

Рекомендована канд. фармац. наук, доц. Л.В. Соколовою

УДК 615.453.6:615.014.21:615.015:615.1:615.246

ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТУВАННЯ ФТАЛАЗОЛУ, ФАРМАЦЕВТИЧНО ЕКВІВАЛЕНТНОГО РЕФЕРЕНТНОМУ ПРЕПАРАТУ “ФТАЛАЗОЛ-ДАРНИЦЯ” 0,5 г

©В.А. Загорій, Є.Є. Борзунов, В.Є. Буцька, С.Б. Стромко, В.М. Лисенко, П.Б. Камінський

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Закрите акціонерне товариство “Фармацевтична фірма “Дарниця”*

Резюме: у статті наведено результати експериментальних методів фармацевтичної розробки науково обґрунтованої технології таблеток фталазолу, 0,5 г. Визначено оптимальний склад таблеток і експлуатаційні характеристики технологічного процесу. Згідно з контрольними аналізами удосконалений за якістю препарат, фармацевтично еквівалентний референтному препарату “Фталазол-Дарниця” 0,5 г.

Ключові слова: фармацевтична розробка, таблетки фталазолу, структурно-механічний аналіз, процес аналітичної технології, пресування фармацевтичних прес-порошків, еквівалент референтного препарату.

Вступ. На сьогодні у фармацевтичній промисловості України в асортименті таблетованих лікарських форм існують препарати, які виробляють протягом останніх десятиріч. Рівень технології, розробленої на застарілій емпіричній основі, не забезпечує отримання таблеток необхідної якості згідно з ДФУ і Доповненням № 1.

На “ЗАТ ФФ “Дарниця”, у зв’язку з переоснащенням цеху твердих лікарських форм на сучасне високопродуктивне устаткування, створилася ситуація, через яку неможливе пристосування технології кінця минулого сторіччя на випуск відомих препаратів, які здавна користуються попитом. Для переробки технологій “застарілих” препаратів необхідне проведення тривалої науково-дослідної роботи у відділі фармацевтичних розробок фірми. Одним з таких препаратів є „Фталазол-Дарниця”, таблеток по 0,5 г. Технологія цього лікарського засобу протягом всього виробництва заснована на методі вологої грануляції. До складу препарату входили: фталазол – 0,5000 г, крохмаль картопляний – 0,0367 г, полівінілпіролідон медичний низькомолекулярний (ПВП) – 0,0107 г, аеросил марки А 300 – 0,0171 г, кальцію стеарат – 0,0055 г. Середня маса таблеток – 0,5700 г. Як зв’язувальну речовину застосовували ПВП 10 % концентрації.

Виробництво фталазолу супроводжували постійні труднощі: різноважка, низька міцність, розшарування, шорсткість, “рвана” поверхня таблеток та ін., що погіршувало якість продукції і знижувало економічність процесу.

Для ререєстрації препарату в 2007 році необхідно було оптимізувати новий склад таблеток з урахуванням зміни кількісних і якісних показників допоміжних речовин, отримати продук-

цію покращеної якості згідно з сучасними вимогами ДФУ і Доповнення № 1. При цьому брали до уваги не тільки збільшення вартості препарату, але й досягнення біофармацевтичних показників, порівняно з референтним препаратом.

Методи дослідження. У результаті проведеної науково-дослідної роботи проведено структурно-механічний аналіз порошку фталазолу per se за методами фізико-хімічної механіки дисперсних систем; підбрано науково обґрунтований склад таблетованої маси з новим складом допоміжних речовин; за системою ПАТ (процес аналітичної технології) встановлено експлуатаційні характеристики таблетування в процесі технологічного потоку для оформлення НТД; проведено хіміко-аналітичний аналіз вдосконаленого препарату для розробки АНД на ререєстрацію з оцінкою біодоступності в дослідних *in vitro* [1].

