

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ТАРАПОН КАТЕРИНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 615.453:615.212

ДИСЕРТАЦІЯ

**РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТВЕРДИХ
ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НА ОСНОВІ НІМЕСУЛІДУ**

226 «Фармація, промислова фармація»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ К.В. Тарапон

Науковий керівник: **Демчук Маряна Богданівна**, кандидат фармацевтичних
наук, доцент

Тернопіль – 2023

АНОТАЦІЯ

Таранон К.В. Розробка складу, технології та дослідження твердих лікарських форм на основі німесулідру. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу, технології та дослідженню твердих лікарських форм (таблеток пролонгованого вивільнення та гранул для оральної суспензії) з німесулідом.

На основі проведеного літературного пошуку встановлено, що нестероїдні протизапальні лікарські засоби найчастіше застосовуються при симптоматичному лікуванні станів, що супроводжуються больовим синдромом. Особливе місце серед препаратів даної фармакотерапевтичної групи належить німесулідру, що є одним з найбільш популярних знеболювальних засобів у світі, завдяки своїм потужним анальгезуючим, а також протизапальним та жарознижувальним властивостям. У першому розділі дисертаційної роботи показано роль і застосування німесулідру в сучасній медичній практиці, описано нові дані з профілю безпеки та дослідження, що проводяться з даною лікарською речовиною. Препарати з німесулідом призначаються для лікування гострого болю різної етіології, симптоматичному лікуванні остеоартриту з больовим синдромом, первинній альгодисменореї.

Для успішної знеболювальної терапії призначаються лікарські форми, що сприяють прискореному вивільненню лікарської речовини, гарантуючи тим самим швидкий знеболювальний ефект (гранули, суспензії, таблетки негайного

вивільнення). Проте, лікування деяких станів, наприклад, пов'язаних із болями при захворюваннях суглобів (остеоартрити, ревматоїдний артрит), потребує тривалої дії препарату, що забезпечується за рахунок підтримки постійного рівня концентрації лікарського засобу в крові. В даному випадку виникає потреба у створенні композицій із пролонгованим вивільненням, перевагами яких є покращена ефективність, зменшення побічних явищ, підвищена зручність використання та комплаєнсу до фармакотерапії. Тому, актуальним завданням є розробка лікарських форм на основі німесулідів з різною тривалістю вивільнення діючої речовини.

Узагальнено літературні дані щодо особливостей фармацевтичної розробки, яка, на сучасному етапі, має включати ґрунтовні технологічні та аналітичні дослідження із врахуванням біофармацевтичних аспектів.

Проведено маркетингові дослідження лікарських засобів пролонгованої дії, зокрема із групи нестероїдних протизапальних засобів та проаналізовано асортимент лікарських засобів на основі німесулідів. Було встановлено, що на ринку України відсутні таблетки німесулідів пролонгованого вивільнення, а лікарські засоби у формі гранул для оральної суспензії з німесулідом представлені на вітчизняному ринку здебільшого іноземними виробниками. Отже, аналіз джерел наукової літератури та проведені маркетингові дослідження засвідчують перспективність розробки та впровадження у медичну практику таблеток пролонгованого вивільнення та гранул для оральної суспензії на основі німесулідів.

Запропоновано алгоритм фармацевтичної розробки твердих лікарських форм з німесулідом, а саме, таблеток пролонгованого вивільнення та генеричного лікарського засобу у вигляді саше – гранул для оральної суспензії. Для генеричних лікарських засобів важливим етапом є вибір та проведення досліджень референтного препарату, з метою встановлення цільового профілю лікарського засобу, що розробляється.

Охарактеризовано фізико-хімічні властивості та встановлено критичні характеристики лікарської речовини німесулід. Доведено, що розмір часток та

фармако-технологічні показники порошку найбільше впливають на технологічний процес та параметри виготовлення готових лікарських засобів. Визначені основні групи допоміжних речовин, що використовуються для розробки запропонованих лікарських засобів з німесулідом. Для розробки таблеток пролонгованого вивільнення досліджено 27 ексципієнтів з груп пролонгаторів, зволожувачів, наповнювачів, ковзних та змащувальних допоміжних речовин. Описані фармако-технологічні, фізико-хімічні, маркетингові методи та методи математичного планування, що були використані в експериментальних роботах з розробки лікарських форм з німесулідом.

На основі цільового профілю лікарського засобу у формі таблеток пролонгованого вивільнення встановлено критичні показники якості та проведена оцінка ризиків варіабельності формуляції. Подальші дослідження спрямовані на зниження ризиків до низьких. Оптимальний якісний склад таблеток пролонгованого вивільнення з німесулідом було розроблено за допомогою п'ятифакторного плану на основі латинського кубу другого порядку. Із застосуванням функції бажаності із 27 допоміжних речовин для подальших досліджень було обрано найкращі: кальцію гідрофосфат і лактози моногідрат 200, гідроксипропілметилцелюлозу з натрію карбоксиметилцелюлозою (Compact Cel D Clear) і натрію карбоксиметилцелюлозу (H), натрію карбоксиметилцелюлозу (7MF), неусілін US2, натрію стеарилфумарат і магнію стеарат. За допомогою методу випадкового балансу досліджено вплив 7 кількісних факторів на фармако-технологічні показники гранул та таблеток німесулідом. Розроблений оптимальний склад таблеток німесулідом пролонгованого вивільнення 200 мг, що включає лактозу моногідрат 200 (20 %), неусілін US2 (2 %), магнію стеарат (1 %), натрію карбоксиметилцелюлозу (7MF) (4 %), натрію карбоксиметилцелюлозу (H) (15 %), гідроксипропілметилцелюлозу 60-4000 (10 %) та кальцію гідрофосфат (13,67 %).

Запропоновано технологію лікарського засобу «Німесулід, таблетки пролонгованого вивільнення, по 200 мг» методом вологої грануляції. Доведено залежність фармако-технологічних показників від параметрів пресування таблеток. Експериментально встановлено, що зусилля пресування таблеток в інтервалі від 10 кН до 15 кН забезпечує найкращі значення таких показників якості таблеток, як стійкість до роздавлювання та стираність. Дослідження профілю розчинення розробленого препарату показали, що таблетки відповідають вимогам, що встановлені до таблеток з пролонгованим вивільненням, а також цільовому профілю препарату – діюча речовина вивільняється контрольовано, протягом 24 годин. Одержано патент на корисну модель «Спосіб виготовлення таблеток німесуліду з пролонгованим вивільненням», № 151169 від 15.06.2022 р.

Розроблено проєкт методів контролю якості для препарату «Німесулід, таблетки пролонгованого вивільнення, по 200 мг», які були апробовані на АТ «Фармак» (акт апробації від 10.08.2022 р.). До специфікації включені наступні показники якості: «Опис», «Ідентифікація», «Середня маса», «Однорідність дозованих одиниць», «Розчинення», «Супровідні домішки» та «Кількісне визначення».

Проведені дослідження стабільності таблеток пролонгованого вивільнення з німесулідом за умов довгострокового зберігання при температурі $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ та відносній вологості $(60 \pm 5) \%$ і за прискорених умов зберігання при температурі $(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$ та відносної вологості $(75 \pm 5) \%$ показали, що не спостерігається критичних змін характеристик готового продукту. Дані випробування дозволили встановити термін та умови зберігання лікарського засобу: 2 роки, при температурі не вище $25 ^\circ\text{C}$.

Викладено процес розробки складу і технології генеричного препарату «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г», саше. Дослідження референтного препарату дозволили встановити цільовий профіль якості розроблюваного лікарського засобу та визначити критичні показники якості. Якісний склад гранул з німесулідом розроблено у відповідності до складу

референтного препарату, з врахуванням властивостей допоміжних речовин. Підбір їх кількостей проводився експериментальним шляхом, базуючись на порівняльних дослідженнях з референтним препаратом.

Оскільки німесулід є малорозчинною діючою речовиною, що належить до II класу біофармацевтичної системи класифікації, для якого біодоступність обмежується тільки розчиненням, до складу гранул було введено солюбілізатор кетомакрогол 1000. Дана діюча речовина застосовуються з метою покращення розчинності німесуліду.

Для опрацювання технології з метою підбору та оптимізації складу, проводились порівняльні дослідження профілів розчинення гранул генеричного (розробленого) та референтного препаратів, для доведення їх подібності та досягнення заданого вивільнення діючої речовини з розробленого лікарського засобу. Методику для дослідження профілів розчинення було підібрано з врахуванням властивостей діючої речовини (німесулід є слабкою кислотою з низькою розчинністю у воді), яка не розчиняється в стандартних буферних середовищах рН 1,2 та рН 4,5, а в середовищі рН 6,8 вивільнення становить близько 10 %. Підвищення рН середовища до 7,8 не призвело до значного покращення розчинення та повного вивільнення діючої речовини. Тому для отримання поступового, майже повного вивільнення німесуліду з гранул, проведено підбір спеціальних середовищ розчинення з введенням поверхнево-активних речовин. Запропоновано наступні середовища: фосфатний буферний розчин рН 6,8 з додаванням твіну 80 (1 %) та фосфатний буферний розчин рН 7,4 з додаванням твіну 80 (0,5 %). Для досліджень використовувався прилад з лопаттю зі швидкістю обертання – 50 об/хв. Створений метод визначення розчинення є дискримінаційним (має диференціюючу здатність), тому був використаний в подальших експериментальних дослідженнях.

Доведено вплив розміру часток порошку німесуліду на профілі розчинення гранул, та встановлено, що для подібності з референтним препаратом німесулід має бути мікронізованим $D(90) < 30$ мкм.

На основі проведених досліджень запропоновано оптимальний склад лікарського засобу «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г.

Описано розробку виробничого процесу препарату «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г» методом вологої грануляції. Представлено технологічну схему виробництва та короткий опис стадій технологічного процесу. Технологію гранул з німесулідом було апробовано на виробничих потужностях та впроваджено у промислове виробництво АТ «Фармак» (акт впровадження від 10.08.2022 р.).

Встановлено перелік показників якості та вимоги специфікації створеного лікарського засобу «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г». Пропонується контроль за показниками «Опис», «Ідентифікація», «рН», «Середня маса вмісту саше», «Однорідність дозованих одиниць», «Супровідні домішки», «Мікробіологічна чистота» та «Кількісне визначення». Проведено мікробіологічні випробування розроблених гранул з німесулідом.

Розроблено та проведено валідацію аналітичної методики «Супровідні домішки» методом високоефективної рідинної хроматографії. Визначення кількісного вмісту діючої речовини проводиться за хроматографічних умов методики «Супровідні домішки», що сприятиме скороченню часу аналізу в процесі рутинного контролю при промисловому виробництві.

Запропонований проект методів контролю якості було апробовано на АТ «Фармак» та включено в реєстраційне досьє на відповідний лікарський засіб (акт впровадження від 10.08.2022 р.).

За результатами експериментальних досліджень стабільності за критичними показниками якості («Опис», «рН», «Супровідні домішки», «Кількісне визначення» та «Втрата в масі при висушуванні») підтверджено, що препарат «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г» є стабільним протягом 2 років при зберіганні в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Ключові слова: німесулід, тверді лікарські форми, таблетки з пролонгованим вивільненням, гранули для оральної суспензії, фармацевтична

розробка, допоміжні речовини, математичне планування експерименту, метод вологої грануляції, фармако-технологічні дослідження, біофармацевтичні дослідження, профілі розчинення, методи контролю якості, ВЕРХ, спектрофотометрія, домішки, валідація, стабільність.

ANNOTATION

Tarapon K.V. Development of the composition, technology and research of solid dosage forms with nimesulide. – Qualifying scientific work with manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 226 “Pharmacy, industrial pharmacy” (22 “Healthcare”). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

The dissertation work is dedicated to the theoretical and experimental substantiation of the composition, technology, and research of solid dosage forms (prolonged-release tablets and granules for oral suspension) with nimesulide.

Based on the literature search, it has been established that non-steroidal anti-inflammatory drugs are most commonly used for symptomatic treatment of conditions accompanied by pain syndrome. A special place among drugs of this pharmacotherapeutic group belongs to nimesulide, which is one of the most popular pain reliever in the world due to its powerful analgesic, as well as anti-inflammatory and antipyretic properties. The first section of the dissertation work shows the role and application of nimesulide in modern medical practice, describes new safety profile data and research being conducted with this drug substance. Nimesulide-containing preparations are used for the treatment of acute pain of various etiologies, symptomatic treatment of osteoarthritis with pain syndrome, primary dysmenorrhea.

For successful pain management therapy dosage forms, which promote immediate release of the active substance, are prescribed thereby ensuring a quick analgesic effect (granules, suspensions, immediate-release tablets). However, the treatment of certain conditions, such as pain syndrome associated with arthritis (osteoarthritis, rheumatoid arthritis), requires a long-lasting effect of the drug, which is achieved by keeping a steady level of the concentration of medicine in the blood. In this case, it is necessary to create compositions with prolonged release, which have advantages such as improved effectiveness, reduced side effects, increased convenience of use and compliance to pharmacotherapy. Therefore, the development of dosage forms based on nimesulide with different release is an important task.

Literary data on the peculiarities of pharmaceutical development, which at the current stage should include thorough technological and analytical studies taking into account biopharmaceutical aspects, are summarized.

Marketing research of prolonged-release drug products including the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs has been conducted and the assortment of nimesulide-containing medicines has been analyzed. It has been established that nimesulide prolonged-release tablets are not presented on the Ukrainian market, and granules for oral suspension with nimesulide are mostly represented by foreign manufacturers. Therefore, analysis of scientific literature sources and marketing research confirms the prospect of developing and implementing prolonged-release tablets and granules for oral suspension with nimesulide in medical practice.

An algorithm for the pharmaceutical formulation of solid dosage forms containing nimesulide, specifically, prolonged-release tablets and a generic medicine in the dosage form of sachets – granules for oral suspension, has been suggested. An important stage for generic drugs is the selection and research of the reference drug in order to establish the target product profile of the developed medicine.

Physico-chemical properties have been characterized and critical characteristics of drug substance nimesulide have been established. It has been proven that the particle size of the active substance and the pharmaco-technological properties have the greatest influence on the technology and process parameters of

the production of finished medicinal products. The main groups of excipients used for the development of the proposed medicines containing nimesulide have been determined. It has been studied 27 excipients from the groups of prolongators, lubricants, fillers, sliding agents and glidants for the prolonged-release tablets. Pharmaco-technological, physico-chemical, marketing methods and method of mathematical experiment planning, which were used in experimental works on the development of dosage forms with nimesulide, have been presented.

Based on the target product profile of the medicine in the form of prolonged-release tablets the critical quality attributes have been established and the risks of formulation variability have been assessed. Further research is aimed at reducing the risks to low. The optimal qualitative composition of nimesulide prolonged-release tablets has been developed using a five-factor design based on the Latin cube of the second order. Using the desirability function, the preferable of the 27 excipients have been selected for further research: calcium hydrogen phosphate and lactose monohydrate 200, hydroxypropylmethylcellulose with sodium carboxymethyl cellulose (Compact Cel D Clear) and sodium carboxymethyl cellulose (H), sodium carboxymethyl cellulose (7MF), neusilin US2, sodium stearyl fumarate and magnesium stearate. Seven quantitative factors have been studied for their influence on the pharmaco-technological parameters of nimesulide granules and tablets using the random balance method. The optimal composition of Nimesulide prolonged-release tablets 200 mg includes lactose monohydrate 200 (20 %), neusilin US2 (2 %), magnesium stearate (1 %), sodium carboxymethylcellulose (7MF) (4 %), sodium carboxymethyl cellulose (H) (15 %), hydroxypropylmethylcellulose 60-4000 (10 %) and calcium hydrogen phosphate (13,67 %).

The technology of preparation of Nimesulide, 200 mg prolonged-release tablets by wet granulation technique has been proposed. The dependence of pharmaco-technological indicators on tablet compression parameters has been proven. It has been experimentally established that the tablet compression force in the range from 10 kH to 15 kH provides the best values of such indicators of tablet quality as resistance to crushing and friability. Studies of the dissolution profile of the

developed composition showed that the tablets meet the requirements for prolonged-release products, as well as the target product profile. The active substance is released in a controlled manner, during 24 hours. It has been obtained a patent for the utility model “Method of manufacturing nimesulide tablets with prolonged release”, № 151169 dated 15.06.2022.

A draft of quality control methods has been developed for Nimesulide, 200 mg prolonged-release tablets, which were approved by JSC Farmak (approval certificate dated 10.08.2022). The following quality indicators are included in the specification: “Description”, “Identification”, “Average mass”, “Uniformity of dosage units”, “Dissolution”, “Related substances” and “Assay”.

Stability study of nimesulide prolonged-release tablets have been conducted under long-term storage conditions at (25 ± 2) °C and relative humidity (60 ± 5) %, and under accelerated storage conditions at (40 ± 2) °C and relative humidity (75 ± 5) %. The results showed that there are no significant changes in the critical characteristics of the finished product. These tests made it possible to establish the shelf-life and storage conditions of the medicinal product 2 years at a temperature below 25 °C.

The process of developing the composition and technology of the generic drug Nimesulide, granules for oral suspension 100 mg/2 g sachet is described. Research of the reference product allowed to establish quality target product profile and determine critical quality attributes of the developed drug. The qualitative composition of granules with nimesulide has been developed in accordance with the composition of the reference product, taking into account the properties of excipients. Selection of their quantities was carried out experimentally, based on comparative studies with the reference product.

Nimesulide is a poorly soluble active substance is considered a class II drug based on Biopharmaceutical Classification System, thus, its bioavailability is limited only by dissolution. Therefore, the solubilizer Ketomacrogol 1000 was introduced into the composition which was used to improve the solubility of nimesulide.

For the purpose of selection and optimization of the composition in the development process the comparative studies of the dissolution profiles of generic (developed) and reference products have been conducted to confirm their similarity and achieve the specified release of the active substance from the developed product. The dissolution profiles method has been chosen taking into account the properties of the active substance (nimesulide is a weak acid with low solubility in water), which does not dissolve in standard buffer solutions of pH 1.2 and pH 4.5, and in media of pH 6.8 the release is about 10 %. Increasing the pH of the medium to 7.8 did not lead to a significant improvement in dissolution and complete release of the active substance. Therefore, for the gradual and almost complete release of nimesulide from the granules, special dissolution media with the addition of surfactants has been selected. Phosphate buffer solution pH 6.8 containing 1 % of Tween 80 and phosphate buffer solution pH 7.4 containing 0.5 % of Tween 80 were chosen. A paddle apparatus with a rotation speed of 50 rpm has been used. The developed dissolution method is discriminative, so it was used in further experimental studies.

The influence of the particle size of the active substance on the dissolution profile of granules with nimesulide has been proved. It has been established that for the similarity with the reference product, nimesulide should be micronized $D(90) < 30 \mu\text{m}$.

On the basis of the conducted research, the optimal composition of the drug Nimesulide, granules for oral suspension 100 mg/2 g has been proposed.

The manufacturing process development of Nimesulide, granules for oral suspension 100 mg/2 g by the wet granulation technique has been described. The flow chart and a brief description of the stages of the technological process have been presented. The technology of granules with nimesulide has been tested at the production facilities and introduced into the industrial production of JSC Farmak (implementation act dated August 10, 2022).

The quality parameters and specification requirements of the medicinal product Nimesulide, granules for oral suspension 100 /2 g, has been determined. It has been proposed to perform the control of parameters "Description", "Identification", "pH",

“Average mass”, “Uniformity of dosage units”, “Dissolution”, “Related substances” and “Assay”. Microbiological tests of the developed granules with nimesulide have been carried out.

The analytical methods “Related substances” by HPLC have been developed and validated. Determination of the “Assay” is carried out under the chromatographic conditions of the “Related substances” method that contributes to the reduction of analysis time in the routine control during industrial production.

The proposed quality control methods have been tested at JSC Farmak and included in the registration dossier for the corresponding medicinal product (implementation act dated August 10, 2022).

According to the results of stability study at critical quality indicators (“Description”, “pH”, “Related substances”, “Assay” and “Loss on drying”) it has been confirmed that the medicine Nimesulide, granules for oral suspension 100 mg/2 g can be stable for 2 years while stored in the original packaging at a temperature below 25 °C.

Keywords: nimesulide, solid dosage forms, prolonged-release tablets, granules for oral suspension, pharmaceutical development, excipients, mathematical design of an experiment, wet granulation method, pharmaco-technological research, biopharmaceutical research, dissolution profiles, quality control methods, HPLC, spectrophotometry, impurity, validation, stability.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Tarapon KV, Tryhubchak OV. Development of extended-release formulation based on the quality by design approach. Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. 2022;79(2):231-44. **(SCOPUS)** *(Особистий внесок – участь у плануванні та проведенні експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка статті).*

2. Тарапон КВ, Тригубчак ОВ. Дослідження лікарських препаратів пролонгованої дії на фармацевтичному ринку України. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2021;7(3):64-72. *(Особистий внесок – участь у дослідженні ринку препаратів пролонгованої дії, аналіз результатів, підготовка статті).*

3. Тарапон КВ, Тригубчак ОВ. Вплив фармацевтичних факторів на профілі розчинення гранул для оральної суспензії з німесулідом. Фармацевтичний журнал. 2022;77(3):61-70. *(Особистий внесок – опрацювання літературних джерел щодо методик дослідження профілів розчинення, проведення експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті).*

4. Тарапон КВ, Тригубчак ОВ. Розробка та валідація методики визначення супровідних домішок у гранулах для оральної суспензії з німесулідом. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022;3(40):259-65. *(Особистий внесок – опрацювання літературних джерел та розробка методики визначення супровідних домішок, проведення апробації методики та валідації, підготовка статті).*

5. Дикун ДС, Тарапон КВ, Тригубчак ОВ. Аналіз ринку лікарських засобів на основі німесуліду. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2022;4(134):71-9. *(Особистий внесок – участь у дослідженнях ринку лікарських засобів на основі німесуліду, аналіз отриманих результатів, узагальнення та підготовка статті).*

6. Тарапон КВ, Грошовий ТА. Розробка складу гранул для оральної суспензії на основі німесуліду. Фармацевтичний часопис. 2022;3:5-15. *(Особистий внесок – планування експериментальних досліджень з розробки складу та технології препарату, участь у напрацюванні зразків, проведення досліджень профілів вивільнення, узагальнення результатів та підготовка статті).*

7. Тригубчак ОВ, Тарапон КВ, патентовласники. Спосіб виготовлення таблеток німесуліду з пролонгованим вивільненням. Патент України № 151169. 2022 Черв. 15 *(Особистий внесок – опрацювання літературних джерел, участь*

у проведенні експериментальних досліджень, підготовка та подача матеріалів).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Тригубчак ОВ, Бегей НС, Найда ЮВ, Тарапон КВ. Порівняльна характеристика методів отримання таблетованих лікарських препаратів. Матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2018 вер. 27-28; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2018. с. 136-8.

9. Тарапон КВ, Найда ЮВ, Тригубчак ОВ. Особливості розробки матричних таблеток пролонгованої дії. Матеріали VII наук.-практ. дист. конф. з міжнар. участю Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології; 2018 листоп. 23; Харків, Україна. Харків: НФаУ; 2018. с. 377.

10. Тарапон КВ. Аналіз допоміжних речовин, що використовуються для отримання таблеток німесуліді пролонгованої дії. Матеріали VII Міжнар. наук.-практ. дист. конф. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики; 2019 бер. 21; Харків. Харків: НФаУ; 2019. с. 283-4.

11. Бегей НС, Найда ЮВ, Тарапон КВ. Використання методів математичного планування експерименту при фармацевтичній розробці. XXIII Міжнар. медичний конгрес студентів та молодих вчених; 2019 квіт. 15-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019. с. 210.

12. Тарапон КВ, Бегей НС, Найда ЮВ. Сучасні аспекти фармацевтичної розробки твердих лікарських засобів. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, Сучасна фармація: історія, релігія та перспективи розвитку; 2019 вер. 19-20; Харків. Харків: НФаУ; 2019. с. 132-4.

