кількість фенілефрину гідрохлориду, %	100,94	101,21	100,40
Однорідність вмісту фенілефрину гідрохлориду, %	4,23	4,48	4,23
Кількість феніраміну малеату, %	101,50	101,50	103,00
Однорідність вмісту феніраміну малеату, %	1,86	1,43	4,03

Цитрік, підбрано оптимальну технологію. Для оптимізації процесу виробництва додатково вивчали вплив параметрів технологічного процесу на показники якості напівпродуктів та готової лікарської форми з використанням методів математичного планування експерименту [8] та зміну якості при варіації параметрів процесу (QbD). В рамках цього експерименту проводили вибір матеріалу первинного пакування.

Після отримання оптимального складу розробляються методи контролю якості для всіх напівпродуктів та готової лікарської форми. Показниками є критичні параметри, що можуть змінюватися в ході порушення технологічного процесу. Так, для саше Цитрік критичними параметрами якості готової лікарської форми були кількісний вміст АФІ та однорідність дозованих одиниць (допустиме число має бути менше 15 %). Результати дослідження наведено у таблиці 2.

Серії 90217–110217 є придатними для промислового масштабування. Серія 110217 складається з найменшої кількості етапів технологічного процесу і за показниками якості відповідає фармакопейним вимогам, тому за цією технологією реалізовано 3 серії в промислових умовах.

Розроблені методики валідуються.

З метою визначення або підтвердження класу біофармацевтичної системи класифікації (БСК) проведено біофармацевтичне дослідження АФІ (розчинність) та кінцевого продукту (розчинення *in vitro*). Для таблеток підтвердження кінетики розчинення з фактором подібності більше 50 є позитивним результатом отримання генеричного препарату. Для саше цей тест не проводиться, оскільки препарат вводиться в організм у вигляді розчину, а підтверджується за біоеквівалентністю з оригінальним препаратом.

На заключному етапі експериментальних досліджень здійснювали визначення виду досліджень *in vitro/in vivo* залежно від класу БСК АФІ. Для діючих речовин 1 або 3 класу БСК з метою підтвердження біодоступності та біоеквівалентності створених комбінованих препаратів проводили порівняльну кінетику вивільнення *in vitro* за процедурою біолейвер (вивільнення не менше 85 % АФІ за 30 чи 15 хв відповідно). Біоеквівалентність *in vivo* визначають для сполук 3 класу (розчинення менше 85 % за 15 хв); 2 та 4 класів [1, 4].

Умови та терміни зберігання встановлювали при вивченні стабільності розроблених лікарських засобів, по 3 серії яких заклали в кліматичні камери, що підтримують 4 режими (довготривалі, прискорені) [7].

Подальші дослідження направлені на перенесення технологічного процесу на промислово обладнані. Трансфер відбувався при напрацюванні дослідно-промислових серій та масштабуванні процесу на виробництві. Під час цього визначали критичні параметри технологічного процесу, які були основою валідації технологічного процесу.

## Висновки

У результаті роботи сформовано методологічні підходи до створення комбінованих твердих лікарських форм. На прикладі асортименту ПАТ «Фармак» розроблено алгоритм проведення досліджень при розробці комбінованих твердих лікарських форм.

## Список використаної літератури

- Гуреева С. М. Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології твердих лікарських форм з урахуванням біофармацевтичної системи класифікації активних фармацевтичних інгредієнтів: дис. на здобуття наукового ступеня д-ра фарм. наук: 15.00.01 / Гуреева Світлана Миколаївна. – Львів, 2016. – 464 с.

- Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації // [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]. – Тернопіль : ТДМУ, 2008. – 368 с.
- Настанова. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014 / ДП «Державний експертний центр МОЗ України» – К. : Міністерство охорони здоров'я України, 2014. – 62 с.
- Настанова 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) [Текст] / ред. М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников, К. Жемерова, О. Соловійов, Н. Тахтаулова. – К. : МОЗ України, 2011. – 42 с.
- Юрьева О. А. Изучение зависимости показателей качества таблеток амлодипина с валсартаном от количества вспомогательных веществ с использованием метода регрессионного анализа / О. А. Юрьева, О. В. Тригубчак, С. Н. Гуреева // Весник Фармації. – Витебский государственный медицинский университет. – 2017. – № 3 (77). – С. 39–46.
- ICH Expert Working Group. Guidance for Industry Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products. Revision 2. – Food and Drug Administration. – Rockville, 2003. – 22 p.
- Influence of roller compaction parameters on properties of granules and quality characteristics of finished product / O. O. Yuryeva, Y. V. Naida, O. V. Tryhubchak [et al.] // Journal of global pharma technology. – 2017. – Vol. 06, Issue 9. – P. 90–102.
- Chaurasia G. A Review on Pharmaceutical Preformulation Studies in Formulation and Development of New Drug Molecules / G. Chaurasia // International Journal of Pharmaceutical Science and research. – 2016. – Vol. 7 (6). – P. 2313–2320.
- Osakwe O. Pharmaceutical Formulation and Manufacturing Development: Strategies and Issues / O. Osakwe // Social Aspects of Drug Discovery, Development and Commercialization. – 2016. – (Academic press). – P. 169–187.

## Резюме

### Подходы к созданию комбинированных твердых лекарственных форм

О.В. Тригубчак, С.М. Гуреева, О.А. Юрьева, О.С. Лысенко, А.М. Гой  
Публичное акционерное общество «Фармак»

Отечественная фармацевтическая отрасль развивается в основном за счет создания генерических препаратов.

**Цель исследования** – сформировать методологические подходы к созданию комбинированных твердых лекарственных форм.

**Материалы и методы.** В ходе работы использованы методы анализа, лазерной дифракции, микроскопического исследования, фармако-технологических испытаний порошков и таблеток, дизайна эксперимента.

**Результаты.** Разработка генерического комбинированного препарата начиналась на этапе преформуляции. Экспериментальные исследования включали изучение физико-химических и фармако-технологических показателей референтного лекарственного средства. Изучение физико-химических свойств активных фармацевтических ингредиентов, формы и размера их частиц, фармако-технологических характеристик позволило спрогнозировать состав и метод получения препарата. Разработку лекарственной формы проводили эмпирическим методом и с использованием математического планирования эксперимента. Показателями методов контроля качества были критические параметры, которые могут изменяться в ходе нарушения технологического процесса.

**Выводы.** На примерах ассортимента ПАО «Фармак» разработан алгоритм проведения исследований по разработке комбинированных твердых лекарственных форм.

**Ключевые слова:** фармацевтическая разработка, твердые лекарственные формы, комбинированные препараты, таблетки, порошки, алгоритм проведения исследований

## Summary

### Approaches to the development of combined solid dosage forms

O.V. Tryhubchak, S.N. Gureeva, O.A. Yuryeva, O.S. Lysenko, A.M. Goy  
Public corporation «Farmak»

The domestic pharmaceutical industry is developing due to the creation of generic drugs.

**Aim of the research.** Form methodological approaches to the creation of combined solid dosage forms.

**Materials and methods.** Analytical methods, laser diffraction, microscopic examination, pharmaco-technological tests of powders and tablets, design of the experiment were used in the course of the work.

**Results.** The development of a generic combined drug began at the stage of preformulation. Experimental studies included the study of the physico-chemical and pharmaco-technical indicators of the reference drug. The study of the physico-chemical properties of active pharmaceutical ingredients, the shape and size of their particles, the pharmaco-technological characteristics allowed to predict the composition and method of preparation. The development of the dosage form was carried out by an empirical method and using mathematical design of the experiment. Indicators of quality control methods were critical parameters that could change during a process failure.

**Conclusions.** On the examples of the assortment of PJSC «Farmak» an algorithm for research on the development of combined solid dosage forms has been developed.

**Key words:** pharmaceutical development, solid dosage forms, combined drugs, tablets, powders, research algorithm