Результати й обговорення. За результатами структурно-механічного аналізу встановлено, що, з огляду на співвідношення величин деформацій: швидкої еластичної – 50 %, повільної еластичної – 20 %, пластичної – 30 %, пресована дисперсна система – порошок фталазола per se належить до третього структурно-механічного типу, що характеризується поганим формуванням внаслідок малої величини пластичної деформації, порівняно з сумою величин, швидкими і повільними еластичними деформаціями – пружністю. Такі тверді дисперсні системи фармацевтичних прес-порошків не утворюють на існуючих пресах міцних таблеток, тому при їх виготовленні не застосовується метод прямого пресування.

Однією з причин є велика твердість і, відповідно, пружність частинок порошку, що характе-

ризується побічно високою температурою плавлення фталазолу – 272 °С.

Для поліпшення пружно-пластично-в'язких властивостей таблеткової маси, що забезпечує безперервність стадій технологічного процесу і отримання якісних таблеток, відповідно, ДФУ і Доповнення № 1 і АНД, необхідне введення до складу препарату зв'язувальних і пластифікуювальних добавок: змащувальних, ковзних, розпушувальних допоміжних речовин. Це необхідно для того, щоб перевести таблеткову систему з пружного стану 3-го структурно-механічного типу в 4-5 структурно-механічні типи, тобто в зону пластичного пресування з превалюванням показників величини пластичної деформації.

У результаті фармацевтичної розробки і внесення змін до складу допоміжних речовин отримано новий оптимальний склад таблеток фталазол по 0,5 г.

Фталазол – 0,50000 г, ПВП – 0,00800 г, картопляний крохмаль – 0,02780 г, аеросил марки А 300 – 0,01425 г, тальк – 0,01140 г, кальцію стеарат – 0,00855 г. Середня маса таблеток – 0,57000 г.

Таким чином, підібрано оптимальне співвідношення допоміжних інгредієнтів з урахуванням їх позитивного впливу на технологічні властивості мас (плинність, пластичність, силу виштовхування, стабільність дозування) і фізико-хімічних властивостей таблеток (щільність, міцність, розпадання, зовнішній вигляд).

Таблетування отриманої маси проводили на таблет-пресі, який оснащений системою ПАТ (процес аналітичної технології) для зняття показників проведення процесу пресування (швидкість, тиск, сила виштовхування) і коректування результатів експерименту.

Після встановлення відповідної середньої маси таблеток проводили пошук оптимального тиску пресування в інтервалі (10-50) кН, при настановній продуктивності пресу в 30 тис. таблеток на год. При величині основного тиску 30 кН на пуансон, що відповідає питомому тиску 265,4 Н/мм², отримано оптимальний результат з міцності і розпадання таблеток без схильності

до розшарування. Розподіл тиску основного пресування на шість пуансонів рівнозначно.

Тиск виштовхування складав близько 100 Н, що в перерахунку на питому площу бічної поверхні таблеток дорівнює 0,59 Н/мм², що гарантує при серійному виробництві нормальну роботу таблет-пресу.

Аналіз процесу таблетування препарату “Фталазол” за допомогою системи ПАТ показав оптимальний розподіл величин енергій введеної до таблетки і втраченої після таблетування енергії, що має значення для забезпечення незмінності фізико-механічних характеристик таблеток в процесі зберігання.

Енергія, що збереглася в таблетці, складає приблизно 39 %. У випадку, якщо цей показник набагато нижчий, це означає, що пресування маси таблеток дуже низька і таблетки схильні до руйнування. Якщо ж показник енергії, що залишилася, набагато перевищує 50 %, то таблетка в процесі зберігання схильна до зміцнення (“цементування”). Напрацьовані в достатній кількості в цехових умовах зразки препарату “Фталазол-Дарниця” таблеток по 0,5 г закладені в архів для вивчення стабільності препарату і можливості збільшення термінів придатності.

Зміна складу і технології препарату “Фталазол-Дарниця” таблеток по 0,5 г не спричинили змін методик контролю і біофармацевтичних показників в досліджах *in vitro*. Аналіз препарату проводили за оновленим АНД. Зразки препарату, виготовлені після випробування на стабільність при зберіганні з запропонованим складом допоміжних речовин, пройшли аналітичний контроль.