13. Бегей НС, Найда ЮВ, Тарапон КВ. Етапи проведення дослідження для розробки твердих лікарських засобів. Матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних

процесів створення лікарських препаратів; 2020 вер. 23-24; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020. с. 67.

14. Тарапон КВ, Бегей НС, Тригубчак ОВ. Дослідження стабільності та визначення терміну придатності таблеток німесулідіду з пролонгованим вивільненням і таблеток амлодипіну з еналаприлом. Матеріали ІХ Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків, Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології; 2021 лист. 11-12; Харків. Харків: НФаУ; 2021. с. 206-7.

15. Тарапон КВ, Тригубчак ОВ. Вивчення параметрів пресування таблеток німесулідіду з пролонгованим вивільненням. Матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2022 вер. 22-23; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2022. с. 70.

16. Тарапон КВ, Бегей НС, Юр'єва ОО, Тригубчак ОВ. Особливості фармацевтичної розробки лікарських засобів у формі таблеток. Матеріали VI Міжнар. наук.-практ. конф. Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво; 2022 лист. 23-25; Шостка. Шостка: СумДУ; 2022, с. 251-55.

17. Грошовий ТА, Демчук МБ, Маланчук НВ, Бегей НС, Тарапон КВ. Сучасний стан створення та дослідження таблетованих лікарських засобів. Матеріали X Міжнар. наук.-практ. конф., яка присвячена 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича, Сучасні досягнення фармацевтичної технології, 2023 трав. 10-11; Харків. Харків: НФаУ; 2023. с. 64-5.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	20
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ (огляд літератури)	28
1.1 Роль і місце німесулідру в медичній практиці	28
1.2 Сучасні аспекти фармацевтичної розробки твердих лікарських засобів	34
1.3 Технологічні та біофармацевтичні дослідження при розробці твердих лікарських засобів з активним фармацевтичним інгредієнтом II класу біофармацевтичної системи класифікації	39
1.4 Характеристика методів отримання таблетованих лікарських препаратів	44
1.5 Допоміжні речовини, які використовуються для продовження	47
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	51
2.1 Дизайн дослідження з розробки оптимальних складів та технології твердих лікарських засобів	51
2.2 Характеристика німесулідру	52
2.3 Характеристика допоміжних речовин, які використовувалися в процесі створення оптимальних складів твердих лікарських форм з німесулідом	58
2.4 Методи дослідження при розробці лікарських форм з німесулідом	59
2.4.1 Маркетингові методи дослідження	59

	18
2.4.2 Математичне планування експерименту	59
2.4.3 Фармако-технологічні методи дослідження	60
2.4.4 Фізичні, фізико-хімічні методи дослідження	62
РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НА ОСНОВІ НІМЕСУЛІДУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ПРЕПАРАТІВ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ	64
3.1 Аналіз ринку лікарських засобів на основі німесулід	64
3.2 Дослідження фармацевтичного ринку України препаратів пролонгованої дії	67
РОЗДІЛ 4 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК НІМЕСУЛІДУ З ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ	72
4.1 Цільовий профіль якості таблеток німесулід з пролонгованим вивільненням	72
4.2 Вивчення впливу природи допоміжних речовин на показники якості таблеток німесулід з пролонгованим вивільненням	77
4.3 Дослідження впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості таблеток німесулід з пролонгованим вивільненням	96
4.4 Характеристика оптимального складу та способу виготовлення таблеток німесулід з пролонгованим вивільненням	106
РОЗДІЛ 5 ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ НІМЕСУЛІДУ В ФОРМІ ГРАНУЛ ДЛЯ ОРАЛЬНОЇ СУСПЕНЗІЇ	114
5.1 Вивчення референтного препарату і розробка цільового профілю	114
5.2 Встановлення оптимального складу допоміжних речовин при розробці гранул для оральної	

	19
суспензії на основі німесулід	122
5.3 Розробка виробничого процесу гранул для оральної суспензії на основі німесулід	134
РОЗДІЛ 6 РОЗРОБКА МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ПРОПАРАТІВ НА ОСНОВІ НІМЕСУЛІДУ	144
6.1 Вивчення параметрів якості таблеток німесулід з продовженим вивільненням, встановлення умов та терміну стабільного зберігання	144
6.2 Розробка методів контролю і дослідження стабільності німесулід в гранулах для оральної суспензії	153
ВИСНОВКИ	170
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	173
ДОДАТКИ	196

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;
- БСК – біофармацевтична система класифікації;
- ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія;
- ГЕЦ – гідроксиетилцелюлоза;
- ГЛЗ – готовий лікарський засіб;
- ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза;
- ГПЦ – гідроксипропілцелюлоза;
- ДР – допоміжна речовина;
- ДФУ – Державна Фармакопея України;
- ЄФ – Європейська Фармакопея;
- КМЦ – карбоксиметилцелюлоза;
- КПЯ – критичні показники якості;
- ЛЗ – лікарський засіб;
- ЛФ – лікарська форма;
- МКЦ – мікрокристалічна целюлоза;
- МКЯ – методи контролю якості;
- МПЕ – математичне планування експерименту;
- НПЗП – нестероїдні протизапальні лікарські засоби;
- ПАР – поверхнево-активні речовини;
- РП – референтний препарат;
- СЗ – стандартний зразок;
- ТЛФ – тверда лікарська форма;
- ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2;
- QbD – Quality by Design (Якість в процесі розробки);
- ЕМА – European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів);
- FDA – Food and Drug Administration (Американське агентство з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів).

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Відомо, що більшість захворювань супроводжується больовим синдромом, який суттєво впливає на якість життя пацієнтів. 93 % населення світу протягом останнього року страждали від болю, третина населення відчуває біль щодня [1, 2].

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗП) є найбільш затребуваними при знеболювальній терапії та займають лідируючі позиції у світі за обсягом споживання населенням. Так, більше 30 млн. пацієнтів постійно приймають препарати даної групи. Найчастіше НПЗП застосовують для купірування хронічного больового синдрому при тривалій терапії захворювань опорно-рухового апарату [1, 2-5].

Особливе місце серед препаратів групи НПЗП належить німесулід, який реалізується більш ніж в 50 країнах світу. Завдяки своїм відмінним анальгетичним, протизапальним, жарознижувальним та хондропротекторними властивостям, німесулід знаходиться на 2 місці за частотою призначень лікарями різних спеціальностей [4-6]. Протягом років вивчення ефективності та безпечності німесулід, було встановлено, що дана речовина має відносно низький ризик виникнення побічних реакцій з боку травної, серцево-судинної та дихальної систем та не значно перевищує інші НПЗП за своєю гепатотоксичністю [3, 5, 7-10, 11-15].

Найбільш популярними лікарськими формами (ЛФ) з німесулідом є ті, що сприяють прискореному вивільненню діючої речовини, гарантуючи тим самим швидкий знеболювальний ефект. Проте, лікування деяких станів, наприклад, больового синдрому, пов'язаного із захворюваннями суглобів, потребує тривалої дії препарату, що забезпечується за рахунок створення пролонгованих композицій [2-5]. Пріоритетним завданням сучасної медицини є створення нових ефективних та безпечних ЛЗ, тому інноваційна фармацевтична розробка має базуватися на принципах наукового підходу Quality by Design (QbD) [16-18]. Останнім часом у світі відмічається збільшення кількості розробок

лікарських засобів (ЛЗ) пролонгованого вивільнення з метою розширення терапевтичного ефекту, зниження ризику виникнення побічних реакцій та покращення комплаєнсу пацієнтів до фармакотерапії [19-22]. Це актуально і для препаратів групи НПЗП, проте на ринку України відсутні таблетки німесулідом пролонгованого вивільнення.

Однією із найпопулярніших ЛФ з німесулідом є гранули для оральної суспензії, що забезпечують швидкий знеболювальний ефект. Дана ЛФ представлена на ринку України здебільшого іноземними виробниками, що засвідчує перспективність розробки вітчизняного ЛЗ.

Наявні на сьогодні дані дозволяють розглядати німесулід в якості оптимального НПЗП для лікування різних станів, що супроводжуються болем і запаленням. Для успішної знеболювальної терапії актуальним є створення ЛФ на основі німесулідом з різною тривалістю вивільнення діючої речовини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського «Дослідження із створення лікарських засобів направленої дії, їхньої стандартизації, маркетингового і фармакоекономічного аналізу, фармакологічної та клінічної активності» (номер державної реєстрації 0120U1002194).

Мета дослідження: розробка складу, технології та дослідження твердих лікарських форм на основі німесулідом.

Завдання дослідження:

1. Провести літературний пошук та обґрунтувати доцільність розробки ЛЗ на основі німесулідом.
2. Провести аналіз асортименту лікарських форм на основі німесулідом, дослідження фармацевтичного ринку препаратів пролонгованої дії та допоміжних речовин (ДР), що використовуються для пролонгації.

3. Розробити оптимальний склад та технологію пролонгованих таблеток з використанням методів математичного планування експерименту (МПЕ).

4. Науково обґрунтувати розробку складу та технологію гранул для оральної суспензії з німесулідом та на основі біофармацевтичних досліджень довести еквівалентність до референтного препарату (РП).

5. Опрацювати методи ідентифікації, кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) та супровідних домішок у готових лікарських засобах (ГЛЗ) на основі німесулідом.

6. Розробити проекти методів контролю якості (МКЯ) на запропоновані ЛЗ.

7. Розробити методику розчинення та провести дослідження профілів вивільнення АФІ в гранулах для оральної суспензії та таблетках пролонгованої дії з німесулідом.

8. Вивчити стабільність та встановити терміни придатності розроблених ЛЗ.

Об'єкт дослідження – експериментальне обґрунтування складу, технології та показників якості ЛФ із німесулідом з використанням органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних та біофармацевтичних методів дослідження.

Предмет дослідження – АФІ, гранули для оральної суспензії з німесулідом та таблетки пролонгованого вивільнення з німесулідом.

Методи дослідження: маркетингові (групування, порівняння, аналіз інформації), математичне планування експерименту (дисперсійний аналіз, функція бажаності, метод випадкового балансу), фармако-технологічні (лазерна дифракція, мікроскопічний, візуальний, органолептичний, ваговий, об'ємний), статистичні, фізичні та фізико-хімічні методи дослідження (високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), спектрофотометричний).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше теоретично та експериментально обґрунтовано розробку складу таблеток пролонгованого

вивільнення з німесулідом за допомогою МПЕ. За допомогою планів дисперсійного аналізу встановлено взаємозв'язок між фізичними, технологічними властивостями АФІ та ДР і фармако-технологічними властивостями ЛЗ. Досліджено показники якості розроблених таблеток німесулідом з пролонгованим вивільненням, вивчено стабільність, встановлено термін та умови зберігання.

Розробка складу і технології таблеток німесулідом з пролонгованим вивільненням підтверджено патентом України на корисну модель № 151169 «Спосіб виготовлення таблеток німесулідом з пролонгованим вивільненням» (від 15.06.2022).

Вперше науково обґрунтовано розробку складу, технології та методів контролю якості на генеричний ЛЗ – гранули для оральної суспензії з німесулідом. За допомогою проведених комплексних фармако-технологічних досліджень, визначено оптимальний кількісний склад та спосіб виготовлення гранул.

Розроблено методику проведення порівняльних досліджень профілів розчинення гранул для оральної суспензії з німесулідом. Враховуючи властивості порошку німесулідом, як малорозчинної речовини, підібрано умови та середовище розчинення для порівняння та доведення подібності з РП.

Практичне значення отриманих результатів. Впроваджено у промислове виробництво ЛЗ «Ремесулід® Рапід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г по 2 г в саше, по 10 саше у пачці», АТ «Фармак» (РП № UA/17626/01/01 від 30.08.2019, акт впровадження від 10.08.2022). Розроблено склад та апробовано у промислових умовах виробництво ЛЗ «Німесулід, таблетки пролонгованого вивільнення, по 200 мг № 10» (акти впровадження та апробації від 10.08.2022), що дає змогу розширити вітчизняний ринок за рахунок випуску нового НПЗП.

Запроваджені в процесі розробки наукові підходи із застосуванням МПЕ та підходи Quality by Design (QbD), можуть використовуватись

фармацевтичними компаніями для практичних досліджень з розробки складу та технології ЛЗ.

Розроблено МКЯ на «Ремесулід® Рапід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г по 2 г в саше», які були зареєстровані АТ «Фармак» (РП № UA/17626/01/01 від 30.08.2019). Для ЛЗ «Німесулід, таблетки пролонгованого вивільнення, по 200 мг» розроблено проект МКЯ, який апробовано у промислових умовах АТ «Фармак». Розроблена методика визначення профілів розчинення німесулідів з гранул та таблеток пролонгованого вивільнення може бути використана для практичних досліджень аналітичними лабораторіями.

Матеріали дисертації впроваджено у науково-дослідну роботу та навчальний процес на кафедрі фармацевтичних дисциплін ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (акти впровадження від 30.01.2023 р.), кафедрі аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 06.02.2023), кафедрі фармації Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (акт впровадження від 06.02.2023), кафедрі фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету (акти впровадження від 07.03.2023), кафедрі організації і економіки фармації та кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акти впровадження від 17.01.2023).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною працею. Безпосередньо автором здійснено інформаційний пошук та аналіз літературних даних за темою дисертації. Проведено аналіз фармацевтичного ринку України препаратів пролонгованої дії та препаратів з німесулідом, досліджено ринок ДР, що використовуються для пролонгації. Проведено експериментальну частину роботи, а саме, розроблено та апробовано технологію таблеток німесулідів пролонгованого вивільнення і гранул для оральної суспензії з німесулідом. Досліджено вплив властивостей

лікарської речовини та параметрів технологічного процесу на фармако-технологічні показники розроблених ГЛЗ. Розроблено методика для дослідження профілів розчинення ЛФ з німесулідом. Проведено експериментальні дослідження профілів розчинення гранул для оральної суспензії з німесулідом у порівнянні з РП. Встановлено показники специфікації та розроблено МКЯ для запропонованих ЛФ. Проведено дослідження стабільності та визначено термін придатності та умови зберігання створених таблеток та гранул з німесулідом.

Постановка мети та завдань, обговорення результатів, узагальнення та висновки проведені разом з науковим керівником.

Автор висловлює щирю вдячність за консультативну допомогу на етапах виконання дисертаційної роботи світлої пам'яті доктору фармацевтичних наук, професору Грошовому Тарасу Андрійовичу.

Співавторами наукових праць є науковці, спільно з якими проведені дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на VII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р.); VII науково-практичній дистанційній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (м. Харків, 23 листопада 2018 р.); VII Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (м. Харків, 21 березня 2019 р.); XXIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна фармація: історія, релігія та перспективи розвитку», присвяченій 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України (м. Харків, 19-20 вересня 2019 р.); VIII науково-практичній конференції з міжнародною участю

(м. Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р.); IX Міжнародній науково-практичній конференції, яка присвячена 45-річчю кафедри аптечної технології ліків «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р.); IX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 22-23 вересня 2022 р.); VI Міжнародній науково-практичній конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво» (м. Шостка, 23-25 листопада 2022 р.); X Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», присвяченій 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича (м. Харків, 10-11 травня 2023 р.).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових праць, серед яких 5 статей у фахових виданнях України, 1 – у іноземному періодичному виданні, проіндексованому у базі даних Scopus, 10 публікацій у матеріалах наукових конференцій і конгресів, 1 патент України на корисну модель.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 246 сторінках, складається з анотації, вступу, шести розділів, висновків, списку використаних джерел, що містить 187 найменувань (52 кирилицею та 135 латиною), додатків. Робота ілюстрована 39 таблицями та 55 рисунками. Список використаних джерел та додатки викладено на 73 сторінках.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НА ОСНОВІ НІМЕСУЛІДУ (Огляд літератури)

1.1 Роль і місце німесулід у медичній практиці

Больовий синдром супроводжує більшість патологій та є однією з найбільш поширених скарг при зверненнях пацієнтів за медичною допомогою до лікарів різних спеціальностей. Біль негативно та комплексно впливає на більшість систем та органів хворого, тим самим призводить до погіршення якості життя. У пацієнтів із хронічним болем спостерігається фізична втома, погіршення сну, порушення психічного здоров'я [1, 2]. Тому, питання пошуку та призначення ефективних знеболювальних ЛЗ наразі залишається актуальним в усьому світі. Відомо, що препаратами першого вибору при больовому синдромі є НПЗП [2].

НПЗП – це група препаратів, які відносяться до числа ефективних симптоматичних ЛЗ для купірування болю, запалення, лихоманки і є основною фармакотерапевтичною групою для тривалого застосування при терапії хронічного больового синдрому та захворювань опорно-рухового апарату. Дана група препаратів займає лідируючі позиції за обсягами споживання населення у світі, причому значна частина пацієнтів (більше 30 млн) постійно приймають НПЗП. На сьогоднішній день, як в Європі так і в Україні, спостерігається тенденція до збільшення споживання ЛЗ даної групи [3, 23].

Німесулід – є одним із найпопулярніших НПЗП, який широко застосовується на практиці та займає 2-ге місце серед призначень лікарями при короткостроковому (до 14 днів) лікуванні станів, що супроводжуються больовим синдромом [1, 3-6].

Німесулід був відкритий у 1971 році та вперше надійшов у продаж у 1985 році в Італії компанією «Boehringer Mannheim» під торговими назвами «Аулін»

та «Месулід» [24]. У 2004 р. німесулід був дозволений на національному рівні у 10 країнах членах ЄС та протягом наступного десятиріччя, почав широко використовуватися у клінічній практиці багатьох країн. Проте поява повідомлень про побічні реакції, особливо підвищену кількість уражень печінки на фоні застосування німесуліду, призвела до обмеження його використання або відмову у реєстрації рядом країн. Протягом минулих років з'явилась велика кількість суперечливих літературних даних та досліджень, щодо можливої гепатотоксичної дії даної лікарської речовини. У пацієнтів, що приймали німесулід, описані випадки як незначного підвищення трансаміназ так і важкого ураження печінки. Найчастіше побічні ефекти виникали у дітей віком до 12 років [7, 8, 11, 25]. Зважаючи на кількість повідомлень щодо гепатотоксичності, Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) було проведено оцінку безпечності німесуліду в 2007, 2010 та 2012 роках. В результаті численних досліджень у 2012 році було зроблено висновок, що підтвердив позитивне співвідношення «користь-ризик» при використанні препаратів з німесулідом для лікування гострого болю та первинної дисменореї у дорослих при короткочасному застосуванні [1, 9, 10, 26, 27]. На сьогодні препарати німесуліду в різних ЛФ реалізуються приблизно у 50 країнах світу.

Німесулід – сульфонанілідна сполука з протизапальними властивостями, що належить до групи селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Лікувальна дія зумовлена взаємодією із каскадом арахідонової кислоти і зниженням біосинтезу простагландинів шляхом інгібування циклооксигенази. Інгібування ЦОГ-2 забезпечує протизапальні, болезаспокійливі та жарознижуючі властивості німесуліду [28-31].

Протягом років використання німесуліду було проведено велику кількість експериментальних досліджень щодо встановлення механізмів його дії, проте й досі фармакологічний профіль німесуліду вважається унікальним та молекулярні механізми дії до кінця не визначені [12-14, 32, 33].

Незважаючи на те, що механізм протизапальної дії німесуліду схожий на класичні НПЗП, існують значні відмінності у порівнянні з іншими

селективними інгібіторами ЦОГ-2. Було доведено, що інші механізми, окрім інгібування ЦОГ-2, забезпечують гастрозахисну дію німесулід. Так у порівнянні з більш селективними до ЦОГ-2 цефекоксибом і рофекоксибом, німесулід не чинить шлунково-кишкової побічної дії, тоді як для зазначених речовин, навпаки, характерним є поява виразок, спричинених НПЗП. Крім того, якщо інші селективні інгібітори ЦОГ-2 чинять негативну дію на серцево-судинну систему, німесулід не має значної кардіотоксичності [12, 15, 33].

Доведено, що ЦОГ-незалежні ефекти німесулід сприяють його хондропротекторній ефективності, що полягає в сповільненні деградації хрящової тканини [5].

Препарати з німесулідом застосовують для лікування гострого больового синдрому, запалення, лихоманки, а також первинної дисменореї, остеоартриту (різновидом якого є ревматоїдний артрит) з больовим синдромом. При цьому його рекомендують застосовувати як препарат другої лінії, зважаючи на можливу побічну дію даної речовини [1, 6, 7, 26, 28, 34, 35].

Захворювання опорно-рухового апарату, зокрема остеоартрити – найпоширеніша форма ревматичних захворювань суглобів та одна з основних причин хронічного болю й інвалідності у пацієнтів середнього та похилого віку. Застосування знеболювальних препаратів при терапії остеоартритів розпочинається на ранніх стадіях лікування та відіграє ключову роль для швидкого купірування больового синдрому одночасно із проведенням тривалої терапії структурно-модифікуючими препаратами [36]. У багатьох пацієнтів для знеболювальної терапії лікарі змушені призначати кілька курсів лікування [34, 37, 38]. Тому, важливим фактором є вибір НПЗП, який має проявляти не тільки відмінну протизапальну та знеболювальну дію, але й мати високий профіль безпеки по відношенню до серцево-судинних, гастроінтестинальних та ниркових ускладнень [26, 34, 36, 37, 39-41]. Цим критеріям відповідає німесулід, при прийомі якого протягом 14 днів спостерігається достовірне зниження больового синдрому та скутості, а також підвищення фізичної активності та покращення рухливості у пацієнтів із остеоартритами [36].

Встановлено, що німесулід у дозі 100 мг двічі на день протягом трьох тижнів ефективний і добре переноситься пацієнтами з остеоартритом колінного та кульшового суглобів [42]. Слід зазначити, що застосування НПЗП при лікуванні остеоартритів у пацієнтів похилого віку має певні обмеження та може бути використано з великою обережністю, тільки в якості терапії другої лінії. Оскільки ризики побічних реакцій з боку серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, нирок підвищені для пацієнтів цієї вікової категорії, призначення НПЗП має бути обґрунтовано [35, 41].

Захворюваність на ревматоїдний артрит в Україні займає третє місце після захворювань органів кровообігу та травлення, а в структурі первинної інвалідності – друге місце. Відповідно до даних Національного конгресу ревматологів України станом на 2019 рік захворюваність на ревматоїдний артрит становила близько 100376 осіб в абсолютних показниках або 6070 хворих на рік [43].

Доведено, що селективні інгібітори ЦОГ-2 є корисними для зменшення симптомів ревматоїдного артриту. При їх застосуванні зменшується кількість болючих та набряклих суглобів, тривалість ранкової скутості, пацієнти спостерігають покращення загальної активності [44]. Крім вираженої болезаспокійливої дії, численні дослідження засвідчують, що німесулід є ефективним жарознижувальним засобом [1, 6, 45]. Проведене ретроспективне дослідження, що включало 302 пацієнти з такими симптомами як лихоманка, лихоманка з болем у животі, біль у тілі та міалгія показало, що під час прийому німесуліду спостерігалось значне зниження температури тіла, при цьому незначні побічні ефекти були зареєстровані лише у 2 % пацієнтів [6].

В клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з дисменореєю німесулід виявився більш ефективний ніж інші НПЗП, такі як диклофенак, напроксен і мефенамінова кислота. Німесулід ефективний та широко використовується в клінічній практиці при лікуванні головного болю, в тому числі мігрень, післяопераційного болю та посттравматичного болю [1].

Прийом німесуліду у кількості 200 мг на добу показав значущий ефект при лікуванні пацієнтів з гострим болем в попереку, до того ж, лише у 1 з

54 пацієнтів, що приймали участь у дослідженні, було зафіксовано підвищення рівня печінкових трансаміназ [46]. Крім того, важливою перевагою ЛЗ на основі німесулідів є те, що завдяки своєму унікальному механізму дії, німесулід характеризується швидкою всмоктуваністю та швидким настанням знеболювального ефекту порівняно з іншими НПЗП [1, 6, 12, 31, 47].

Деякі дослідження показують, що більш виражені та швидкі анальгетичний та протизапальний ефекти німесулідів, а також невисокий ризик побічних явищ з боку дихальної та травної систем, не пов'язані з інгібуванням ЦОГ-2, та пояснюються ефектами пригнічення імунної та неімунної секреції гістаміну [13, 14].

Актуальним питанням й надалі залишається питання оцінки профілю безпеки німесулідів. Проведена велика кількість досліджень, пов'язаних із побічною дією німесулідів, іноді перевищує численність досліджень його терапевтичної ефективності. Так, за останні роки проведено більш ніж 200 рандомізованих контрольованих досліджень профілю безпеки німесулідів за участю більше 90 тис. пацієнтів з різними гострими та хронічними станами, що супроводжувалися болем і запаленням. Когортні дослідження, в яких протягом декількох років досліджувалося більш ніж 400 тис. випадків виникнення побічних ефектів у пацієнтів, що приймали НПЗП, показали, що ризик ураження печінки при застосуванні німесулідів незначно перевищував (в 1,4 рази) відповідний ризик при застосуванні диклофенаку, ібупрофену та кеторолаку [5, 8, 9]. Аналогічні дослідження проведені у 2010-2014 р. також підтвердили незначні відмінності у гепатотоксичності між німесулідом та іншими препаратами цієї групи. Ризик для німесулідів становив – 2,1 %, для ібупрофену – 1,92 %, диклофенаку – 1,5 %, парацетамолу – 2,97 % [3, 8].

Доведено, що німесулід має кращий профіль безпеки ніж ібупрофен, диклофенак та мелоксикам щодо захворюваності шлунково-кишкового тракту [11, 12, 15]. Вплив німесулідів на серцево-судинну систему також значно нижчий, ніж у інших НПЗП [3, 13, 14, 33].

Численні дослідження довели, що в 90,5 % випадків препарати з німесулідом добре або дуже добре переносяться пацієнтами. Таким чином,

отримані нові надійні дані та клінічний досвід підтвердили позитивний профіль німесулід у при лікуванні гострого болю та при належному застосуванні німесулід залишається й надалі особливо цінним і безпечним засобом лікування станів, що супроводжуються больовим синдромом [1, 3, 9, 13-15, 35].

В останні роки німесулід асоціюють із протипухлинною активністю [48-50]. Проведені дослідження по синтезу нових похідних цієї діючої речовини, які в подальшому досліджуються на потенціал інгібування ферментів ЦОГ, а також на протизапальні/протипухлинні властивості.

Встановлено протипухлинний ефект системи доставки німесулід кон'югованого з гіалуроновою кислотою. Результати дослідження *in vivo*, проведені на мишах, показали що система гіалуронова кислота-німесулід успішно пригнічувала ріст пухлини протягом 24 днів [50].

З появою інформації щодо нових властивостей німесулід, пов'язана розробка його специфічних ЛФ. Проводяться дослідження щодо розробки мікрогранул, мікросфер, альгінатних матриць з німесулідом, наночасток з цільовою доставкою, модифікованих таблеток та таблеток пролонгованої дії [51-58].

У зв'язку із низькою розчинністю німесулід, який належить до II класу біофармацевтичної системи класифікації (БСК), чимало нових досліджень спрямовані на покращення біодоступності німесулід, шляхом підвищення його розчинності, що досягається створенням специфічних ЛФ, систем доставки ліків або комбінацій з іншими речовинами [59-66].

Встановлено, що таблетки, виготовлені з мікрогранулами німесулід, швидко розпадаються та мають покращений профіль розчинення [53]. Вивчена кінетика вивільнення німесулід з гідрогелевих кульок, які отримували з використанням суміші камеді бобів ріжкового дерева і альгінату натрію, зшитих глютаральдегідом. Дослідження розчинення *in vitro* підтвердили контрольоване вивільнення німесулід протягом 48 годин [54].

Проведені дослідження із створення магнітно-модульованого гелю німесулід для місцевого застосування [52]. Магнітне поле над нанесеною ділянкою допомагає уповільнити рух ліків у глибші тканини. Це призводить до

накопичення лікарської речовини та доставки ЛЗ з контрольованою швидкістю в цільове місце.

Для підсилення знеболюючого ефекту або для зменшення гепатотоксичності застосовують комбінації німесулідю з іншими речовинами (парацетамолом, цетирезином, тизанідіном, дицикловерином, камілофіном гідрохлоридом) [67-70]. Показана доцільність використання німесулідю з пантопразолом для лікування кістково-суглобового болю [67]. Підтверджена доцільність поєднання німесулідю з N-ацетилцистеїном з метою зменшення його гепатотоксичності [71].

1.2 Сучасні аспекти фармацевтичної розробки твердих лікарських засобів

Розробка та створення нових ефективних ЛЗ залишається одним з пріоритетних завдань сучасної медицини та фармації. Питання розробки нових ЛЗ набуває особливого значення, враховуючи насиченість та постійне зростання кількості генеричних препаратів на фармацевтичному ринку України та світу [28, 72-76].

Фармацевтична розробка – це комплексне вивчення складу ЛЗ і ДР, підбір ЛФ, оптимізація технологічних процесів, упаковки, перевірка показників якості, складання специфікації ЛЗ. Метою фармацевтичної розробки є створення препарату відповідної якості та обґрунтування процесу його виробництва, щоб постійно випускати продукцію із заданими функціональними характеристиками [16].

Процес фармацевтичної розробки стандартизований та ґрунтується на загальних методологічних підходах, відображених в Настанові ІСН Q8. Якість забезпечується за допомогою запровадження у виробництво належних практик GMP, GLP, GCP, GDP [16, 17, 77].

Сучасна розробка ЛЗ має за мету досягнення максимального терапевтичного ефекту та мінімізацію побічних ефектів, що обумовлено досягненням цільового профілю якості препарату (QTTP). Дизайн і розробка ЛФ орієнтовані

на задоволення цільової продуктивності для пацієнта, із застосуванням наукового підходу Quality by Design (QbD). Цей системний підхід до розробки, що заснований на надійних наукових даних та управлінні ризиками для якості, який починається з попереднього визначення цілей і приділяє особливу увагу розумінню продукції та процесу, а також контролю процесу [17, 78, 79].

Настанова ІСН Q8 пропонує підхід як до фармацевтичної розробки, так і до контролю якості у сфері комерційного виробництва, оскільки процес розробки забезпечує його підтримку. Тому, фармацевтичні компанії заохочуються застосовувати систематичний науковий підхід за принципами QbD [18].

Концепція застосування статистичного аналізу на етапах планування дослідження, а не наприкінці експерименту була представлена ще на початку 20 сторіччя. Коли статистичні підходи застосовуються на етапі проектування, це дає змогу вбудовувати якість у продукт. Розробка рецептури раніше виконувалася за допомогою досліджень One Factor At A Time (OFAT), а не запровадження якості за проектом QbD. Для підходу QbD розуміння продукту та процесу є ключовими факторами, що забезпечують якість кінцевого продукту [80].

Для реалізації принципів QbD у світі використовуються різні підходи. На етапах підбору ДР і технології, враховуючи багатокомпонентність таблетованих ЛФ, в останні роки все більшої популярності набирає застосування МПЕ, що дозволяє вивчити вплив досліджуваних факторів на відгуки [80-82]. Останнім часом МПЕ широко використовується як у дослідницьких, так і в промислових умовах. Даний підхід дозволяє зрозуміти взаємодію вхідних факторів на вихідні реакції фармацевтичних продуктів та аналітичних методів [80, 83].

Серед різних шляхів доставки ліків пероральний шлях є найкращим. Сьогодення фармацевтичного ринку нараховує понад 75 % ЛЗ у вигляді ТЛФ [74, 84].

Найбільш поширеною формою пероральних твердих ЛЗ є таблетки. Дана ЛФ має ряд переваг: точність дозування, поєднання лікарських властивостей, несумісних за фізико-хімічними властивостями в інших ЛФ, належний рівень механізації на основних стадіях і операціях тощо [77, 85, 86]. Наявність

модифікованого вивільнення досягається: покриттям таблетки оболонкою, за рахунок речовин, здатних змінити поведінку ЛФ, за рахунок спеціальних технологічних операцій [77, 85, 87].

Одним із важливих аспектів сучасної фармацевтичної розробки є створення систем доставки ліків із модифікованим вивільненням. Основні переваги використання пероральних ЛФ із модифікованим вивільненням, такі як покращена ефективність, зменшення побічних явищ, підвищена зручність, дотримання пацієнтом режиму та ефективність [19, 58, 88-90]. Ліки з модифікованим та пролонгованим вивільненням дозволяють зменшити дозування та збільшити час вивільнення АФІ, тобто забезпечують часовий і просторовий контроль, порівняно зі звичайними ЛЗ у формі негайного вивільнення [19-21, 91, 92].

На сучасному етапі через складнощі в розробці АФІ багато фармацевтичних компаній орієнтовані на розробку нових систем доставки ліків для вже існуючих молекул, таким чином подовжуючи життєвий цикл продуктів [19, 20, 22, 58, 93-96].

Переваги таблеток з пролонгованим вивільненням порівняно зі звичайними ЛФ та збільшення досліджень та розробок нових препаратів сприятимуть розвитку ринку вказаних таблеток. Так, згідно з прогнозами Global Industry Analysis на 2019 – 2029 та Forecast Report 2015-2018 & 2026 підвищена увага до розробок в галузі систем доставки нових ЛЗ та збільшення застосування препаратів з пролонгованим вивільненням для лікування хронічних захворювань – є основними факторами, що рухають ринок. Зростання кількості хронічних захворювань, лікування яких вимагає постійної концентрації препарату у плазмі крові одночасно зі зменшенням побічних ефектів, є одним з факторів, що стимулюють зростання кількості розробок пролонгованих препаратів у світі [20, 58, 97, 98].

Для розробки даних ЛФ важливим етапом є преформуляція, тобто попередні дослідження, в процесі яких визначаються основні фізичні та хімічні властивості молекули, а також властивості ЛЗ. Інформація про процес розпаду, будь-які несприятливі умови, пов'язані з препаратом, біодоступність,

фармакокінетику та токсичність має бути отримана, щоб створити стабільний, біодоступний продукт з уповільненим вивільненням, зручний для комерційного виробництва [91, 99].

Розробка пероральних препаратів з модифікованим вивільненням особливо актуальна для НПЗП короткочасної дії. Препарати з модифікованим вивільненням можуть підвищити ефективність лікування НПЗП, а також комплаєнс пацієнтів [94, 100].

На етапі фармацевтичної розробки одним із ключових завдань є дослідження профілів вивільнення діючої речовини з препарату. Дані дослідження проводяться для твердих ЛЗ з метою порівняння з РП в процесі підбору складу, доведення еквівалентності *in vitro* перед дослідженнями *in vivo*, а також, в подальшому, для підтвердження змін у складі або технології продукту [101-105].

Важливим етапом є доказ дискримінаційності (диференціюючої здатності) розробленої методики. Тобто, методика повинна розрізняти будь-які зміни в АФІ, складі або технології продукту, що має бути доведено експериментально [85, 104, 106].

Дослідження профілів вивільнення проводяться в спеціально підібраних середовищах та умовах, на приладах різних типів для розчинення. Вибір середовища та умов розчинення залежить від класу БСК діючої речовини, що входить до складу препарату [107]. Так, для речовин I або III класу БСК як середовище розчинення зазвичай використовуються буферні розчини рН 1,2, 4,5 та 6,8. Але стандартні середовища не завжди підходять для проведення дослідження профілів розчинення, особливо для препаратів, що містять діючу речовину II або IV класу БСК. Такі препарати потребують більш тривалої розробки методики, підбору спеціальних середовищ з додаванням поверхнево-активних речовин (ПАР) [107-110]. Профіль вивільнення діючої речовини залежить також від ЛФ. Для таблеток пролонгованої дії необхідним є визначення часу їх розчинення, який має становити 12 або 24 години [95].

Останнім часом значна увага приділяється статистичним методам оцінки порівняння профілів вивільнення. Основним статистичним методом обрахунку подібності профілей, що представлений в керівництвах ЕМА та Американського агентства з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів Food and Drug Administration (FDA), є визначення фактору подібності F2 [107, 111-113]. У разі неможливості обрахунку методом F2 при високій варіабельності, допускається використання альтернативних статистичних методів таких як Mahalanobis distance (MSD), f2 bootstrapping, для обрахунку можуть застосовуватись ряд доступних статистичних програм (R та SAS) [104, 111, 114, 115].

Запровадження відповідних аналітичних методик, що підтверджують якість ЛЗ, гарантує те, що розроблений препарат буде безпечним та ефективним. Для підтвердження якості таблеток важливим етапом є розробка специфікацій та МКЯ. Для промислового серійного виробництва це проводиться на всіх етапах виробництва, тому розробляються методики контролю якості АФІ, ДР, напівпродуктів та готової продукції. Для готових препаратів основними показниками якості є такі як «Опис», «Ідентифікація», «Середня маса», «Супровідні домішки», «Розчинення» та «Кількісне визначення». Специфікації та методи контролю мають бути розроблені у відповідності до сучасних вимог [116-118].

Розробка методики на вміст супровідних домішок, потребує тривалих досліджень щодо вивчення профілю домішок в препараті, що встановлюється при проведенні стресових випробувань. Нормування вмісту ідентифікованих та неідентифікованих домішок має бути встановлено у відповідності до вимог керівництва ІСН Q3В [119,120].

Однією з умов відповідності аналітичної методики критеріям якості є обов'язкове проведення валідації аналітичних методик відповідно до вимог керівництва ІСН Q2(R2) [121]. В процесі валідації вивчаються наступні валідаційні характеристики: специфічність, лінійність, правильність, прецизійність, межа виявлення (МВ), межа кількісного визначення (МКВ) та робасність.

Важливим показником якості ЛЗ є стабільність і термін придатності, тобто час протягом якого не спостерігається негативних змін фізико-хімічних, фармакологічних і споживчих характеристик препарату. Дослідження стабільності залежно від різних чинників, встановлення термінів придатності готових препаратів становить одну з найважливіших проблем, розв'язанням якої займаються фахівці різних галузей фармації [122-126]. При розробці складу нового лікарського препарату термін придатності визначають експериментально, шляхом періодичної оцінки всіх показників закладених в методики контролю якості [127].

Стабільність розроблених таблеток згідно вимог керівництва ICH Q1A досліджується при 3-х режимах (загальний випадок): прискореного (температура (40 ± 2) °C/відносна вологість (75 ± 5) %), проміжного ((30 ± 2) °C / (65 ± 5) %) та довгострокового ((25 ± 2) °C / (60 ± 5) %) [124].

1.3 Технологічні та біофармацевтичні дослідження при розробці твердих лікарських засобів з активним фармацевтичним інгредієнтом II класу біофармацевтичної системи класифікації

На сьогоднішній день пріоритетним завданням процесу фармацевтичного виробництва є врахування біофармацевтичних аспектів в процесі розробки нових ЛЗ. Біофармацевтичні дослідження проводяться на етапі розробки ЛЗ і мають на меті за допомогою технологічних прийомів та/або введення допоміжних компонентів вибрати композицію, яка забезпечить максимальну біологічну доступність основної діючої речовини при найменшій дозі, або, в разі генеричних препаратів, досягнення однакової з оригінальним препаратом терапевтичної еквівалентності [128-130].

Відповідно до БСК, підходи якої вперше були розроблені у 90-х роках Г. Амідом та співавторами та запроваджені регуляторно керівництвом FDA у 2000 р, в залежності від біофармацевтичних властивостей, а саме, розчинення та ступеня проникнення, всі лікарські речовини поділяються на 4 класи [131].

Для сучасної фармацевтичної розробки БСК стала надважливим та незамінним інструментом оцінки еквівалентності генеричних ЛЗ. Стандартизовані підходи вивчення кінетики розчинення, визначення біоеквівалентності, засновані на БСК, застосовуються в усьому світі. Крім того, БСК було введено в якості наукового інструменту управління ризиками для відмови від досліджень біоеквівалентності [107, 112, 130-133].

Останнім часом, при розробці нових та генеричних твердих ЛЗ, науковцям доводиться працювати зі значною кількістю важкорозчинних лікарських речовин, що належать до II або IV класу БСК. Дослідження та розробка препаратів з малорозчинними діючими речовинами II класу БСК (з низькою розчинністю та високою проникністю) ускладнені тим, що погана розчинність призводить до обмеження пероральної біодоступності. Біодоступність лікарських речовин – відношення між дозою введеної в організм лікарської речовини та її кількістю, яка надійшла в кровообіг. Вихід лікарської речовини із лікарського препарату є першою і обов'язковою умовою для контакту з тканинами і наступним всмоктуванням. Тобто, розчинність і біодоступність є вирішальними факторами від яких залежить терапевтична активність ліків у місці призначення [134, 135].

Підвищення біодоступності та розчинності важкорозчинних діючих речовин є серйозною проблемою при розробці фармацевтичних композицій. У зв'язку з чим, для таких субстанцій рекомендовано ряд підходів з акцентом на підвищення розчинності, швидкості розчинення та пероральної біодоступності [134, 136, 137].

Для покращення розчинності описано використання різних механізмів. Найбільш популярним є введення до складу рецептури відповідних ДР, наприклад, дезінтегрантів (крохмаль), супердезінтегрантів (натрію крохмаль гліколят) або поверхнево-активних речовин (натрію лаурилсульфат) [138, 139]. Застосування спеціальних технологій або ЛФ також є специфічними механізмами для покращення розчинності лікарських препаратів. Серед сучасних методологій використовують комплексоутворення активних молекул,

утворення емульсій, міцел, мікроемульсій, отримання полімерних міцел, нанокристалів, приготування твердих дисперсій, колоїдних систем доставки ЛЗ і лікарських кон'югатів [79, 134, 140-145].

Терапевтична активність ЛЗ напряму залежить від багатьох фармацевтичних факторів, до яких належать фізико-хімічні властивості лікарської речовини, ДР, їх природа та кількість, ЛФ, шлях введення та технологія виробництва [128]. Чисельні дослідження показали, що такі властивості АФІ як поліморфізм, розмір часток, стереоізомерія, оптичні електрофізичні властивості можуть значно впливати на розчинність, змінювати біодоступність та токсичність препаратів [128, 134, 146].

Вибір поліморфної модифікації є одним із шляхів підвищення розчинності та біодоступності малорозчинних діючих речовин. Для німесулід у літературі описано дві поліморфні модифікації: форма I і форма II. Експериментально доведено, що форма II має у 2,5 рази кращу розчинність ніж форма I [135, 145-148].

Ступінь дисперсності лікарських речовин може впливати на швидкість їх розчинення, всмоктування, ступінь прояву активності та токсичності. Тому під час виробництва ліків у кожному конкретному випадку вихідна речовина подрібнюється до такого ступеня, за якого забезпечується оптимальна лікувальна та мінімальна небажана побічна дія [134, 136, 149].

Природа та кількість ДР є одними з найважливіших фармацевтичних факторів, що впливають на активність ЛЗ. Рекомендується детальне вивчення властивостей ДР, взаємодії компонентів препарату та впливу ДР на вивільнення діючої речовини [129, 138, 150, 151].

Біофармацевтичні дослідження доводять значущість ЛФ, що має забезпечувати оптимальні умови вивільнення та подальшого всмоктування діючої речовини. Нові ЛФ спрямовані на забезпечення певного фармакологічного ефекту, з використанням фізіологічних властивостей організму. Тому, дуже популярними є такі форми таблеток як ретард, букальні, сублінгвальні, сендвічі, дуплекс, тощо. Інноваційні ЛФ, такі як мікрокапсули та

нанокапсули, з успіхом застосовують на сучасному етапі розвитку фармакотерапії [137, 152].

Рациональна ЛФ має забезпечувати зручність використання пацієнтом, а також відповідати вимогам з точки зору біодоступності. Так, наприклад, велика кількість пацієнтів має труднощі під час ковтання таблеток, тому надають перевагу розчинним ЛФ, наприклад гранулам для приготування орального розчину або суспензії. Гранули для оральної суспензії з німесулідом характеризуються високою біодоступністю, оскільки розпадаються у воді поза ротовою порожниною, тому діюча речовина швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті [149].

При виробництві таблеток застосовують найрізноманітніші технологічні прийоми та апарати, що можуть впливати на біологічну активність ЛЗ. Так, в одному з досліджень для покращення розчинності німесуліді було застосовано техніку електроспінінгу та сумісного подрібнення. За допомогою електроспінінгу були отримані нановолокна з німесулідом з покращеною розчинністю та швидкістю розчинення. Це відбулося завдяки інкапсуляції погано розчинної діючої речовини у полімерну матрицю, що призвело до потенційного підвищення біодоступності при пероральному або місцевому шляху введення [137]. Для поліпшення біодоступності ТЛФ на основі німесуліді запроваджено новий технологічний підхід із застосуванням методу гарячої екструзії [135].

На стадії фармацевтичної розробки генеричного препарату мають бути представлені порівняльні дослідження з оригінальним ЛЗ, що підтверджують ідентичність або альтернативність якісних та кількісних характеристик АФІ, ДР, ЛФ, еквівалентність специфікацій якості та технологічного процесу. Найбільш ефективним *in vivo* методом оцінки якості генеричних ЛЗ в останні роки вважаються дослідження біоеквівалентності, при яких для оцінки біодоступності використовується крива залежності концентрації діючої речовини від часу [59, 103, 107, 153, 154].

Порівняння профілів розчинення *in vitro* досліджуваного та оригінального ЛЗ є обов'язковим та вирішальним етапом перед дослідженнями

біоеквівалентності *in vivo*. При цьому правильно підібрані умови та проведені дослідження *in vitro* тесту є гарантією подальшого успішного проведення досліджень *in vivo* та доказу еквівалентності двох препаратів [155-157].

Практичний і теоретичний інтерес представляє оцінка еквівалентності *in vitro* для твердих генеричних ЛЗ, що містять малорозчинні діючі речовини II класу БСК. Оскільки всмоктування малорозчинних препаратів обмежується тільки розчиненням, для них є необхідним встановлення *in vitro/in vivo* кореляції (IVIVC) та застосування біорелевантного тесту розчинення *in vitro* [155, 158, 159].

Розробка тесту визначення профілів розчинення представляє найбільше складнощів та потребує проведення *in vitro* досліджень великої кількості експериментальних складів та серій, а оцінка та співставлення одержаних результатів з результатами *in vivo* є контролюючим механізмом для встановлення фармакологічної дії лікарського препарату [140, 159].

Одним з важливих завдань при проведенні цієї роботи є необхідність підбору умов та середовища, що моделюють розчинення важкорозчинної лікарської речовини у шлунково-кишковому тракті людини [108, 109, 133].

Протягом багатьох років фізіологічно адаптовані середовища та буферні розчини використовувалися для дослідження профілей розчинення з метою кращого прогнозування поведінки лікарських речовин *in vivo*. Проте, наразі не існує універсального середовища, яке можна було б використовувати для прогнозування *in vivo* розчинення кожної лікарської речовини. В кожному конкретному випадку середовище має бути підібрано індивідуально [133].

Щоб задовольнити потребу в більш точній *in vitro/in vivo* кореляції, для погано розчинних лікарських речовин, найбільш доцільним вважається застосування біорелевантних середовищ. Дані середовища імітують умови різних відділів шлунково-кишкового тракту, з урахуванням різних станів (натщесерце чи після прийому їжі) [160].

З метою покращення розчинності важкорозчинних чи практично нерозчинних лікарських речовин існує практика додавання ПАР до середовищ

розчинення. ПАР класифікують як аніонні (лаурилсульфат натрію (SLS)), катіонні (цетилтриметиламонію бромід), цвітер-іонні (алкілбетаїн), або неіонні (полісорбат (Tween)). При виборі ПАР важливо враховувати фізико-хімічні характеристики поверхнево-активної речовини, іонну силу середовища та природу буферної системи в залежності від типу досліджуваного препарату [110, 161].

Дослідження профілів розчинення проводяться з використанням різних приладів, серед яких є традиційні – прилади USP 1 (прилад з кошиком) та USP 2 (прилад з лопаттю), що найбільш часто використовують для розчинення традиційних ЛФ – таблеток та капсул. Для більш специфічних ЛФ використовуються такі мало розповсюджені прилади як, USP 3 (прилад з поступово зворотними рухами) та USP 4 (прилад з проточною коміркою). Найбільший інтерес представляє прилад USP 4, який дає змогу розробити біорелевантний метод, як для звичайних так і для специфічних ЛФ. Даний прилад найбільш точно імітує поведінку препарату в шлунково-кишковому тракті людини [162-164].