Результати відповідають всім аналітичним тестам і біофармацевтичним показникам, які опинилися близькі до показників аналітичних тестів препарату референтного складу.

Висновки. У результаті удосконалення фармацевтичної розробки для науково обґрунтованої технології таблеток фталазолу, 0,5 г отримано аналогічний препарат покращеної якості, що відповідає вимогам АНД, ДФУ і Доповнення № 1 і фармацевтично еквівалентного референтному препарату “Фталазол-Дарниця” 0,5 г.

Література

1. Технология и стандартизация лекарств.: Сб. науч. тр. / Под ред. акад. НАН Украины В.П. Георгиевского, проф. Ф.А. Конева. – Х., 1996. – 784 с.

2. Aldeborn J., Nystrom Ch. Pharmaceutical Powder Compaction Technology // Marcel Dekker. – 1996. – 615 p.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТИРОВАНИЯ ФТАЛАЗОЛА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ-ЭКВИВАЛЕНТНОГО РЕФЕРЕНТНОМУ ПРЕПАРАТУ “ФТАЛАЗОЛ-ДАРНИЦА” 0,5 г

В.А. Загорий, Е.Е. Борзунов, В.Е. Буцкая, С.Б. Стромко, В.М. Лысенко, П.Б. Каминский

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика
Закрытое акционерное общество “Фармацевтическая фирма “Дарница”*

Резюме: в статье приведены результаты экспериментальных методов фармацевтической разработки научно обоснованной технологии таблеток фталазола 0,5 г. Определен оптимальный состав таблеток и эксплуатационные характеристики технологического процесса. Согласно контрольным анализам усовершенствованный препарат фармацевтически эквивалентен референтному препарату “Фталазол-Дарница” 0,5 г.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, таблетки фталазола, структурно-механический анализ, процесс аналитической технологии, прессование фармацевтических пресс-порошков, эквивалент референтного препарата.

OPTIMIZATION OF TABLETTING TECHNOLOGY OF PHTHALAZOL, PHARMACEUTICALLY EQUIVALENT TO REFERENTIAL PREPARATION “PHTHALAZOL-DARNYTSIA”, 0,5 g

V.A. Zahoriy, Ye.Ye. Borzunov, V.Ye. Butska, S.B. Stromko, V.M. Lysenko, P.B. Kaminsky

*National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk
Joint-Stock Company “Pharmaceutical firm “Darnysia”*

Summary: the results of experimental methods of pharmaceutical development of the scientifically grounded technology of tablets phthalazol 0,5 are adduced in the article. The optimum composition of tablets and operational characteristics of technological process are determined. According to control analyses improved by quality preparation is pharmaceutically equivalent to referential preparation “Phthalazol-Darnytsia”, 0,5 g.

Key words: pharmaceutical development, phthalazol tablets, structural-mechanical analysis, process of analytical technology, pressing of pharmaceutical press-powder, equivalent of referential preparation.

*Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т.А. Грошовим
УДК 615.456.014:616-073.27*

ВПЛИВ рН НА ТЕРМОДЕСТРУКЦІЮ ГЛЮКОЗИ В ГЛЮКОЗОЛАКТАТНИХ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ РОЗЧИНАХ

©Н.І. Гудзь

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Дочірнє підприємство “Львівдіалік” Державної акціонерної компанії “Укрмедпром”*

Резюме: у статті наведено результати досліджень щодо впливу рН на термодеструкцію глюкози в глюкозолактатних перитонеальних діалізних розчинах з середнім і високим ступенем ультрафільтрації. Встановлено, що при рН 5,1-5,6 глюкоза найменше піддається термодеструкції під час термічної стерилізації. Враховуючи літературні дані щодо несприятливого впливу кислих розчинів на перитонеум, оптимальним значенням рН цих розчинів до стерилізації є 5,6.

Ключові слова: термодеструкція, глюкоза, розчин, стерилізація.