1.4 Характеристика методів отримання таблетованих лікарських препаратів

При створенні ЛЗ із пролонгованим вивільненням основною метою є забезпечення рівномірного вивільнення діючої речовини для підтримки певної концентрації в системі протягом тривалого періоду часу.

Одним із поширених підходів пролонгації є використання матричних систем. Технології матричних таблеток передбачають пряме пресування суміші АФІ, ДР та полімеру, який сповільнює швидкість розчинення. В інших випадках, використовується гранулювання АФІ з полімерами. До складу матричних таблеток можуть входити гідрофільні або гідрофобні полімери, або ліпідні наповнювачі [22, 87, 165-168].

Пряме пресування є найменш складним підходом виробництва матричних таблеток із пролонгованим вивільненням. Його основні переваги це скорочення

часу виробництва та мінімізація кількості операцій, відповідно низька вартість процесу [169]. Пряме пресування дає змогу отримати таблетки з вологотермолабільних і несумісних речовин, які складаються з ізодіаметричних часток приблизно однакового фракційного складу та не містять великої кількості дрібних фракцій. Поява в останні роки нових видів ДР суттєво розширює можливості методу прямого пресування таблеток. Різні модифікації мікрокристалічної целюлози (МКЦ), гранульовані неорганічні солі, комбінації цукрів та інші дозволяють суттєво змінити фармако-технологічні показники порошкових мас і готових таблеток. Використання сорбентів (неусіліну та інш.) дозволяють отримувати таблетки із рослинних екстрактів з високим індексом вологопоглинання [170].

Найбільш часто в промислових умовах при створенні таблеток використовують метод вологої грануляції. Сьогодні відомо близько 10 методів здійснення грануляційних процесів при створенні таблеток. Перед експериментатором постає завдання, який раціональний метод грануляції вибрати: пневматичної сухої грануляції, грануляції заморожуванням, технології пінного зв'язування, технології гранулювання розплавом, грануляції паром, вологого активованого сухого гранулювання, гранулювання термічною адгезією тощо [170, 171-174].

Методом вологої грануляції були отримані матричні плаваючі таблетки з німесулідом, з метою покращення біодоступності діючої речовини. При цьому використовувалось ряд полімерів, таких як гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) К4М, ГПМЦ К15М і Carbapol 934Р, у різних співвідношеннях з діючою речовиною. В результаті досліджень було виявлено залежність вивільнення діючої речовини від концентрації та природи полімеру [57].

Розроблено композицію таблеток, що містять бінарну систему німесулідом з бета-циклодекстрином. Встановлено, що розроблена композиція, отримана прямим пресуванням, забезпечувала кращі показники розчинення [69].

Останнім часом велику увагу привертає метод структурного гранулювання. Він дозволяє поєднувати операції змішування, грануляції, сушки та опудрювання в установці псевдозрідженого шару, тому структурна грануляція

все частіше застосовується в сучасній фармацевтичній промисловості. Процес полягає в змішуванні порошкоподібних інгредієнтів у зрідженому шарі повітря з подальшим їх зволоженням зв'язуючою рідиною. Якість гранул та їх фракційний склад залежать від багатьох факторів, які визначають хід процесу грануляції. Основним із них є швидкість подачі повітря, склад і швидкість подачі зв'язуючої рідини, а також температура в шарі [170].

Для виготовлення матричних систем також широко застосовується метод грануляції розплавом. Перевага цього методу порівняно зі звичайним гранулюванням полягає в тому, що не використовуються розчинники, в зв'язку з чим відсутній етап сушки. Тому такий процес займає менше часу та більш економічний, ніж вологе гранулювання [175-177].

Так методом безперервної грануляції розплавом, за допомогою двошнекового екструдера, були розроблені таблетки пролонгованої дії з аскорбіною кислотою. В дослідженні показано значний вплив концентрації ліпиду Precirol ATO 5 (матрикоутворювача) і температури грануляції на властивості отриманих гранул та кінетику розчинення таблеток. При зниженні концентрації Precirol ATO 5, вивільнення діючої речовини підвищувалось [176].

Метод гарячої екструзії – це інноваційний підхід, який застосовується при виробництві систем доставки ліків різних ЛФ, включаючи таблетки. Метод передбачає покриття частинок АФІ шаром ліпідного наповнювача та зазвичай використовується для систем доставки погано розчинних у воді речовин II класу БСК та сприяє покращенню розчинності та терапевтичної ефективності. Можливість утворення твердих дисперсій, що забезпечують кращу біодоступність, робить даний метод однією з найкращих альтернатив традиційним методам виготовлення матричних таблеток [166, 177, 178].

Проведені дослідження зі створення матричних таблеток з контрольованим вивільненням ацеклофенаку за допомогою техніки твердої дисперсії для покращення розчинності. Матричні таблетки з гранул твердої дисперсії виготовляли методом прямого пресування з використанням гідрофільних полімерів, таких як ГПМЦ і Carborol 934 (CP). Було встановлено,

що композиція, що містить 25 % ГПМЦ має повне вивільнення діючої речовини протягом 24 годин. Для досягнення повного вивільнення твердої дисперсії ацеклофенаку готували з використанням маніту та дикальцію фосфату. Таким чином, було з'ясовано, що метод твердої дисперсії є перспективним при застосуванні для погано розчинної діючої речовини [179].

З метою мінімізації подразнюючої дії німесулідру на шлунково-кишковий тракт, було розроблено плаваючі мікрокапсули німесулідру з уповільненим вивільненням. Мікрочастки були отримані за допомогою техніки коацервації (без додавання розчинника). Як полімер використовували ГПМЦ в різних концентраціях або етилцелюлозу (ЕЦ) [142, 180].

Крім матричних систем, використовують інші стратегії розробки ЛЗ із пролонгованим вивільненням, наприклад, використання композицій з осмотичним насосом. Такі таблетки мають ядро, що містить АФІ, яке оточене напівпроникною мембраною з кількома отворами. Оскільки композиція поглинає воду та набухає, лікарська речовина повільно витісняється з отвору під дією осмотичного тиску [166].

Ефективним, а також доступним підходом до розробки ЛФ із пролонгованим вивільненням є використання технологій покриття. Завдяки ретельному вибору композицій (або систем) для покриття можна контролювати швидкість розчинення діючої речовини, сприяючи негайному, подовженому або відстроченому вивільненню залежно від вимог ЛЗ [166].

1.5 Допоміжні речовини, які використовуються для пролонгації

Відповідно до даних міжнародних прогнозів, у найближче десятиріччя передбачається збільшення кількості розробок пероральних таблеток з пролонгованим вивільненням, та відповідно, розвиток ринку та збільшення кількості ДР, що використовуються для пролонгації [97].

При виробництві таблетованих лікарських препаратів, залежно від фізичних та технологічних властивостей лікарської речовини та її дози в складі

таблеток, використовують різні групи ДР: пролонгатори, наповнювачі, розпушувачі, ковзні, змащувальні тощо. Фармацевтичною технологією набутий значний досвід щодо встановлення залежності фармако-терапевтичного ефекту ЛЗ від властивостей ДР [181].

Для отримання матричних таблеток використовуються полімери різних типів, залежно від фізико-хімічних властивостей діючих речовин. Розрізняють полімери для гідрофільних та гідрофобних матричних систем [87, 165].

Для створення композицій із пролонгованим вивільненням найбільш популярними є гідрофільні полімери. Для них характерно набухання у водному середовищі та утворення на поверхні матриці шару гелю. До найрозповсюдженіших гідрофільних полімерів належить ГПМЦ, гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), гідроксиетилцелюлоза (ГЕЦ), ксантанова камедь, альгінат натрію, полі(етиленоксид), карбопол 940, сополімери акрилової кислоти [87, 165, 169, 171-173, 179].

Для гідрофобних матричних систем характерно те, що швидкість вивільнення діючої речовини з матриці регулюється нерозчинними компонентами, до яких належать воски, гліцериди, жирні кислоти і полімерні матеріали, такі як ЕЦ, метилцелюлоза (МЦ) і сополімери акрилату [87, 171, 172, 175]. Для отримання таблеток пролонгованої дії з німесулідом використовують ДР з груп пролонгаторів, наповнювачів, зв'язуючих, ковзних та змащувальних речовин [95, 96].

Для отримання таблеток з модифікованим вивільненням, таблеток пролонгованої дії, плаваючих таблеток, плаваючих мікросфер та мікрочасток пролонгованої дії з німесулідом, використовуються пролонгатори. Дана група представлена наступними речовинами: ГПМЦ К4М, ГПМЦ 40-60, ГПМЦ К15, карбопол 934 Р, ЕЦ, еудрагіт (Eudragit RS100, Eudragit RL100) [56, 57, 95, 96, 142, 180, 181].

Як наповнювачі у складі таблеток використовуються МКЦ або лактоза [56, 57]. Серед зв'язуючих речовин використовується полівінілпіролідон (ПВП) (PVP K30). До складу таблеток німесулідом пролонгованої дії як змащувальна

речовина входить магнію стеарат [57, 95]. Ковзні речовини представлені найпоширенішим представником цієї групи – тальком [57].

Вплив ступеня в'язкості різних типів ГПМЦ на швидкість вивільнення діючої речовини з гідрофільної матриці досліджено при розробці таблеток пролонгованого вивільнення з верапамілом. Збільшення в'язкості ГПМЦ призводило до зниження швидкості вивільнення діючої речовини з ЛЗ [168].

Таким чином, для отримання таблеток пролонгованої дії з німесулідом необхідно експериментально вивчати вплив вищевказаних ДР з груп пролонгаторів, наповнювачів, зв'язуючих, ковзних та змащувальних речовин.

Висновки до розділу 1

1. Розглянуто особливості та сфери застосування німесулід у сучасній медичній практиці, як одного з найпопулярніших НПЗП, що має унікальні знеболюючі, жарознижувальні, протизапальні та хондропротекторні властивості. Препарати з німесулідом протягом більш ніж 35 років широко використовуються для лікування гострого больового синдрому різного походження, в тому числі остеоартритів (ревматоїдного артриту), первинної дисменореї. За цей час проведена велика кількість досліджень щодо його профілю безпеки та доведено, що німесулід в 90,5 % добре або дуже добре переноситься пацієнтами. Отримані нові надійні дані та клінічний досвід застосування німесулід підтвердили його високу ефективність та безпеку при дотриманні показань до застосування та рекомендованих дозувань.

2. Узагальнено сучасні аспекти та основні тенденції розробки твердих ЛЗ, в тому числі таблеток пролонгованої дії. Встановлено, що сучасна фармацевтична розробка, в межах промислового виробництва, базується на проведенні ґрунтовних технологічних та аналітичних досліджень.

3. Визначена важливість біофармацевтичних аспектів в процесі фармацевтичної розробки нових ЛЗ. Для малорозчинних діючих речовин, що належать до II класу БСК, проведений аналіз літературних джерел щодо способів підвищення розчинності та біодоступності.

4. Розглянуто технології матричних таблеток пролонгованої дії. З'ясовано, що найбільш часто в промислових умовах використовують метод вологої грануляції. З літературних джерел встановлено, що існує близько 10 методів вологої грануляції та вибір конкретного методу залежить від властивостей діючої речовини.

5. Проведено літературний пошук допоміжних речовин, які використовуються для пролонгації. В процесі розробки таблеток пролонгованої дії необхідно експериментально вивчати ДР з груп пролонгаторів, наповнювачів, зв'язуючих, ковзних та змащувальних речовин. Визначено, що найбільш популярними ДР для композицій із пролонгованим вивільненням є гідрофільні полімери.

Результати досліджень даного розділу опубліковано в наукових працях автора [74, 77, 99, 170].

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження з розробки оптимальних складів та технології твердих лікарських засобів

Дизайн дослідження з розробки оптимальних за складом та технологією ЛЗ включає: теоретичний етап, етап розробки складу та технології ЛЗ, розробка методів контролю якості, дослідження стабільності, біофармацевтичні дослідження.

На теоретичному етапі, з метою обґрунтування доцільності розробки, проводиться опрацювання спеціалізованих літературних джерел, патентних даних, вивчаються властивості об'єктів дослідження, визначаються задачі та цілі, основні методи дослідження. Для генериків проводиться вибір РП. Кінцевим результатом даного етапу проведеної дисертаційної роботи було встановлення цільового профілю препаратів з німесулідом у вигляді двох ЛФ – таблеток пролонгованої дії та генеричного ЛЗ у формі саше – гранул для оральної суспензії.

На етапі розробки складу та технології ЛЗ проводиться підбір якісного та кількісного складу допоміжних речовин, досліджується вплив ДР на фармако-технологічні показники якості ГЛЗ. В процесі розробки генеричного препарату, даний етап включає проведення досліджень порівняння профілів вивільнення розробленого препарату з референтним, з метою встановлення відповідності складу. Особливістю розробки складу таблеток пролонгованої дії було необхідність прогнозування часу вивільнення АФІ, що досягалося за допомогою досліджень профілів розчинення у спеціально підібраному для цього середовищі.

При встановленні параметрів технологічного процесу визначаються всі критичні параметри процесу, інтервал допустимих значень процесу, що гарантує в подальшому його відтворюваність та забезпечує отримання кінцевого ЛЗ з заданою якістю.

Контроль напівпродуктів та ГЛЗ проводиться на всіх етапах промислового виробництва. На основі встановлених показників специфікації розробляються методи контролю на АФІ, ДР та ГЛЗ.

Етап дослідження стабільності завершується встановленням терміну та умов зберігання препарату. В результаті отримуємо стабільний продукт, що відповідає встановленим показникам якості.

Важливим етапом розробки генеричних препаратів є проведення біофармацевтичних досліджень та підтвердження біоеквівалентності у порівнянні з оригінальним препаратом. Завершальним етапом розробки є реєстрація та вихід препарату на ринок.

Узагальнена блок-схема проведених дисертаційних досліджень з розробки ТЛФ наведена на рисунку 2.1.

2.2 Характеристика німесулід

Під час розробки складу та технології ЛЗ було використано АФІ німесулід (монографія Європейської Фармакопеї (ЄФ)) [117].

Хімічна міжнародна назва – N-(4-нітро-2-феноксифеніл)метансульфонамід. CAS № 51803-78-2. Молекулярна формула: $C_{13}H_{12}N_2O_5S$. Молекулярна маса: 308,3. Структурна формула німесулід наведена на рисунку 2.2.

Німесулід – кристалічний порошок жовтуватого кольору. Легко розчинний в ацетоні, мало розчинний в етанолі, практично нерозчинний у воді. Характеризується ліпофільністю $\log P = 2,6$. Показник константи кислотності $pK_a = 8,49$. Порошок є термостабільним (температура плавлення близько 149 °С, температура розкладання 250 °С) та негіроскопічним (втрата в масі при висушуванні не більше 0,5 %), що дозволяє в процесі виробництва ГЛЗ використовувати загальноприйнятні стадії технологічного процесу. Німесулід відноситься до II класу згідно БСК – має низьку розчинність і високий ступінь проникнення.

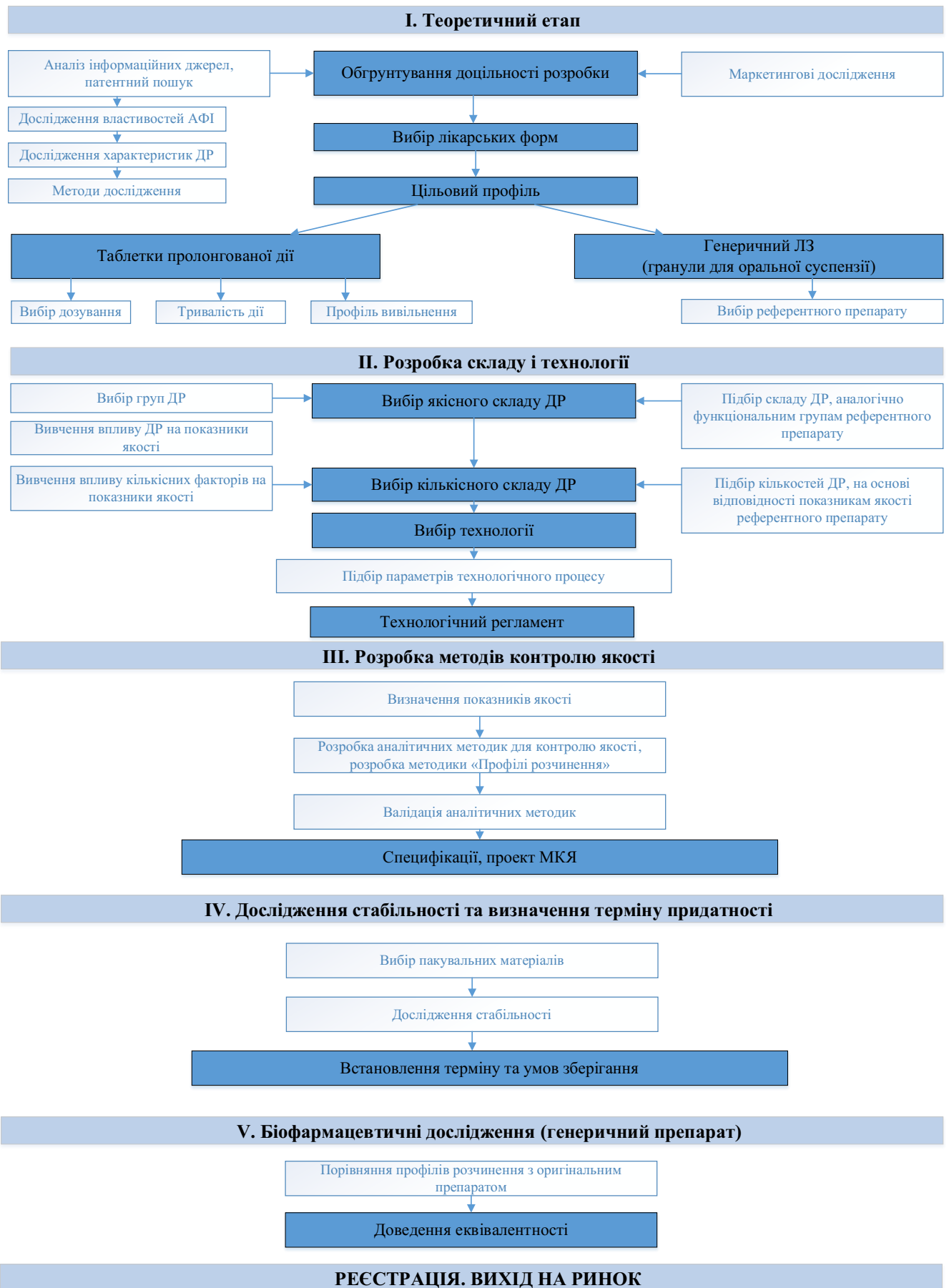


Рисунок 2.1 – Блок-схема досліджень з розробки ТЛФ на основі німесуліді

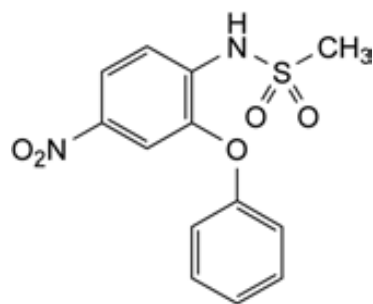


Рисунок 2.2 – Структурна формула німесулідру

Для німесулідру характерна наявність двох поліморфних модифікацій у вигляді форми I та форми II, які отримані у різних умовах кристалізації. Ідентифікація поліморфних форм проводиться за формою часток методом оптичної мікроскопії. Кристалічний порошок німесулідру форми I має клиноподібну форму, а форма II німесулідру має голчасту форму з однаковою шириною і товщиною. Температура плавлення німесулідру форми I становить 147 °С, а форми II – 145 °С [135].

В ході експериментальних досліджень використовували АФІ таких виробників:

1. «Unimark Remedies Ltd», Індія.
2. «Aarti Drugs Limited», Індія.
3. «Vital Health Care Pvt.Ltd», Індія.
4. «Mangalam Drugs and Organics Ltd», Індія.

Діючі речовини відповідають сертифікату якості фірм-виробників та вимогам ЄФ.

При розробці ТЛФ критичними параметрами є фармако-технологічні властивості та фракційний склад АФІ. Розмір часток впливає на розподіл лікарської речовини в масі, вибір технології отримання ЛЗ та спосіб введення АФІ до напівпродукту. Багато ключових характеристик готового продукту, таких як розчинення, всмоктування та однорідність суміші залежать від розподілу часток за розміром.

Дослідження розміру часток німесулідру проводили методом лазерної дифракції згідно з вимогами Державної Фармакопеї України (ДФУ), п. 2.9.31

[118]. За результатами досліджень гранулометричного складу АФІ можна розділити на немікронізовані (виробників «Unimark Remedies Ltd», Індія, «Mangalam Drugs and Organics Ltd», Індія та «Aarti Drugs Limited», Індія) та мікронізовані («Mangalam Drugs and Organics Ltd», Індія, «Vital Health Care Pvt.Ltd», Індія та «Aarti Drugs Limited», Індія).

Результати дослідження розміру часток немікронізованого порошку німесулідю наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Розмір часток немікронізованого порошку німесулідю

Об'єм часток, %	Розмір часток, мкм				
	«Unimark Remedies Ltd», Індія	«Mangalam Drugs and Organics Ltd.», Індія	«Aarti Drugs Limited», Індія		
Серія	NMM-2A-143003	NMS-1A-173001	NMS/17030130	NMS/17030131	NMS/17030132
D(10)	4,99	5,75	5,18	5,24	5,27
D(50)	21,2	26,8	22,8	22,8	23,3
D(90)	56,0	91,2	76,9	76,2	79,5

Отримані результати розміру часток АФІ досліджуваних виробників показали, що вони близькі за значеннями, середній розмір часток не більше 27 мкм. АФІ 2-х виробників «Mangalam Drugs and Organics Ltd.», Індія та «Aarti Drugs Limited», Індія в подальшому були обрані для виробництва таблеток німесулідю пролонгованої дії.

Результати вимірювання розміру часток мікронізованого порошку німесулідю наведено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Розмір часток мікронізованого порошку німесулідю

Об'єм часток, %	Розмір часток, мкм		
	«Mangalam Drugs and Organics Ltd», Індія	«Vital Health Care Pvt.Ltd», Індія	«Aarti Drugs Limited», Індія
Серія	NMS 117-163001	NMS816012	NMS15110831
D(10)	2,62	3,04	1,28
D(50)	5,93	7,56	4,22
D(90)	11,9	16,9	10,8

Мікронізований німесулід з середнім розміром часток до 6 мкм від виробників «Mangalam Drugs and Organics Ltd», Індія та «Aarti Drugs Limited», Індія знаходиться в однакових діапазонах розміру кожної фракції. АФІ даних виробників використовували при експериментальних дослідженнях для розробки препарату у формі гранул для оральної суспензії.

Методом оптичної мікроскопії, при збільшенні за допомогою мікроскопу "MOTIC®" фірми "Fisher Bioblock Scientific" було одержано мікроскопію німесулідів (рис. 2.3–2.5).

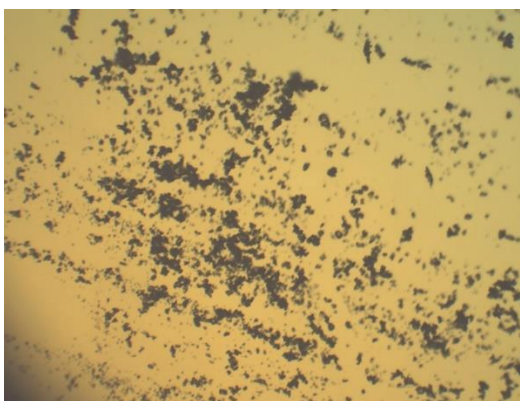
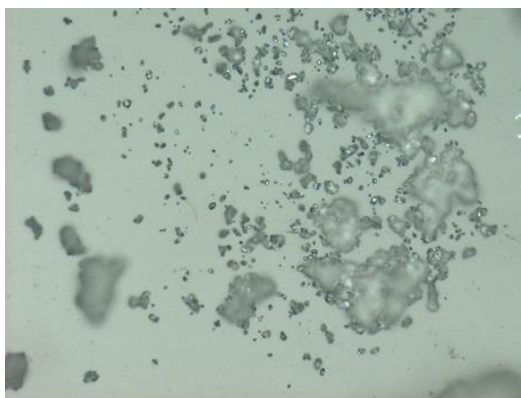
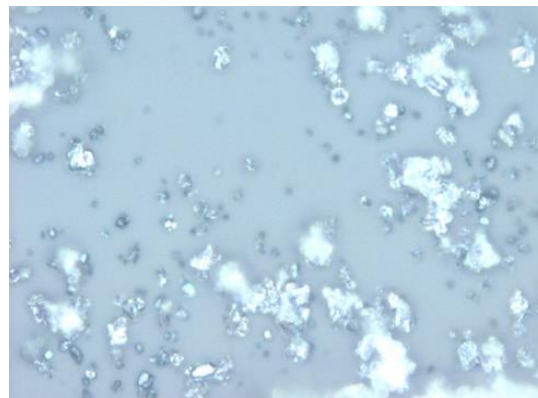


Рисунок 2.3 – Мікроскопія немікронізованого АФІ німесулідів (збільшення в 10 разів), виробник «Mangalam Drugs and Organics Ltd», Індія



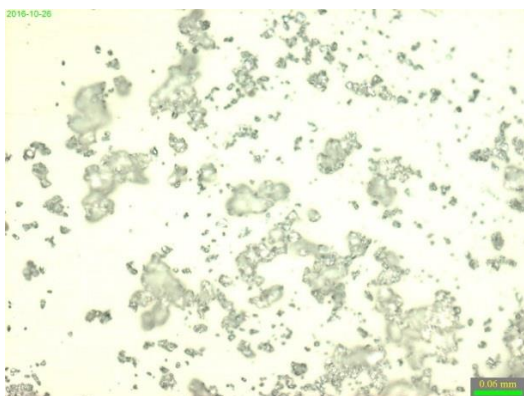
Збільшення в 20 разів



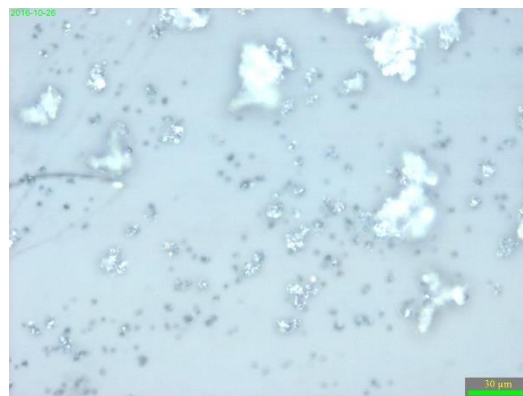
Збільшення в 50 разів

Рисунок 2.4 – Мікроскопія мікронізованого АФІ німесулідів, виробник «Aarti Drugs Limited», Індія

Мікрофотографії німесулідів підтверджують кристалічну природу та подібність за морфологією АФІ двох виробників. За формою частки порошоків клиноподібні, тому проведені експерименти підтверджують I поліморфну форму для обох досліджуваних виробників.



Збільшення в 20 разів



Збільшення в 50 разів

Рисунок 2.5 – Мікроскопія мікронізованого АФІ німесуліді, виробник
«Mangalam Drugs and Organics Ltd», Індія

Для розробки складу та технології ТЛФ вивчали фармако-технологічні властивості порошку німесуліді. Результати дослідження представлено у таблицях 2.3–2.4.

Таблиця 2.3 – Фармако-технологічні властивості немікронізованого німесуліді

Насипна густина, г/мл				
Серія	Mangalam Drugs and Organics Ltd., Індія	Aarti Drugs Limited, Індія		
	NMS-1A-173014	NMS/17030130	NMS/17030131	NMS/17030132
0 ударів	0,39	0,47	0,49	0,43
10 ударів	0,45	0,52	0,51	0,48
500 ударів	0,60	0,62	0,63	0,63
1250 ударів	0,61	0,63	0,65	0,66

Таблиця 2.4 – Фармако-технологічні властивості мікронізованого німесуліді

Назва показника	«Mangalam Drugs and Organics Ltd», Індія	«Aarti Drugs Limited», Індія
Насипна густина, г/мл	0,37	0,26
Густина після усадки, г/мл	0,47	0,35

Порошки характеризуються поганою сипучістю, тому текучість та кут природного укосі не визначали.

Аналіз отриманих результатів показав, що діюча речовина не відповідає вимогам для прямого пресування. Тому, розробку препаратів проведено з використанням методу вологої грануляції. При цьому використовували ДР, які надають масі необхідних технологічних властивостей, забезпечують точність дозування та забезпечують біологічну доступність лікарської речовини.

2.3 Характеристика допоміжних речовин, які використовувалися в процесі створення оптимальних складів твердих лікарських форм з німесулідом

При розробці оптимальних складів препаратів з німесулідом застосовували загальноприйняті ДР, що є дозволеними до медичного застосування та відповідають вимогам нормативної документації виробника та ЄФ.

Для препарату у формі таблеток пролонгованої дії було досліджено 27 ДР. Серед них детально вивчали дію різних типів пролонгаторів (9 речовин), від яких насамперед залежить вивільнення діючої речовини з таблетки протягом 24 годин. Також було досліджено 9 зволожувачів (гіпромелоза Е5, гіпромелоза Е15, ГПМЦ L-НРС LH-11, ГПЦ марки Klucel EF Pharm, ГПЦ марки SL-Fine Powder, гума арабіки, карбопол 21, натрію карбоксиметилцелюлоза (КМЦ) марки 7MF, крохмаль картопляний), 3 наповнювачі (МКЦ 101, лактоза моногідрат 200, кальцію гідрофосфат), 3 ковзні речовини (аеросил, тальк, неусілін US 2) та 3 змащувальні речовини (магнію стеарат, кальцію стеарат, натрію стеарилфумарат).

Для препарату у формі гранул для оральної суспензії (саше) в процесі досліджень використовували різні типи наповнювачів, солюбілізаторів, ковзних речовин. Особливої уваги для даної ЛФ заслуговує вибір коригентів смаку та органолептичних властивостей, тому були апробовані різні типи ароматизаторів та підсолоджувачів.

Перелік ДР, що використовувалися для експериментальних досліджень, та їх функціональне призначення наведено в таблиці В.1 додатку В.

2.4 Методи дослідження при розробці лікарських форм з німесулідом

В експериментальних роботах з розробки ЛФ з німесулідом було використано: маркетингові методи, математичні методи планування експерименту, фармако-технологічні методи, фізичні та фізико-хімічні методи.

2.4.1 Маркетингові методи дослідження

Аналіз ринку ЛЗ на основі німесуліду проводили за допомогою маркетингових методів: збір та систематизація інформації (групування, порівняння), аналіз інформації (узагальнення, розрахунок показників, графічний аналіз). Для аналізу продажів ЛЗ у формі гранул для оральної суспензії з німесулідом було використано дані аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer» компанії Proxima Research International.

2.4.2 Математичне планування експерименту

При виконанні дисертаційної роботи використовували математично-статистичні методи планування експерименту [81]. Для вибору якісного складу пролонгованих таблеток німесуліду використовували п'ятифакторний план на основі латинського кубу другого порядку. За допомогою дисперсійного аналізу було встановлено вплив ДР на основні фармако-технологічні показники таблеток. Отримані ряди переваг, які в більшості випадків мали в якості «лідерів» різні ДР. Для вибору кращих ДР використовували функцію бажаності.

Вивчення впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості маси для таблетування, а також на основні показники якості таблеток, проводили з використанням методу випадкового балансу. Визначення значущих факторів і вплив їхніх рівнів, на фармако-технологічні властивості маси для таблетування та основні показники якості таблеток проводили за допомогою діаграм розсіювання. Значущість виділених ефектів перевіряли за допомогою критерію Стюдента.

Для обробки результатів досліджень використовували стандартне програмне забезпечення Microsoft Excel.

2.4.3 Фармако-технологічні методи дослідження

Методи, що використовувались в процесі розробки, для визначення фармако-технологічних показників АФІ, напівпродуктів та ГЛЗ відповідають вимогам загальних статей ДФУ або ЄФ [117, 118].

Для визначення розміру та форми часток порошку німесулідум використовували метод лазерної дифракції та мікроскопію.

Визначення розміру часток *методом лазерної дифракції* проводили відповідно до вимог ДФУ, п. 2.9.31 [118] за допомогою лазерного дифракційного аналізатора Mastersizer 3000 фірми Malvern, Великобританія. Використовували кювету для сухого диспергування та модуль Aero S. Для випробовування встановлювали певні параметри приладу, такі як індекс рефракції зразка, абсорбція зразка, час вимірювання фонового сигналу, час вимірювання зразка, тиск повітря та ін. Досліджуваний зразок завантажували у бункер приладу, включали подачу повітря та проводили вимірювання фонового сигналу. Вмикали подачу зразку, вимірювання розпочинали при досягненні значення затінення 2-8 %. Використовували середнє значення трьох вимірів.

Методом мікроскопії відповідно до ДФУ, п. 2.9.37 [118] визначали розмір та форму часток АФІ, з використанням мікроскопу "МОТІС®" фірми "Fisher Bioblock Scientific". Необхідну кількість АФІ наносили на предметне скло та переглядали площу, відповідну 100 мкг речовини.

В процесі розробки ТЛФ з німесулідом для аналізу порошкових мас (напівпродуктів) використовували наступні технологічні методи:

Втрата в масі при висушуванні (ДФУ, ЄФ, п. 2.2.32) [117, 118]. Для визначення, вмісту вологи використовували вологомір фірми Mettler Toledo НВ 43. Для дослідження використовували 0,5 – 2,0 г речовини, яку поміщали у попередньо відтаровану плоску чашу та висушували при температурі 100 °С – 105 °С до постійної маси. Результати отримували у вагових відсотках.

Насипну густину, густину після усадки, текучість маси та кут природного укосу визначали згідно з методикою ДФУ, п. 2.9.34, 2.9.36 [118].

Для аналізу ГЛЗ (таблеток, гранул для приготування суспензії, а також приготованої з гранул суспензії) використовували наступні фармако-технологічні методи:

Стійкість таблеток до роздавлювання – випробування таблеток на стійкість до роздавлювання проводили згідно вимог ДФУ, п. 2.9.8 [118] на приладі моделі ТВН 450, фірми «Erweka», Німеччина.

Стиранисть таблеток визначали на приладі для визначення стійкості до стирання таблеток барабанного типу з однією лопаттю TAR 200, фірми «Erweka», Німеччина. Таблетки витримують випробування, якщо на їх поверхні відсутні сколи або тріщини, а втрата в масі не перевищує 1,0 % [118].

Однорідність маси та однорідність дозованих одиниць для таблеток та саше визначали у відповідності з ДФУ, п. 2.9.5 та 2.9.40 [118].

Зовнішній вигляд таблеток визначали візуально при денному освітленні, розглядаючи їх на білому фоні. Оцінювали якість поверхні таблеток, звертали увагу на цілісність, гладкість і блискучість поверхні, рівність країв, блискучість і стан кромки.

Органолептичні характеристики приготованої суспензії (препарату у саше) визначали органолептичними методами. При цьому, за 5-ти бальною шкалою оцінювались колір, запах та смак отриманої суспензії, а також ступінь утворення осаду.

Для оцінки часу седиментації приготованої суспензії користувались таким методом: перемішували вміст одного пакету в 100 мл води очищеної. Кінцеву точку визначали в момент, коли візуально відсутні гранули чи агломерати.

Розчинення таблеток та гранул проводили за фармакопейною методикою ДФУ, п. 2.9.3 [118]. Для таблеток використовували прилад з кошиком, 100 об/хв. В якості середовища розчинення обрано фосфатний буферний розчин рН 7,4 з додаванням 0,5 % твіну 80, об'єм середовища – 900 мл. Розчинення гранул проводили використовуючи прилад з лопаттю, при 50 об/хв, в 900 мл середовища – фосфатний буферний розчин рН 6,8 з додаванням 1 % твіну 80 та фосфатний буферний розчин рН 7,4 з додаванням 0,5 % твіну 80.

2.4.4 Фізичні, фізико-хімічні методи дослідження

Для ідентифікації та кількісного визначення німесулід у таблетках пролонгованого вивільнення використовували метод адсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях (ДФУ, ЄФ, п. 2.2.25) [117, 118]. Німесулід має інтенсивно виражений максимум поглинання за довжини хвилі 297 нм. Для встановлення вмісту німесулід вимірювали поглинання випробовуваного розчину та розчину порівняння за довжини хвилі 297 нм відносно компенсаційного розчину.

Ідентифікацію діючої речовини в гранулах запропоновано проводити за допомогою 2-х методів: адсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях (ДФУ, п. 2.2.25) та методом ВЕРХ (ДФУ, п. 2.2.29) [118]. Ідентифікація методом ВЕРХ виконується одночасно з кількісним визначенням АФІ – на хроматограмі випробовуваного розчину, одержаній при кількісному визначенні, час утримування основного піку, має співпадати з часом утримування піка німесулід на хроматограмі розчину порівняння, з точністю $\pm 2\%$.

Методом ВЕРХ в гранулах визначали кількісний вміст АФІ, а також вміст супровідних домішок (ДФУ, ЄФ, п. 2.2.29) [117, 118]. Хроматографування проводили на рідинному хроматографі Agilent 1260, фірми «Agilent Technologies», США, зі спектрофотометричним детектором. Була використана хроматографічна колонка XTerra RP-18, розміром 150 мм x 3,9 мм, з розміром часток 5 мкм. Рухома фаза – суміш ацетонітрилу та 1,15 г/л розчину амонію дигідрофосфату (рН 7,0) у співвідношенні 35 – 65 (визначення супровідних домішок) та 50 – 50 (кількісне визначення). Детектування проводила за довжини хвилі 230 нм, швидкість потоку становила 1,3 мл/хв. Хроматографували по 20 мкл випробовуваних розчинів та розчинів порівняння.

Висновки до розділу 2

1. Визначено основні етапи проведення досліджень з розробки ТЛФ, що включають теоретичні дослідження, розробку складу та технології ГЛЗ, розробку МКЯ, дослідження стабільності, масштабування процесу,

біофармацевтичні дослідження. Запропоновано алгоритм досліджень з розробки ТЛФ на основі німесулід.

2. Представлено основні фізико-хімічні характеристики АФІ німесулід. Встановлено, що критичними параметрами для виготовлення ЛФ з німесулідом є фармако-технологічні властивості та фракційний склад АФІ.

3. Описано ДР, що використовувались при дослідженнях. Визначено основні групи ДР, що було застосовано при розробці таблеток пролонгованого вивільнення та гранул для оральної суспензії з німесулідом.

4. Запропоновано сучасні методи проведення досліджень, а саме, маркетингові методи, математичне планування експерименту, фармако-технологічні та фізико-хімічні методи.

Результати досліджень даного розділу опубліковано в наукових працях автора [75, 82, 181].

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НА ОСНОВІ НІМЕСУЛІДУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ПРЕПАРАТІВ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ

3.1 Аналіз ринку лікарських засобів на основі німесулід

Відповідно до АТС-класифікації ЛЗ, німесулід відносяться до групи M01A X17 Нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати. Інші нестероїдні протизапальні препарати [182]. На території України зареєстровано 32 ЛЗ на основі німесулід [28].

На вітчизняному ринку домінують монопрепарати із німесулідом, частка яких складає 87,5 %. Комбінують німесулід з наступними речовинами: тизанідином (Німід[®] Форте), дицикловерину гідрохлоридом (Сіган); наявний комбінований препарат, що поєднує німесулід з амікацином, бензалконію хлоридом та лідокаїну гідрохлоридом (Інфларакс).

За формою виготовлення найдоступнішими є ТЛФ. Домінуючі позиції займають таблетки (55 %) та гранули для приготування оральної суспензії (26 %). На ринку України відсутні препарати німесулід в формі таблеток з пролонгованим вивільненням. Найменш поширеними серед запропонованих ЛФ є гелі, які представлені трьома ЛЗ: Німід[®], Німедар та Ремісид. У формі мазі зареєстровано 1 препарат – Інфларакс. Слід зауважити, що зареєстровано 5 субстанцій (порошків) німесулід виробників Aarti Drugs Limited, Індія, Mangalam Drugs and Organics Ltd., Індія та Vital Laboratories Pvt.Ltd., Індія. Співвідношення зареєстрованих ЛФ з німесулідом показано на рисунку 3.1.

Встановлено, що всі ТЛФ (таблетки і гранули) містять по 100 мг німесулід, а м'язі (гелі та мазі) – по 10 мг АФІ.

На вітчизняному ринку домінують препарати німесулід іноземного виробництва, їх частка становить 59,38 %. Серед країн-виробників ЛЗ на основі німесулід лідируючу позицію займає Індія, її частка складає 50 %. Серед них

найбільш популярними є Найз® , таблетки по 100 мг виробництва Dr. Reddy's Laboratories Ltd.; Німесин®, таблетки по 100 мг, Organosyn Life Sciences; Німід®, гель по 10 мг/г, гранули та таблетки по 100 мг, виробництва Kusum Healthcare Pvt Ltd.

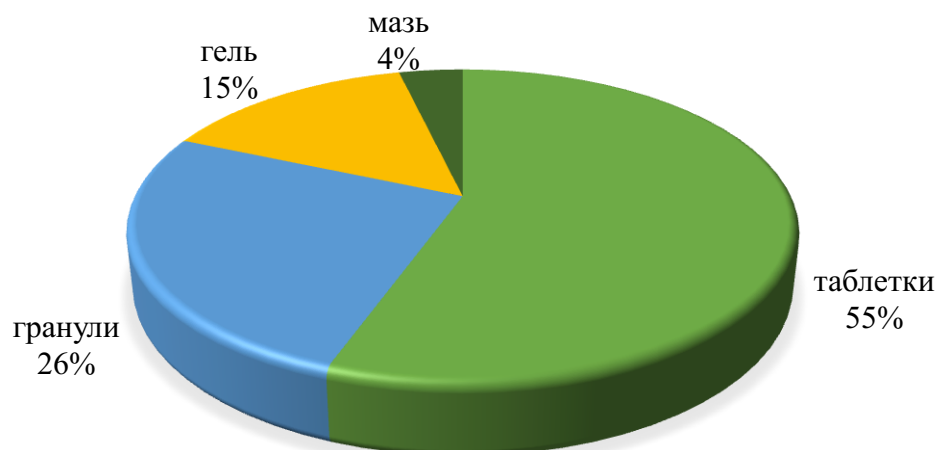


Рисунок 3.1 – Діаграма розподілу ЛЗ на основі німесуліді за ЛФ

Вітчизняні виробники випускають лише 13 препаратів з німесулідом (Німедар, гель по 10 мг/г, гранули та таблетки по 100 мг, виробництва ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця"; Німелган, гранули та таблетки по 100 мг, ТОВ "Астрафарм", Ремесулід®, таблетки по 100 мг, АТ «Фармак» та інші), що становить 40,63 %. Також на вітчизняному ринку присутні препарати з Італії, Іспанії та Кіпру, частка яких займає по 3,12 % (Аффіда Форт-Німесулід, гранули по 100 мг, Fine Foods and Pharmaceuticals Н.Т.М. SPA, Італія; Німесил®, гранули по 100 мг, Laboratorios Menarini S.A., Іспанія та Апоніл, таблетки по 100 мг, Medochemie LTD).

Проведені дослідження свідчать, що в Україні протягом 2019-2022 р.р. лідирують продажі гранул для оральної суспензії з німесулідом (77,98 %), частка продажів таблеток становить 14,09 %, тоді як частка ринку продажів гелів незначна та становить 7,92 %. Протягом останніх років спостерігається тенденція до зростання обсягів продажів гранул для оральної суспензії.

Результати проведеного аналізу представлені на рисунку 3.2 (дані отримані за допомогою програмного забезпечення «PharmXplorer»).

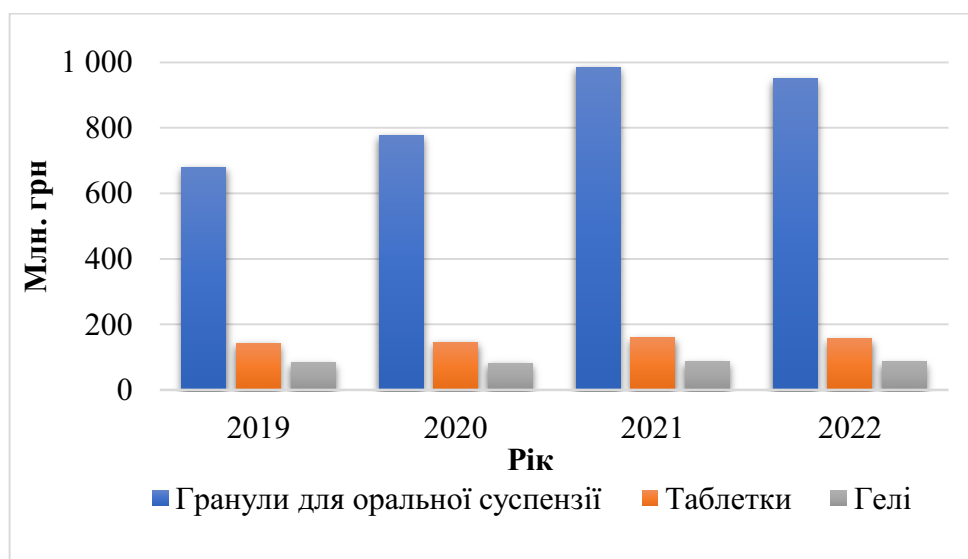


Рисунок 3.2 – Діаграма розподілу обсягів продажів ЛЗ з німесулідом в Україні залежно від ЛФ за 2019 – 2022 р.р.

Розподіл обсягів продажу найбільш популярних брендів гранул для оральної суспензії з німесулідом по областях України за 2021 р. наведено у таблиці В.2 додатку В.

Проведений аналіз продажу, зареєстрованих в Україні гранул для оральної суспензії з німесулідом, показав, що останніми роками провідні позиції займали наступні бренди: Німесил®, виробництва Laboratorios Menarini S.A., Іспанія (72,22 %), Аффида Форт-Німесулід, виробництва Fine Foods and Pharmaceuticals H.T.M. SPA, Італія (17,49 %) та Німід®, виробництва Kusum Healthcare Pvt Ltd., Індія (6,92 %).

Таким чином, проведені дослідження доводять, що споживачі надають перевагу твердим ЛФ, а саме таблеткам чи гранулам для оральної суспензії. Гранули випускаються переважно іноземними виробниками, що підтверджує доцільність розробки вітчизняного генеричного препарату.

3.2 Дослідження фармацевтичного ринку України препаратів пролонгованої дії

Згідно з даними Державного реєстру ЛЗ України станом на 2019 р. на українському фармацевтичному ринку було зареєстровано 202 найменування препаратів пролонгованої дії.

На сьогодні більша частина препаратів пролонгованої дії представлена іноземними виробниками – 169 (84 %). Серед них найбільша частка компаній із Індії, Німеччини та Словенії. Кількість препаратів пролонгованої дії з Індії на ринку України – 25 (12,4 %), з Німеччини та Словенії – по 22 препарати (по 11 %).

Діаграма розподілу препаратів пролонгованої дії на ринку України за країнами виробниками представлена на рисунку 3.3.

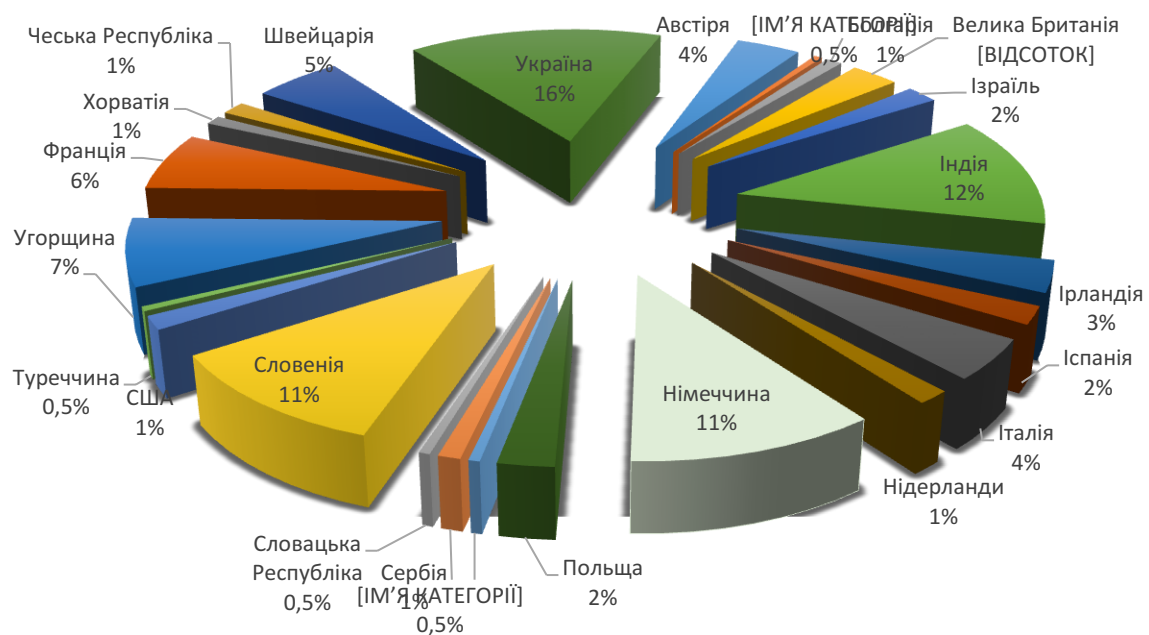


Рисунок 3.3 – Діаграма співвідношення ЛЗ пролонгованої дії залежно від країни-виробника

Вітчизняні виробники забезпечують фармацевтичний ринок України 32 препаратами пролонгованої дії (16 %). Асортимент вітчизняних ЛЗ формують 9 фірм-виробників. До вітчизняних підприємств, які виробляють ЛЗ цих груп відносяться: ТОВ «Кусум Фарм», м. Суми; ТОВ НВФ "МІКРОХІМ",

м. Рубіжне Луганської обл.; ПрАТ «Технолог», м. Умань Черкаської обл.; ПАТ "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", м. Київ; АТ «Фармак», м. Київ; ПАТ «Вітаміни», м. Умань Черкаської обл.; ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", м. Київ; ТОВ "АСІНО Україна", м. Київ; ТОВ «Фарма Старт», м. Київ.

ЛЗ пролонгованої дії представлені переважно у формі таблеток. Детальний розподіл пролонгованих препаратів за ЛФ наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Розподіл ЛЗ пролонгованої дії за лікарською формою

Форма випуску	Кількість препаратів	%
Таблетки пролонгованої дії	147	72,77
Капсули пролонгованої дії	39	19,31
Гранули пролонгованої дії	6	2,97
Порошки для суспензії пролонгованої дії	4	1,98
Розчини для ін'єкцій пролонгованого вивільнення	3	1,49
Капсули для підшкірного введення пролонгованої дії	2	0,99
Суспензії для ін'єкцій пролонгованої дії	1	0,50

З отриманих даних випливає, що найрозповсюдженішою формою є таблетки пролонгованої дії – 72,77 %. Це очевидно, адже таблетки найзручніша ЛФ, що характеризується високим комплаєнсом, простотою та економічністю технологічного процесу. Капсули тверді складають 19,31 %, гранули – 2,97 %, порошки для суспензії – 1,98 %, розчини для ін'єкцій – 1,49 %, капсули для підшкірного введення – 0,99 % та суспензії для ін'єкцій – 0,46 %.

Розподіл ЛЗ згідно з класифікаційною системою АТС [182] представлено в таблиці 3.2. Як видно з таблиці 3.2, найбільшою є група N – Засоби, що діють на нервову систему, до якої входить 80 препаратів пролонгованої дії. Велику наповненість цієї групи можна пояснити необхідністю довготривалого регулярного прийому у разі хронічних захворювань нервової системи.

Досить поширеними є препарати пролонгованої дії з групи С – Засоби, що впливають на серцево-судинну систему (44 ЛЗ). Велика кількість препаратів у цій групі обумовлена їх використанням у разі хронічних захворювань

серцево-судинної системи протягом тривалого часу. Тут для підвищення комплаєнсу доцільніше використовувати пролонговані ЛЗ.

Таблиця 3.2 – Співвідношення препаратів пролонгованої дії за АТС-класифікацією

Код АТС	Назва групи	Кількість препаратів
N	Засоби, що діють на нервову систему	80
C	Засоби, що впливають на серцево-судинну систему	44
A	Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм	25
M	Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат	11
L	Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби	11
R	Засоби, що діють на респіраторну систему	10
G	Засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони	10
J	Протимікробні засоби для системного застосування	6
H	Препарати гормонів для системного застосування (окрім статевих гормонів та інсулінів)	3
B	Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез	2

До ЛЗ пролонгованої дії групи А – Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм належить 25 препаратів. Серед них найбільшу кількість складають ЛЗ підгрупи А10В – Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати, за виключенням інсулінів (13 найменувань). Велика кількість антидіабетичних препаратів пролонгованої дії, пов'язана з необхідністю їх постійного і тривалого застосування пацієнтами.

Препарати групи М – Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат, на ринку України представлені 11 ЛЗ пролонгованої дії. До підгрупи М01А – Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби входять 9 препаратів, підгрупа М03В – Міорелаксанти представлена 2 ЛЗ.

Частка НПЗП пролонгованої дії на ринку України незначна. Враховуючи поширеність хронічних захворювань опорно-рухового апарату, та частоту призначень НПЗП був проведений детальний аналіз групи М01А. Характеристика препаратів пролонгованої дії групи М01А наведена в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Номенклатура ЛЗ пролонгованої дії з групи НПЗП

Торгова назва	Діюча речовина, дозування	Лікарська форма	Виробник
Вольтарен® Ретард	Диклофенак натрію 75 мг	Таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії	Novartis Pharma, Італія
Диклоберл® Ретард	Диклофенак натрію 100 мг	Капсули тверді пролонгованої дії	Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Німеччина
Долокс Ретард	Диклофенак натрію 100 мг	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії	Unique Pharmaceutical Laboratories, Індія
Етол SR	Етодолак мікронізований 600 мг	Таблетки пролонгованої дії	Nobel, Туреччина
Ібутард 300	Ібупрофен (пелети з пролонгованим вивільненням) 300 мг	Капсули пролонгованої дії	ПАТ "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна
Наклофен Дуо	Диклофенак натрію, 75 мг (25 мг у вигляді гранул, стійких до дії шлункового соку, і 50 мг у вигляді гранул пролонгованого вивільнення)	Капсули пролонгованої дії	KRKA d.d., Novo mesto, Словенія
Наклофен Ретард	Диклофенак натрію 100 мг	Таблетки пролонгованої дії	KRKA d.d., Novo mesto, Словенія
Олфен®-100 CP Депокапс	Диклофенак натрію 100 мг	Капсули пролонгованої дії	Acino Pharma AG, Швейцарія
Раптен Ретард	Диклофенак натрію 100 мг	Таблетки пролонгованої дії	Hemofarm AD, Сербія

Виходячи з отриманих даних слід зазначити, що більша частина асортименту препаратів пролонгованої дії, які належать до групи НПЗП, на ринку України представлена препаратами з диклофенаком натрію.

Препарати пролонгованої дії з групи НПЗП представлені у формі таблеток (56 %) або капсул (44 %).

Більшу частину НПЗП пролонгованої дії складають препарати, що імпортуються з Італії, Німеччини, Індії, Словенії, Сербії, Швейцарії та Туреччини. Вітчизняний ринок представлений українським виробником – ПАТ

"Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", що пропонує лікарський препарат на основі ібупрофену.

Отже, враховуючи невеликий асортимент НПЗП пролонгованої дії на ринку України, що представлений здебільшого препаратами іноземного виробництва, доцільною є розробка нового вітчизняного препарату зазначеної фармакотерапевтичної дії.

Висновки до розділу 3

1. Проведені дослідження асортименту ЛЗ з німесулідом показали, що за формою виготовлення найбільш поширеними є ТЛФ, а саме, таблетки (55 %) та гранули (26 %). Всього на території України зареєстровано 28 монопрепаратів з німесулідом. Домінуючі позиції займають препарати німесулідом іноземного виробництва, їх частка становить 59,38 %. Аналіз ринкової ніші показав, що на вітчизняному ринку відсутні препарати німесулідом в формі таблеток пролонгованого вивільнення.

2. Досліджено, що в Україні найбільш популярними є гранули для оральної суспензії, для яких протягом останніх 4 років спостерігається тенденція до зростання обсягів продажів. Встановлено, що гранули з німесулідом на вітчизняному ринку представлені переважно іноземними виробниками, що підтверджує доцільність розробки вітчизняних ЛЗ.

3. Серед ЛЗ пролонгованої дії, зареєстрованих на території України, 84 % складають препарати іноземного виробництва. Найрозповсюдженішою формою є таблетки пролонгованої дії – 72,77 %. Вони відносяться до різних фармакотерапевтичних груп. Враховуючи невеликий асортимент НПЗП пролонгованої дії на ринку України, представлений здебільшого препаратами іноземного виробництва (88,89 %) у формі таблеток (56 %), можна зробити висновок про актуальність розробки нових вітчизняних таблеток пролонгованого вивільнення для НПЗП.

Результати експериментальних досліджень, наведені у розділі, опубліковано в наукових працях автора [76, 78].

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК НІМЕСУЛІДУ З ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

4.1 Цільовий профіль якості таблеток німесулід у з пролонгованим вивільненням

ЛЗ у формі таблеток пролонгованого вивільнення містить діючу речовину німесулід у кількості 200 мг на 1 таблетку. Кількість АФІ в препараті, що розробляється, відповідає добовій терапевтичній дозі. За рахунок складу ДР досягається пролонговане вивільнення АФІ впродовж 24 год.

В процесі розробки складу препарату вивчено фізико-хімічні характеристики діючої та ДР, вплив їх кількостей на критичні показники якості (КПЯ) препарату відповідно до регуляторних вимог до даної ЛФ (таблеток пролонгованого вивільнення). При розробці нового ЛЗ враховували вимоги ДФУ та ЄФ щодо меж показників якості препарату (однорідність дозованих одиниць, стійкість до роздавлювання, стираність, розчинення) [117, 118]. Відповідно до принципів QBD на початковому етапі фармацевтичної розробки було встановлено цільовий профіль якості пролонгованих таблеток з німесулідом (табл. 4.1) [187].

На основі цільового профілю, даних аналізу літературних джерел, досліджень АФІ та ДР на наступному етапі було визначено КПЯ фармацевтичного засобу, що розробляється, представлені в табл. 4.2.

Після визначення КПЯ, проведено початкову оцінку ризиків варіабельності формуляції та визначено їх вплив на кожен з КПЯ. Результати початкової оцінки ризиків змінних складу представлені в табл. 4.3.

Згідно оцінки ризиків проведено дослідження, спрямовані на зниження високих та середніх ризиків змінних формуляції до нижчого рівня.

Таблиця 4.1 – Цільовий профіль якості ЛЗ «Німесулід, таблетки пролонгованого вивільнення, по 200 мг»

Елемент цільового профілю якості	Критерій
Передбачуване застосування у клінічних умовах	Нестероїдний протизапальний та протиревматичний засіб, похідний пропіонової кислоти, АФІ якого зменшує синтез простагландинів за рахунок пригнічення активності циклооксигенази, у результаті чого має виражену анагетичну та протизапальну активність
Шлях введення	Пероральний
Лікарська форма	Таблетки
Дозування	200 мг
Вид і розмір упаковки	По 10 таблеток у блістері з плівки полівінілхлоридної світлозахисної білої та фольги алюмінієвої лакованої.
Показники якості:	
Опис	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею від жовтуватого до жовтувато-зеленого кольору. На поверхні допускається мармуровість
Ідентифікація німесулід	Ультрафіолетовий спектр поглинання випробовуваного розчину, в області від 265 нм до 320 нм повинен мати максимум за довжини хвилі (297 ± 2) нм
Середня маса	Від 570,0 мг до 630,0 мг
Однорідність дозованих одиниць	Має витримувати вимоги $AV \leq 15$ (n=10), $AV \leq 25$ (n=30)
Стійкість до роздавлювання	Не менше 50 Н
Стираність	Не більше 1,0 %
Розчинення:	
Через 4 год	Від 20 % до 30 %
Через 12 год	Від 50 % до 70 %
Через 24 год	Не менше 85 %
Супровідні домішки:	
будь-якої домішки сума домішок	Не більше 0,1 % не більше 0,5 %
Кількісне визначення	95 % – 105 % від заявленої кількості
Мікробіологічна чистота: ТАМС ТУМС Escherichia coli	Не більше 10^3 КУО/г Не більше 10^2 КУО/г Відсутність в 1 г
Термін придатності	2 роки
Умови зберігання	При температурі не вище 25 °С

Таблиця 4.2 – КПЯ таблеток пролонгованого вивільнення з німесулідом

Показник якості	Критерій	Критичність	Обґрунтування
1	2	3	4
Опис	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею від жовтуватого до жовтувато-зеленого кольору. На поверхні допускається мармуровість	так	Колір, розмір таблетки та форма повинні бути прийнятними для пацієнта. Колір, форма та вигляд не впливають на безпечність та ефективність препарату, проте впливають на комплаєнс
Ідентифікація німесулід	Ультрафіолетовий спектр поглинання випробовуваного розчину, в області від 265 нм до 320 нм повинен мати максимум за довжини хвилі (297 ± 2) нм	ні	Хоча ідентифікація має вирішальне значення для безпеки та ефективності, цей показник якості можна ефективно контролювати за допомогою системи управління якістю, що й буде контролюватися при випуску лікарського препарату. Формуляція та варіабельність процесу не впливають на ідентифікацію
Середня маса	Від 570,0 мг до 630,0 мг	ні	Варіабельність показника не впливає на безпеку або ефективність для пацієнта
Однорідність дозованих одиниць	Має витримувати вимоги $AV \leq 15$ (n=10), $AV \leq 25$ (n=30)	так	Варіабельність показника впливає на ефективність, оскільки опосередковано відображає відхилення кількісного вмісту АФІ
Стійкість до роздавлювання	Не менше 50 Н	так	Варіабельність показника може вплинути на швидкість вивільнення АФІ з ЛЗ, відповідно на ефективність для пацієнта

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4
Стираність	Не більше 1,0 %	так	Варіабельність показника може вплинути на швидкість вивільнення АФІ з ЛЗ, відповідно на ефективність для пацієнта
Розчинення: через 4 год через 12 год через 24 год	Від 20 % до 30 % Від 50 % до 70 % Не менше 85 %	так	Даний показник показує швидкість вивільнення АФІ з ЛЗ, тому має вирішальне значення для ефективності препарату
Супровідні домішки: будь-якої домішки сума домішок	Не більше 0,1 % не більше 0,5 %	так	Межа продуктів розкладання та домішок ДР має вирішальне значення для безпеки лікарського препарату. Нормування домішок відповідає вимогам керівництв ІСН Q3В. Залежить від параметрів технологічного процесу
Кількісне визначення німесулід	Від 190,0 мг до 210,0 мг в перерахунку на середню масу таблеток	так	Варіабельність кількісного визначення впливає на ефективність препарату і залежить від параметрів технологічного процесу
Мікробіологічна чистота: ТАМС ТУМС Escherichia coli	Не більше 10^3 КУО/г Не більше 10^2 КУО/г Відсутність в 1 г	ні	При виготовленні препарату в GMP умовах мінімальний ризик перевищення мікробних меж, що не буде впливати на безпеку для пацієнта

Таблиця 4.3 – Початкова оцінка ризиків варіабельності формуляції

Показник якості препарату	Змінна складу									
	Природа наповнювача	Природа ковзної речовини	Природа змащувальної речовини	Природа зволожуючої речовини	Природа пролонгатора	Кількість наповнювача	Кількість ковзної речовини	Кількість змащувальної речовини	Кількість зволожуючої речовини	Кількість пролонгатора
Опис	Середній	Середній	Низький	Низький	Середній	Низький	Середній	Середній	Середній	Середній
Однорідність дозованих одиниць	Середній	Низький	Середній	Середній	Середній	Середній	Низький	Низький	Середній	Середній
Стійкість до роздавлювання	Середній	Середній	Низький	Низький	Низький	Низький	Середній	Середній	Середній	Середній
Стираність	Середній	Середній	Низький	Низький	Середній	Середній	Середній	Низький	Середній	Низький
Розчинення	Середній	Середній	Низький	Середній	Високий	Середній	Середній	Середній	Середній	Високий

4.2 Вивчення впливу природи допоміжних речовин на показники якості таблеток німесулід у з пролонгованим вивільненням

В складі пролонгованих таблеток німесулід використовували немікронізований німесулід з середнім розміром часток 22-27 мкм в розрахунку 200 мг на одну таблетку, що становить 33 % від середньої маси.

При розробці якісного складу вивчали ДР, які згрупували у 5 груп факторів за функціональним призначенням (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Фактори та їх рівні при розробці складу пролонгованих таблеток німесулід

Фактор	Рівні факторів
А – наповнювач	a ₁ – МКЦ 101 a ₂ – лактоза моногідрат 200 a ₃ – кальцію гідрофосфат
В – ковзна речовина	b ₁ – аеросил b ₂ – тальк b ₃ – неусілін US 2
С – змащувальна речовина	c ₁ – магнію стеарат c ₂ – кальцію стеарат c ₃ – натрію стеарилфумарат
Д – зволожуюча речовина	d ₁ – гіпромелоза Е5 d ₂ – гіпромелоза Е15 d ₃ – ГПМЦ L-НРС LH-11 d ₄ – ГПЦ (Klucel EF Pharm) d ₅ – ГПЦ (SL-Fine Powder) d ₆ – гума арабіки d ₇ – карбопол 21 d ₈ – натрію КМЦ (7 MF) d ₉ – крохмаль картопляний
Е – пролонгатор	e ₁ – ГПМЦ 60-4000 e ₂ – ГПМЦ 90-4000 e ₃ – ГПМЦ 90-100000 (Tylopur) e ₄ – натрію КМЦ (Н) e ₅ – карбопол 21 e ₆ – ГПЦ (Klucel GF) e ₇ – ГЕЦ QP-3L (Cellosize) e ₈ – гума трагаканту e ₉ – ГПМЦ+натрію КМЦ (CompactCel SR)

Фактори А, В і С представлені 3 рівнями, а фактори D та Е включали по 9 рівнів. Групу наповнюючих речовин (фактор А) додавали в кількості 180 мг на одну таблетку (30 % від середньої маси таблетки), групи ковзних (фактор В) та змащувальних речовин (фактор С) – по 6 мг/табл. (1 %). Зволожуючі речовини (фактор D) додавали у вигляді розчину, приготованого з 30 мг зволожуючої речовини (5 % від середньої маси таблетки) з розрахунку на одну таблетку. Як пролонгатор використано речовини з групи Е в кількості 180 мг на одну таблетку (30 % від середньої маси таблетки).

Матриця планування експерименту на основі латинського кубу другого порядку та результати дослідження порошкових мас та таблеток німесуліді наведено в таблиці 4.5.

Використовуючи метод вологої грануляції, отримували двоопуклі таблетки діаметром 12 мм з середньою масою 600 мг. В грануляті досліджували втрату в масі при висушуванні. Порошкову масу згідно фармакопейних методик [117, 118] випробовували за показниками: насипна густина, густина після усадки, індекс Карра, текучість, кут природного укосу. Для таблеток визначали такі фармако-технологічні показники: зовнішній вигляд, однорідність маси, стійкість таблеток до роздавлювання, стираність. Розчинення таблеток, а саме, відсоток вивільнення німесуліді, вивчали протягом 12 годин, як середня тривалість цільового вивільнення, що є прийнятним для проведення експерименту.

Отримані результати дослідження піддавали дисперсійному аналізу, перевірку впливу факторів на значимість проводили за допомогою F–величини. Статистичну обробку результатів експериментальних досліджень порошкових мас і таблеток німесуліді проводили за допомогою спеціально складеної комп'ютерної програми. Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних наведені в таблиці В.3 додатку В. Кожна серія дослідів була реалізована в 2-х повторностях. За результатами дисперсійного аналізу, робили висновки щодо впливу вивчених факторів на досліджувані відгуки.

Таблиця 4.5 – П'ятифакторний план на основі латинського кубу другого порядку та результати досліджень порошкових мас та таблеток німесуліду

Серія	A	B	C	D	E	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	y ₄	y ₄ '	y ₅	y ₅ '	y ₆	y ₆ '
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	0,55	0,79	0,459	0,483	0,513	0,541	10,53	10,72	15,4	15,6	44,7	44,6
2	a ₁	b ₂	c ₁	d ₅	e ₂	5,10	4,65	0,481	0,482	0,592	0,625	18,75	22,88	20,5	18,9	44,0	45,6
3	a ₁	b ₃	c ₁	d ₉	e ₃	5,43	4,54	0,447	0,456	0,508	0,508	12,01	10,24	13,5	13,8	42,2	39,5
4	a ₂	b ₁	c ₁	d ₂	e ₄	5,46	5,57	0,559	0,536	0,608	0,609	8,06	11,99	12,3	12,2	40,8	41,7
5	a ₂	b ₂	c ₁	d ₆	e ₅	1,90	2,53	0,581	0,597	0,683	0,716	14,93	16,62	12,3	12,1	42,5	42,4
6	a ₂	b ₃	c ₁	d ₇	e ₆	0,69	1,08	0,563	0,538	0,622	0,615	9,49	12,52	13,7	13,9	41,7	41,4
7	a ₃	b ₁	c ₁	d ₃	e ₇	3,91	3,94	0,539	0,547	0,647	0,660	16,69	17,12	22,8	23,6	43,2	42,5
8	a ₃	b ₂	c ₁	d ₄	e ₈	1,79	2,14	0,633	0,622	0,713	0,720	11,22	13,61	9,9	10,3	42,9	40,6
9	a ₃	b ₃	c ₁	d ₈	e ₉	2,53	2,88	0,607	0,601	0,720	0,734	15,69	18,12	10,3	10,0	41,3	42,6
10	a ₁	b ₁	c ₂	d ₄	e ₉	5,92	5,81	0,482	0,501	0,560	0,576	13,93	13,02	14,5	14,5	44,4	41,3
11	a ₁	b ₂	c ₂	d ₈	e ₇	1,12	1,58	0,460	0,442	0,502	0,514	8,37	14,01	13,6	13,8	40,9	42,5
12	a ₁	b ₃	c ₂	d ₃	e ₈	2,26	2,47	0,458	0,468	0,536	0,539	14,55	13,17	13,3	13,5	42,3	41,6
13	a ₂	b ₁	c ₂	d ₅	e ₃	3,10	2,29	0,467	0,466	0,535	0,549	12,71	15,12	13,9	13,9	43,6	44,3
14	a ₂	b ₂	c ₂	d ₉	e ₁	1,26	0,86	0,417	0,442	0,492	0,506	15,24	12,65	14,3	15,3	43,1	41,1
15	a ₂	b ₃	c ₂	d ₁	e ₂	2,55	1,70	0,476	0,462	0,520	0,521	8,46	11,32	11,3	12,9	42,6	43,5
16	a ₃	b ₁	c ₂	d ₆	e ₆	1,74	1,47	0,545	0,556	0,638	0,634	14,58	12,30	13,6	13,6	42,6	43,5
17	a ₃	b ₂	c ₂	d ₇	e ₄	2,28	3,99	0,631	0,619	0,733	0,721	13,92	14,15	10,5	11,1	44,3	42,4
18	a ₃	b ₃	c ₂	d ₂	e ₅	4,80	4,62	0,605	0,600	0,661	0,676	8,47	11,24	10,1	10,1	42,0	41,8
19	a ₁	b ₁	c ₃	d ₇	e ₅	2,17	2,51	0,442	0,439	0,507	0,516	12,82	14,92	16,6	16,5	42,4	45,6
20	a ₁	b ₂	c ₃	d ₂	e ₆	2,57	2,56	0,452	0,450	0,508	0,527	11,02	14,61	14,2	13,9	43,7	43,7
21	a ₁	b ₃	c ₃	d ₆	e ₄	2,17	3,95	0,548	0,580	0,604	0,634	9,27	8,52	9,9	10,4	42,7	42,1
22	a ₂	b ₁	c ₃	d ₈	e ₈	2,54	2,90	0,563	0,591	0,676	0,673	16,72	12,18	15,8	15,1	44,5	46,0
23	a ₂	b ₂	c ₃	d ₃	e ₉	4,49	4,27	0,525	0,520	0,646	0,611	18,73	14,89	13,5	13,9	42,9	43,8
24	a ₂	b ₃	c ₃	d ₄	e ₇	0,48	0,65	0,473	0,458	0,553	0,558	14,47	17,92	15,6	17,0	42,0	43,5
25	a ₃	b ₁	c ₃	d ₉	e ₂	2,83	1,95	0,512	0,489	0,560	0,576	8,57	15,10	13,1	13,2	43,2	43,0
26	a ₃	b ₂	c ₃	d ₁	e ₃	1,85	0,78	0,508	0,509	0,559	0,580	9,12	12,24	12,8	12,4	44,8	42,6
27	a ₃	b ₃	c ₃	d ₅	e ₁	2,63	2,11	0,537	0,527	0,620	0,623	13,39	15,41	11,2	11,7	40,5	40,7

Продовження таблиці 4.5

Серія	A	B	C	D	E	y ₇	y ₇ '	y ₈	y ₈ '	y ₉	y ₉ '	y ₁₀	y ₁₀ '	y ₁₁	y ₁₁ '	D	D'
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	3	4	1,15	1,14	70,45	70,95	0,03	0,01	10,40	9,83	0,26	0,33
2	a ₁	b ₂	c ₁	d ₅	e ₂	4	5	2,10	2,26	115,40	112,25	0,53	0,11	16,33	14,10	0,30	0,24
3	a ₁	b ₃	c ₁	d ₉	e ₃	4	4	1,43	1,08	122,15	127,45	0,15	0,09	6,53	5,83	0,22	0,28
4	a ₂	b ₁	c ₁	d ₂	e ₄	4	4	0,83	1,08	103,00	101,15	0,08	0,06	62,70	64,77	0,58	0,54
5	a ₂	b ₂	c ₁	d ₆	e ₅	4	4	0,86	1,06	121,55	112,10	0,10	0,10	12,33	11,70	0,63	0,61
6	a ₂	b ₃	c ₁	d ₇	e ₆	5	4	0,53	0,60	155,95	155,45	0,02	0,02	5,07	4,93	0,57	0,54
7	a ₃	b ₁	c ₁	d ₃	e ₇	4	4	0,58	0,50	74,45	73,10	0,05	0,02	57,43	56,70	0,45	0,42
8	a ₃	b ₂	c ₁	d ₄	e ₈	5	5	1,10	0,98	81,70	86,15	0,01	0,07	12,80	12,10	0,59	0,61
9	a ₃	b ₃	c ₁	d ₈	e ₉	4	4	1,01	1,00	133,30	130,95	0,07	0,03	56,70	60,40	0,87	0,77
10	a ₁	b ₁	c ₂	d ₄	e ₉	4	5	1,37	1,13	109,95	111,10	0,07	0,01	64,30	68,20	0,44	0,45
11	a ₁	b ₂	c ₂	d ₈	e ₇	3	3	1,39	1,24	92,15	90,40	0,15	0,01	70,20	70,13	0,45	0,40
12	a ₁	b ₃	c ₂	d ₃	e ₈	4	4	0,74	1,19	72,80	75,60	0,20	0,02	17,07	18,43	0,35	0,38
13	a ₂	b ₁	c ₂	d ₅	e ₃	5	4	1,47	1,43	102,50	106,20	0,04	0,03	11,83	12,60	0,37	0,37
14	a ₂	b ₂	c ₂	d ₉	e ₁	5	4	0,94	0,88	104,75	109,65	0,01	0,06	18,40	18,00	0,30	0,35
15	a ₂	b ₃	c ₂	d ₁	e ₂	3	4	1,34	1,44	84,25	89,80	0,13	0,16	30,40	30,77	0,41	0,40
16	a ₃	b ₁	c ₂	d ₆	e ₆	4	5	0,98	1,21	95,35	93,00	0,01	0,04	28,43	28,73	0,66	0,66
17	a ₃	b ₂	c ₂	d ₇	e ₄	4	5	0,84	1,27	96,10	97,90	0,09	0,10	25,77	26,43	0,65	0,65
18	a ₃	b ₃	c ₂	d ₂	e ₅	4	4	1,27	1,16	97,90	116,80	0,08	0,13	10,03	9,77	0,52	0,54
19	a ₁	b ₁	c ₃	d ₇	e ₅	4	5	0,70	0,61	160,95	160,35	0,03	0,01	6,30	6,67	0,29	0,25
20	a ₁	b ₂	c ₃	d ₂	e ₆	4	4	1,34	1,06	108,80	107,15	0,11	0,01	39,47	39,13	0,40	0,44
21	a ₁	b ₃	c ₃	d ₆	e ₄	3	4	0,82	1,08	67,15	63,00	0,20	0,16	41,17	50,97	0,60	0,59
22	a ₂	b ₁	c ₃	d ₈	e ₈	4	5	0,71	0,87	68,70	68,85	0,03	0,04	12,97	12,07	0,44	0,40
23	a ₂	b ₂	c ₃	d ₃	e ₉	5	4	0,71	0,62	133,20	139,05	0,09	0,08	77,27	84,10	0,62	0,62
24	a ₂	b ₃	c ₃	d ₄	e ₇	3	4	0,68	0,83	94,35	94,65	0,08	0,14	95,93	94,87	0,54	0,57
25	a ₃	b ₁	c ₃	d ₉	e ₂	3	4	0,56	0,92	91,65	94,60	0,01	0,04	17,63	15,97	0,54	0,47
26	a ₃	b ₂	c ₃	d ₁	e ₃	3	4	1,36	1,41	73,80	76,55	0,05	0,04	10,27	9,73	0,44	0,45
27	a ₃	b ₃	c ₃	d ₅	e ₁	5	4	0,93	0,77	108,80	108,45	0,03	0,03	19,50	16,53	0,64	0,62

Примітка. y₁, y₁' – втрата в масі при висушуванні грануляту першої та другої серії, %; y₂, y₂' – насипна густина порошкової маси першої та другої серії, г/мл; y₃, y₃' – густина після усадки порошкової маси першої та другої серії, г/мл; y₄, y₄' – індекс Карра порошкової маси першої та другої серії, %; y₅, y₅' – текучість порошкової маси першої та другої серії, с/100 г; y₆, y₆' – кут природного укусу порошкової маси першої та другої серії, °; y₇, y₇' – зовнішній вигляд таблеток першої та другої серії, бали; y₈, y₈' – однорідність маси першої та другої серії, %; y₉, y₉' – стійкість до роздавлювання першої та другої серії, Н; y₁₀, y₁₀' – стираність першої та другої серії, %; y₁₁, y₁₁' – вивільнення німесуліді через 12 годин, %; **D**, **D'** – функція бажаності першої та другої серії.

Встановлено, що для втрати в масі при висушуванні грануляту (y_1) проявляється статистична значущість ($F_{\text{експ.}} < F_{\text{табл.}}$ при $p = 0,05$) усіх вивчених груп ДР. Їх вплив можна зобразити у вигляді нерівності: $E > D > C > A > B$.

Результати дослідження цього показника свідчать, що показники втрати в масі при висушуванні в найбільшій мірі залежать від природи пролонгатора. Відповідно ранжований ряд переваг наступний: ГПМЦ 60-4000 (1,37 %) > ГПЦ (Klucel GF) (1,69 %) > ГЕЦ QR-3L (1,95 %) > гума трагаканту (2,35 %) > ГПМЦ 90-100000 (3,00 %) = карбопол 21 (3,09 %) = ГПМЦ 90-4000 (3,13 %) > натрію КМЦ (3,90 %) > ГПМЦ+натрію КМЦ (4,32 %). Тобто ГПМЦ 60-4000 забезпечує цей показник на найнижчому рівні 1,37 %.

Дослідження впливу зволожувачів на показники втрати в масі грануляту можна виразити наступною нерівністю: гіпромелоза Е5 (1,37 %) > карбопол 21 (2,12 %) > натрію КМЦ (7 MF) (2,26 %) = гума арабіки (2,29 %) > ГПЦ (Klucel EF Pharm) (2,80 %) = крохмаль картопляний (2,81 %) > ГПЦ (SL-Fine Powder) (3,31 %) > ГПМЦ L-НРС LH-11 (3,56 %) > гіпромелоза Е15 (4,26 %). Гранулят з найнижчим вмістом вологи отримували при додаванні гіпромелози Е5, тоді як при додаванні гіпромелози Е15 отримали найвище значення.

При вивченні змащувальних речовин експериментально підтверджено, що за впливом на втрату в масі при висушуванні грануляту перевагу отримав натрію стеарилфумарат, а при використанні магнію стеарату вона була на рівні – 3,08 %. Кальцію стеарат забезпечував проміжне значення 2,77 %.

При оцінці впливу наповнювачів на втрату в масі при висушуванні грануляту встановлена наступна послідовність: лактоза моногідрат 200 (2,46 %) > кальцію гідрофосфат (2,68 %) > МКЦ 101 (3,12 %). Це свідчить про переваги лактози моногідрату 200.

Ранжований ряд переваг ковзних речовин на втрату в масі при висушуванні грануляту має вигляд: тальк (2,54 %) > неусілін US 2 (2,64 %) > аеросил (3,08 %). Це свідчить про переваги тальку.

Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних показали, що на насипну густину порошкової маси (y_2) вплив досліджуваних факторів

виражається наступним чином: $A > E > C > D > B$.

Найбільший вплив на насипну густину має природа наповнювача. Залежність цього показника від використаного наповнювача показано на рисунку 4.1. Найкращі показники насипної густини порошкової маси отримували при використанні кальцію гідрофосфату. При цьому лактоза моногідрат 200 мала переваги перед МКЦ 101.

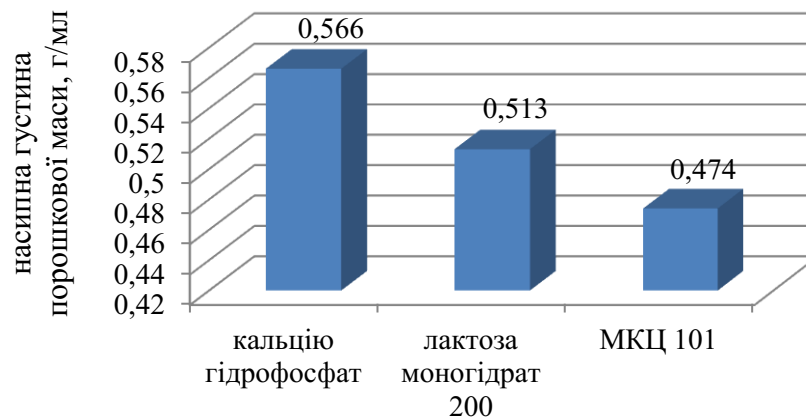


Рисунок 4.1 – Вплив наповнювачів на насипну густину порошкової маси

Ранжований ряд переваг пролонгаторів (фактор E) на насипну густину порошкової маси ілюструє нерівність: натрію КМЦ (Н) (0,579 г/мл) > гума трагаканту (0,556 г/мл) > карбопол 21 (0,544 г/мл) > ГПМЦ+натрію КМЦ (0,539 г/мл) > ГПЦ (Klucel GF) (0,517 г/мл) > ГЕЦ QP-3L (0,487 г/мл) = ГПМЦ 90-4000 (0,484 г/мл) > ГПМЦ 60-4000 (0,478 г/мл) = ГПМЦ 90-100000 (0,476 г/мл). Це свідчить про переваги натрію КМЦ марки Н.

Дослідження впливу змащувальних речовин на насипну густину порошкової маси показали переваги магнію стеарату (0,541 г/мл), тоді як кальцію стеарат та натрію стеарилфумарат давали приблизно однакові результати (0,507 г/мл та 0,505 г/мл відповідно).

За впливом на насипну густину порошкової маси встановлено ранжований ряд переваг для досліджуваних зволожувачів: гума арабіки (0,568 г/мл) > натрію КМЦ (7 MF) (0,544 г/мл) > карбопол 21 (0,539 г/мл) > гіпромелоза E15 (0,534 г/мл) > ГПЦ (Klucel EF Pharm) (0,528 г/мл) > ГПМЦ L-

НРС LH-11 (0,510 г/мл) > ГПЦ (SL-Fine Powder) (0,493 г/мл) > гіпромелоза Е5 (0,483 г/мл) > крохмаль картопляний (0,461 г/мл).

Ковзні речовини (фактор В) найменше впливали на насипну густину порошкової маси. Причому неусілін US 2 (0,522 г/мл) та тальк (0,521 г/мл) мали незначні переваги над аеросилом (0,510 г/мл).

При дослідженні порошкової маси за показником густина після усадки (u_3) встановлена статистична значущість всіх п'яти факторів у наступній послідовності: $A > C > E > D > B$.

Фактор А, а саме, природа наповнювача, здійснює найбільший вплив на цей показник та суттєво перевищує всі інші фактори. Графічне зображення впливу різних наповнювачів на густину після усадки порошкової маси наведено на рисунку 4.2.

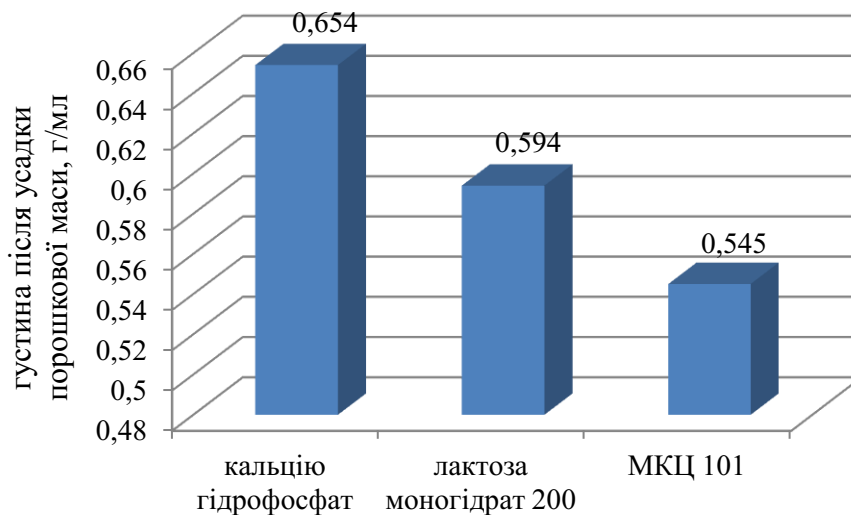


Рисунок 4.2 – Вплив наповнювачів на густину після усадки порошкової маси

Отже, серед вивчених наповнювачів кальцію гідрофосфат має переваги над лактозою моногідратом 200 та МКЦ 101.

Вплив змащувальних речовин на густину після усадки порошкової маси ілюструє нерівність: магнію стеарат > натрію стеарилфумарат > кальцію стеарат. При використанні магнію стеарату досліджуваний показник визначається на рівні в середньому 0,630 г/мл. Для натрію стеарилфумарату характерне значення 0,585 г/мл, а для кальцію стеарату – 0,579 г/мл.

Ранжований ряд переваг для пролонгаторів за впливом на насипну густину після усадки має наступний вигляд: натрію КМЦ (Н) (0,652 г/мл) > гума трагаканту (0,643 г/мл) = ГПМЦ+натрію КМЦ (0,641 г/мл) > карбопол 21 (0,627 г/мл) > ГПЦ (Klucel GF) (0,591 г/мл) > ГЕЦ QR-3L (0,572 г/мл) > ГПМЦ 90-4000 (0,566 г/мл) > ГПМЦ 60-4000 (0,549 г/мл) > ГПМЦ 90-100000 (Tylopur) (0,540 г/мл).

Ранжований ряд переваг зволожуючих речовин на густину після усадки порошкової маси має такий вигляд: гума арабіки (0,652 г/мл) > натрію КМЦ (7MF) (0,637 г/мл) > карбопол 21 (0,619 г/мл) > ГПЦ (Klucel EF Pharm) (0,613 г/мл) > ГПМЦ L-НРС LH-11 (0,607 г/мл) > гіпромелоза Е15 (0,598 г/мл) > ГПЦ (SL-Fine Powder) (0,591 г/мл) > гіпромелоза Е5 (0,539 г/мл) > крохмаль картопляний (0,525 г/мл). З нерівності випливає, що найбільшу густину після усадки забезпечує гума арабіки, а найменшу – крохмаль картопляний.

При дослідженні впливу ковзних речовин на густину після усадки порошкової маси встановлено, що тальк забезпечує цей показник на рівні 0,608 г/мл, тоді як неусілін US 2 – 0,597 г/мл та найгірше аеросил – 0,588 г/мл.

Індекс Карра (y_4) є одним із основних показників, що характеризує текучість порошкової маси. При проведенні дисперсійного аналізу встановлено, що для індексу Карра статистично значущими є 4 групи ДР, які розташовані в наступній послідовності: D > B > E > C.

Визначальний вплив на індекс Карра порошкової маси проявляють зволожуючі речовини. Ранжований ряд переваг має наступний вигляд: гіпромелоза Е5 (10,40 %) = гіпромелоза Е15 (10,90 %) > крохмаль картопляний (12,30 %) > гума арабіки (12,70 %) = карбопол 21 (12,97 %) > ГПЦ (Klucel EF Pharm) (14,03 %) = натрію КМЦ (7MF) (14,18 %) > ГПМЦ L-НРС LH-11 (15,86 %) > ГПЦ (SL-Fine Powder) (16,38 %). Тобто використання гіпромелози Е5 чи Е15 дає найкраще значення текучості, тоді як додавання ГПЦ (SL-Fine Powder) – найгірше.

Експериментальні дані підтверджують, що серед ковзних речовин на індекс Карра порошкової маси найкраще впливає неусілін US 2 (12,46 %). Йому поступаються аеросил (13,17 %). Найгірші значення текучості порошкової маси

отримували при додаванні тальку (14,28 %).

Ранжований ряд переваг пролонгаторів для індексу Карра порошкової маси має наступний вигляд: натрію КМЦ (Н) (10,99 %) > ГПМЦ 90-100000 (Tylopur) (11,91 %) = ГПЦ (Klucel GF) (12,42 %) > ГПМЦ 60-4000 (12,99 %) = карбопол 21 (13,17 %) = гума трагаканту (13,58 %) > ГПМЦ 90-4000 (14,18 %) > ГЕЦ QR-3L (14,76 %) > ГПМЦ+натрію КМЦ (15,73 %). Це свідчить про переваги натрію КМЦ марки Н.

Серед змащувальних речовин при використанні кальцію стеарату середнє значення індексу Карра складає 12,62 %, тоді як при додаванні магнію стеарату отримували результат 13,96 %. Проміжний результат – 13,33 % отримували при додаванні натрію стеарилфумарату.

При проведенні дисперсійного аналізу встановлено, що для текучості порошкової маси (y_5) значущість факторів розташована в послідовності: B > E > A > D > C.

Ковзні речовини у порівнянні з іншими факторами здійснюють найбільший вплив на даний показник. Серед них найшвидший час висипання порошку з лійки забезпечували при використанні неусіліну US 2 (рис. 4.3). Найгірший результат текучості показали серії, що містили аеросил.

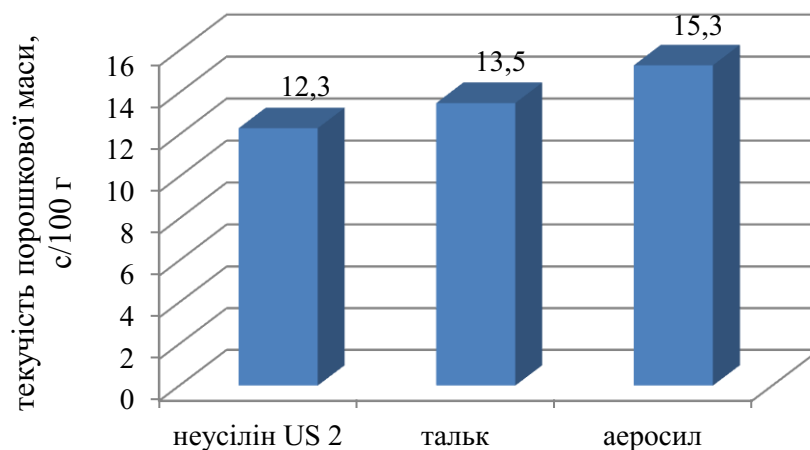


Рисунок 4.3 – Вплив ковзних речовин на текучість порошкової маси

Ранжований ряд для фактору E (пролонгатори) має такий вигляд: натрію КМЦ (11,1 с/100 г) > ГПМЦ+натрію КМЦ (12,8 с/100 г) > карбопол

21(13,0 с/100 г) = гума трагаканту (13,0 с/100 г) > ГПМЦ 90-100000 (13,4 с/100 г) > ГПЦ (Klucel GF) (13,8 с/100 г) = ГПМЦ 60-4000 (13,9 с/100 г) > ГПМЦ 90-4000 (15,0 с/100 г) > ГЕЦ QR-3L (17,7 с/100 г). Найнижчий результат текучості порошкової маси забезпечував натрію КМЦ (Н), тоді як при додаванні ГЕЦ QR-3L, отримували найвище значення для даного показника.

В результаті експериментальних досліджень впливу наповнювачів було встановлено, що найкраща текучість на рівні 12,8 с/100 г характерна для порошкової маси з кальцію гідрофосфатом. При додаванні лактози моногідрату 200 відмічається текучість в середньому 13,8 с/100 г, а додавання МКЦ 101 забезпечує цей показник на рівні 14,6 с/100 г.

Ранжований ряд переваг зволожуючих речовин за впливом на текучість порошкової маси наступний: гума арабіки (12,0 с/100 г) = гіпромелоза Е15 (12,1 с/100 г) > натрію КМЦ (7 MF) (13,1 с/100 г) > гіпромелоза Е5 (13,4 с/100 г) = ГПЦ (Klucel EF Pharm) (13,6 с/100 г) = карбопол 21 (13,7 с/100 г) = крохмаль картопляний (13,9 с/100 г) > ГПЦ (SL-Fine Powder) (15,0 с/100 г) > ГПМЦ L-НРС LH-11 (16,8 с/100 г).

Серед змащувальних речовин найкращі показники текучості порошкової маси забезпечував кальцію стеарат (13,0 с/100 г). Йому поступаються натрію стеарилфумарат (13,7 с/100 г) та магнію стеарат (14,5 с/100 г).

При дослідженнях кута природного укусу порошкової маси (y_6) встановлена статистична значущість трьох факторів в наступній послідовності: $B > C > D$.

Експериментально підтверджено, що найбільший вплив на цей показник мають ковзні речовини, серед яких найкраще значення кута природнього укусу отримували при використанні неусіліну US 2 (рис. 4.4). Гірші результати показують маси для таблетування, до яких додавали тальк та аеросил.

З групи змащувальних речовин магнію стеарат ($42,5^\circ$) та кальцію стеарат ($42,7^\circ$) мають переваги над натрію стеарилфумаратом ($43,2^\circ$).

Ранжований ряд переваг для фактору D (зволожуючі речовини) має такий вигляд: крохмаль картопляний ($42,0^\circ$) > гіпромелоза Е15 ($42,3^\circ$) > ГПЦ (Klucel

EF Pharm) (42,5°) = гума арабіки (42,6°) = ГПМЦ L-НРС LH-11(42,7°) > карбопол 21(43,0°) = натрію КМЦ (7MF) (43,0 °) = ГПЦ (SL-Fine Powder) (43,1 °) > гіпромелоза Е5 (43,8°). Найкраще значення кута природного укосу має таблетмаса при додаванні крохмалю картопляного. Йому дещо поступається гіпромелоза Е15. Найгірше значення отримуємо при додаванні гіпромелози Е5.

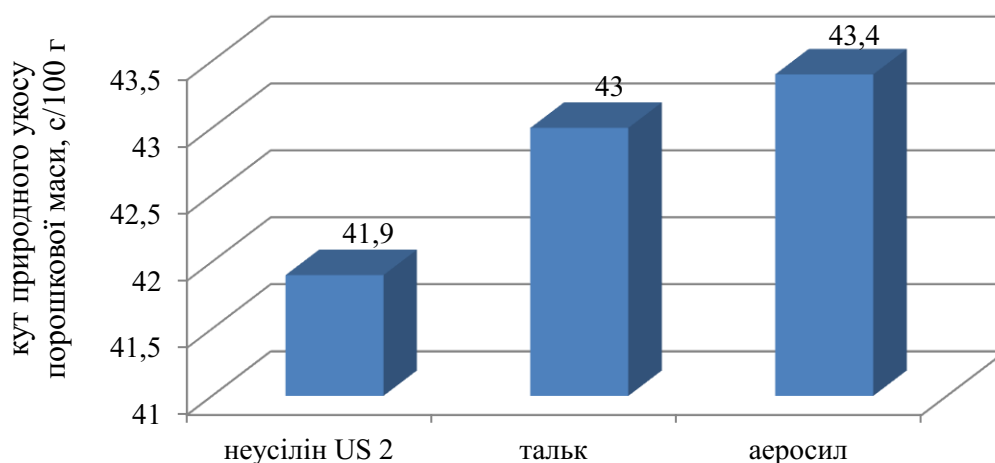


Рисунок 4.4 – Вплив ковшних речовин на кут природного укосу порошкової маси

Зовнішній вигляд спресованих таблеток оцінювали за 5-ти бальною шкалою. Оцінювали колір, якість поверхні таблеток та стан кромки. Таблетки, що мали світло-жовтий колір, гладку та блискучу поверхню без вкраплень, рівні краї та цілісну кромку, оцінено на 5 балів. Таблетки, на поверхні яких подекуди відмічалися незначні нерівності, або більш насичений колір, було оцінено на 4 бали. На 3 бали оцінювали таблетки неоднорідного кольору, з шершавою та не блискучою поверхнею, з пошкодженою кромкою.

Для зовнішнього вигляду таблеток (y_7) статистично значущими є лише 2 досліджувані фактори. Це ДР з груп зволожувачів та пролонгаторів. При цьому зволожувачі найбільше впливають на даний показник. Графічне зображення залежності зовнішнього вигляду таблеток від природи зволожувача наведено на рисунку 4.5. Експериментальні дослідження різних зволожувачів за впливом на зовнішній вигляд таблеток показали, що найкращій зовнішній

вигляд мають таблетки, що містять ГПЦ (SL-Fine Powder) та карбопол 21. Тоді як найгірший результат отримали для таблеток, до складу яких входить гіпромелоза Е5.

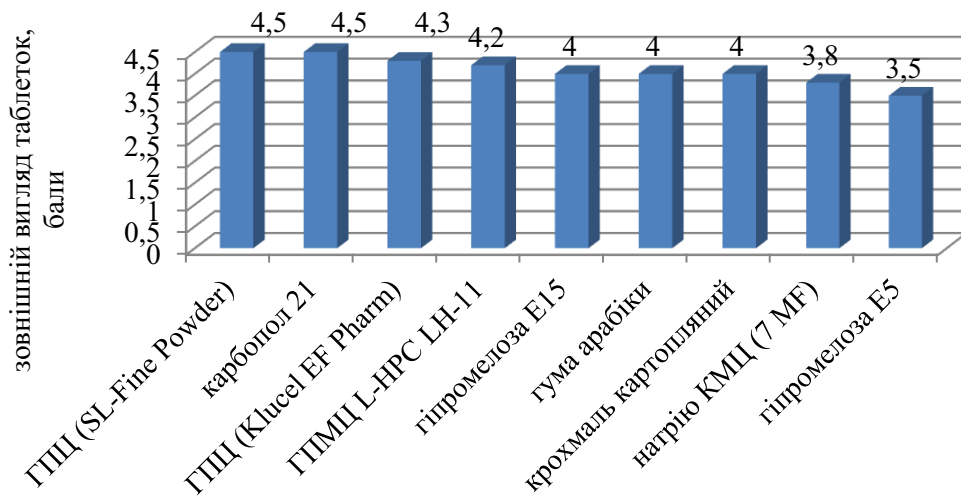


Рисунок 4.5 – Залежність зовнішнього вигляду таблеток від природи зволожувача

Ранжований ряд переваг пролонгаторів за впливом на зовнішній вигляд таблеток можна продемонструвати наступним чином: гума трагаканту (4,5 бали) > ГПЦ (Klucel GF) (4,3 бали) = ГПМЦ+натрію КМЦ (4,3 бали) = ГПМЦ 60-4000 (4,2 бали) = карбопол 21 (4,2 бали) > ГПМЦ 90-100000 (Tylopur) (4,0 бали) = натрію КМЦ (Н) (4,0 бали) > ГПМЦ 90-4000 (3,8 бали) > ГЕЦ QR-3L (3,5 бали). Виходячи з цього, можна зробити висновок, що найкращий зовнішній вигляд таблеток забезпечується при використанні гуми трагаканту. Найгірше впливає ГЕЦ QR-3L.

Ранжований ряд переваг впливу досліджуваних факторів на однорідність маси таблеток (y_8) має наступний вигляд: C > A > D > B > E.

Результати для найбільш значущого фактору C зображені на рисунку 4.6.

Відповідно до рисунку, найкращу однорідність маси таблеток серед змащувальних речовин забезпечує натрію стеарилфумарат ($\pm 0,89$ %). При введенні до складу магнію стеарату відхилення середньої маси таблетки збільшується до $\pm 1,07$ %, а при додаванні кальцію стеарату досліджуваний показник становить $\pm 1,18$ %.

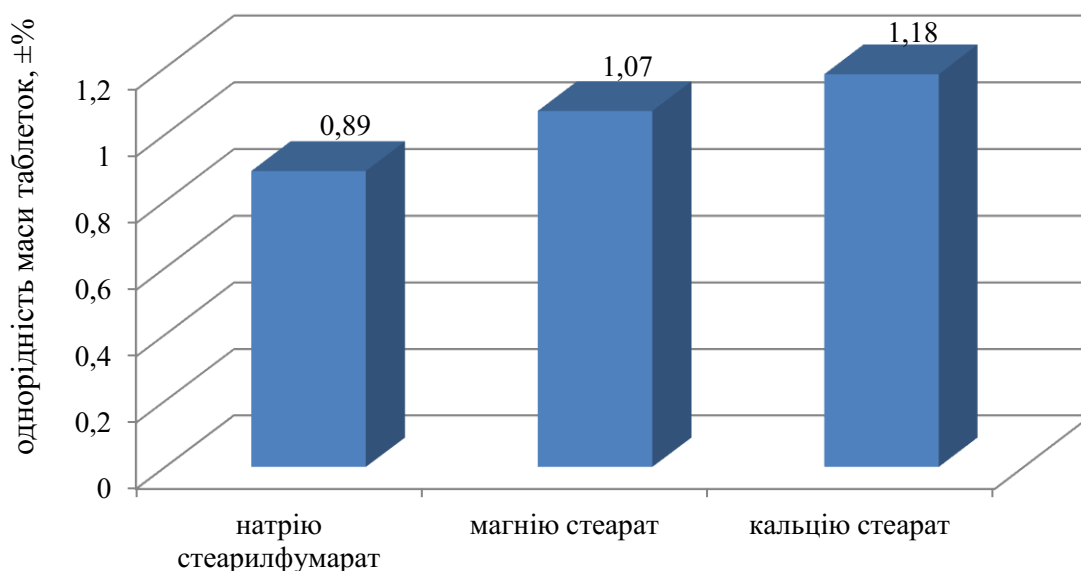


Рисунок 4.6 – Залежність однорідності маси таблеток від природи змащувальної речовини

Серед досліджуваних наповнювачів найкращу однорідність забезпечує введення лактози моногідрат 200 ($\pm 0,94$ %), йому дещо поступається кальцію гідрофосфат ($\pm 0,99$ %), та найгірша однорідність маси таблеток при застосуванні наповнювача МКЦ 101 ($\pm 1,21$ %).

При дослідженні впливу зволожуючих речовин ряд переваг можна представити у наступному вигляді: ГПМЦ L-НРС LH-11 ($\pm 0,72$ %) = карбопол 21 ($\pm 0,76$ %) > крохмаль картопляний ($\pm 0,97$ %) = гума арабіки ($\pm 1,00$ %) = ГПЦ (Klucel EF Pharm) ($\pm 1,02$ %) = натрію КМЦ (7MF) ($\pm 1,04$ %) > гіпромелоза E15 ($\pm 1,12$ %) > гіпромелоза E5 ($\pm 1,31$ %) > ГПЦ (SL-Fine Powder) ($\pm 1,49$ %). В даному випадку очевидні переваги має зволожувач ГПМЦ L-НРС LH-11 та карбопол 21. Використання ГПЦ (SL-Fine Powder) дає найвищий результат по однорідності маси таблеток, хоча всі серії знаходяться в межах фармакопейних вимог.

При дослідженнях ковзних речовин встановлено, що найкращу однорідність забезпечує аеросил ($\pm 0,96$ %), приблизно такий самий результат отримано при використанні неусіліну US 2 ($\pm 0,99$ %). Найгірші показники по однорідності показали таблетки, до яких додавали тальк ($\pm 1,19$ %).

Ранжований ряд переваг пролонгаторів виглядає наступним чином: ГЕЦ ($\pm 0,87\%$) > гума трагаканту ($\pm 0,93\%$) = карбопол 21 ($\pm 0,94\%$) = ГПЦ (Klucel GF) ($\pm 0,95\%$) = ГПМЦ 60-4000 ($\pm 0,97\%$) = ГПМЦ+натрію КМЦ ($\pm 0,97\%$) = натрію КМЦ ($\pm 0,99\%$) > ГПМЦ 90-100000 ($\pm 1,36\%$) > ГПМЦ 90-4000 ($\pm 1,44\%$). Тобто найкращі результати отримали серії, які містять ГЕЦ QR-3L. Майже однаковий результат у серій з гумою трагаканту, карбополом 21, ГПЦ (Klucel GF), ГПМЦ 60-4000, ГПМЦ+натрію КМЦ та натрію КМЦ (Н). Гірший результат мають серії з ГПМЦ 90-100000 (Tylorpur) та ГПМЦ 90-4000.

Отримані дані дослідження стійкості до роздавлювання таблеток німесуліді (y_9) показали статистичну значимість усіх вивчаючих груп ДР. Їх вплив можна зобразити у вигляді нерівності: $E > D > A > C > B$.

Фактор Е (пролонгатор) здійснює найбільший вплив на цей показник та суттєво перевищує всі інші фактори. Графічне зображення впливу досліджуваних пролонгаторів на стійкість таблеток німесуліді до роздавлювання наведено на рисунку 4.7.

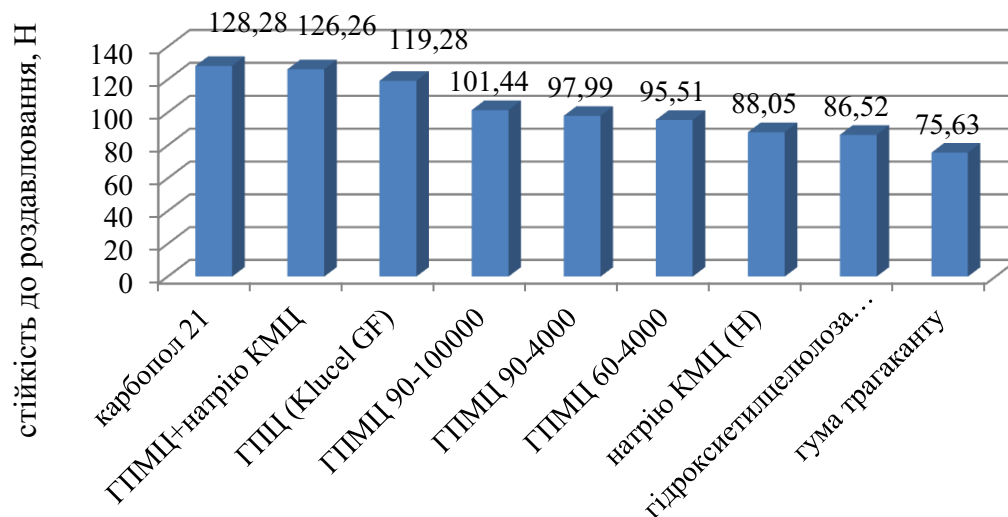


Рисунок 4.7 – Залежність стійкості таблеток німесуліді до роздавлювання від природи пролонгатора

Згідно з отриманими результатами можна зробити висновок, що найвищу стійкість до роздавлювання таблеток німесуліді забезпечують карбополом 21 та ГПМЦ+натрію КМЦ. Тоді як з гумою трагаканту отримали таблетки зі стійкістю до роздавлювання в 1,7 разів нижче (75,63 Н).

У групі зволожувачів ранжований ряд переваг має наступний порядок: карбопол 21 (137,78 Н) > ГПЦ (SL-Fine Powder) (108,93 Н) = крохмаль картопляний (108,38 Н) = гіпромелоза Е15 (105,80 Н) > натрію КМЦ (7MF) (97,39 Н) = ГПЦ (Klucel EF Pharm) (96,32 Н) > ГПМЦ L-НРС LH-11 (94,70 Н) = гума арабіки (92,03 Н) > гіпромелоза Е5 (77,63 Н). Найкращі показники стійкості таблеток німесуліді до роздавлювання показали серії, що вміщували в складі карбопол 21. Наявність гіпромелози Е5 в складі таблеток призводить до найменшої міцності таблеток.

При дослідженнях наповнювачів визначальний вплив на стійкість таблеток німесуліді до роздавлювання проявляє лактоза моногідрат 200. При її використанні середнє значення стійкості до роздавлювання складає 108,06 Н. Для таблеток, до складу яких входили МКЦ 101 чи кальцію гідрофосфат, результати за даним показником становили 102,11 Н та 96,14 Н відповідно.

Залежність стійкості таблеток німесуліді до роздавлювання від природи змащувальних речовин виявляється нерівністю: магнію стеарат (108,19 Н) > натрію стеарилфумарат (101,11 Н) > кальцію стеарат (97,01 Н).

Лідером серед ковзних речовин за впливом на стійкість таблеток німесуліді до роздавлювання є неусілін US 2, що забезпечує 105,49 Н. Приблизно так само впливає тальк зі значенням 103,26 Н. Найгірші результати на рівні 97,57 Н показали таблетки з аеросилом у складі.

Результати дисперсійного аналізу показали, що на стиранисть таблеток німесуліді (y_{10}) впливають лише 3 фактори, що виражається у наступній нерівності: $B > A > E$.

Визначальний вплив на стиранисть таблеток німесуліді має фактор В (ковзні речовини). При цьому мінімальну стиранисть (0,03 %) забезпечує додавання аеросилу. Гірший результат (0,10 %) отримували при додаванні тальку чи неусіліну US 2.

Серед наповнювачів найнижчі значення стиранисті таблеток отримували при додаванні кальцію гідрофосфату – 0,05 % та лактози моногідрату 200 – 0,07 %. При додаванні МКЦ 101 стиранисть збільшилась до 0,11 %.

Природа пролонгатора (фактор E) також впливає на показники стираності таблеток німесулід, ранжований ряд переваг можна виразити наступним чином: ГПМЦ 60-4000 (0,03 %) > ГПЦ (Klucel GF) (0,04 %) > гума трагаканту (0,06 %) = ГПМЦ+натрію КМЦ (0,06 %) = ГПМЦ 90-100000 (0,07 %) = карбопол 21 (0,08 %) = ГЕЦ QR-3L (0,08 %) > натрію КМЦ (0,12 %) > ГПМЦ 90-4000 (0,16 %). Найкращі показники по стираності таблеток отримували при додаванні ГПМЦ 60-4000 та ГПЦ (Klucel GF). Найбільшу втрату в масі при стиранні отримували у тих серіях таблеток, що містили ГПМЦ 90-4000.

Розчинення є одним з визначальних показників при розробці таблеток пролонгованого вивільнення, що показує швидкість вивільнення АФІ з ЛФ. Для таблеток німесулід оцінювали вивільнення діючої речовини впродовж 12 годин, у відсотках (y_{11}). Вплив вивчених факторів на розчинення пролонгованих таблеток з німесулідом ілюструє наступний ряд переваг: E > D > A > C.

Експериментально доведено, що вирішальним фактором, який впливає на процес вивільнення діючої речовини, є пролонгатори. Залежність розчинення від природи пролонгатора показано на рисунку 4.8.

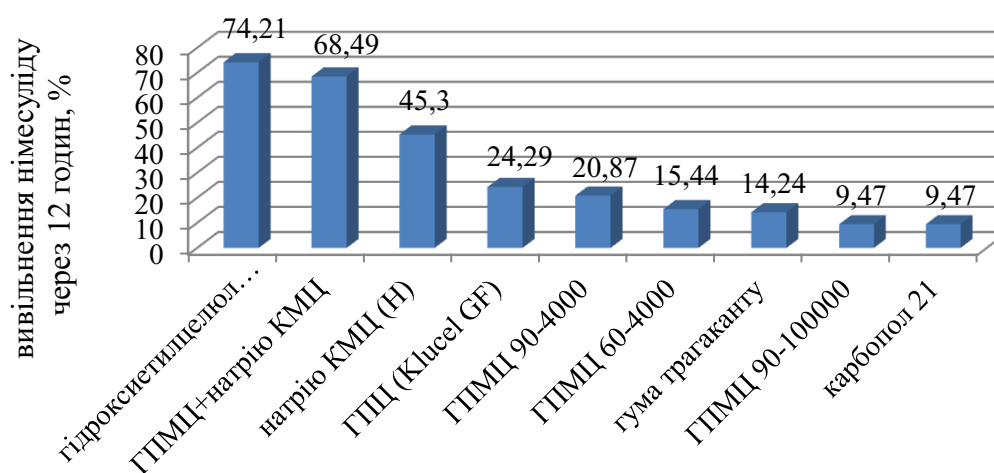


Рисунок 4.8 – Залежність розчинення пролонгованих таблеток німесулід від природи пролонгатора

Найкращі показники вивільнення АФІ досягали при додаванні ГЕЦ QR-3L – 74,21 % німесулід вивільнялося впродовж 12 годин. Найгірші результати (9,47 %) отримували при додаванні карбополу 21 та ГПМЦ 90-100000 (Tylopor).

Природа зволожувача також значно впливає на вивільнення діючої речовини з таблеток. На рисунку 4.9 зображено залежність розчинення від природи зволожувача. Найвище розчинення (58,03 %) отримували для тих серій таблеток, що містять ГПЦ (Klucel EF Pharm), тоді як серії з карбопол 21 розчинялися найменше – 12,53 %.

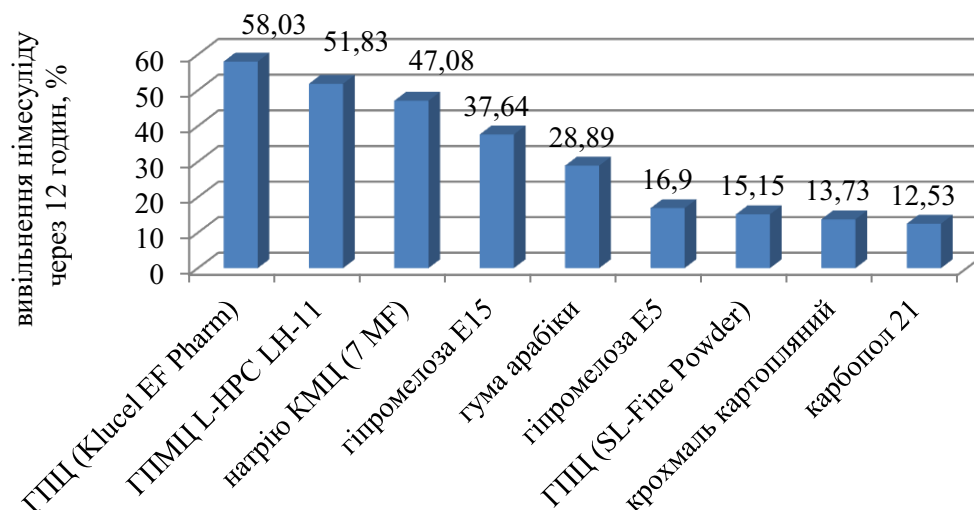


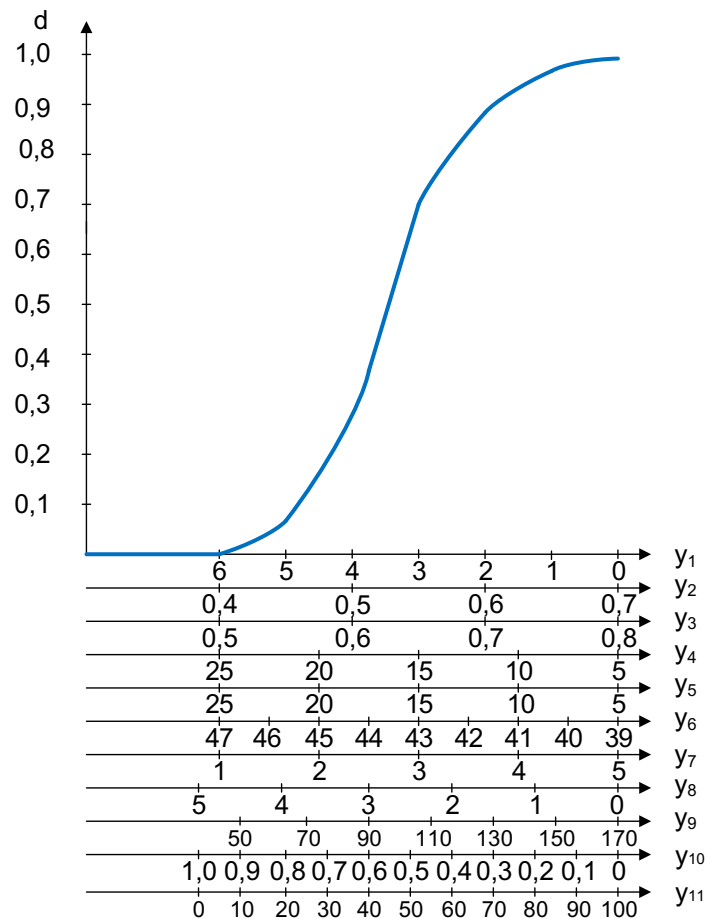
Рисунок 4.9 – Залежність розчинення пролонгованих таблеток німесуліді від природи зволожувача

Серед наповнювачів переваги за впливом на відсоток вивільнення діючої речовини з таблеток має лактоза моногідрат 200, при додаванні якої отримували значення розчинення – 36,71 %. Тоді як МКЦ 101 та кальцію гідрофосфат забезпечували розчинення на 30,84 % та 26,39 % відповідно.

Фактор С (змащувальні речовини) також впливає на розчинення таблеток німесуліді. При цьому серії з натрію стеарилфумарат забезпечували краще розчинення – 36,14 %, тоді як кальцію стеарат – 31,08 %. Мінімальне розчинення – 26,70 % виявилось при додаванні магнію стеарату.

Проведені дослідження дозволили встановити вплив ДР на основні фармако-технологічні показники таблеток німесуліді. За кожним відгуком отримали ряди переваг, які в більшості випадків мали в якості «лідерів» різні ДР.

Вибір кращих ДР здійснювали за допомогою функції бажаності (рис. 4.10).

Рисунок 4.10 – Графік функції бажаності для u_1 - u_{11}

За допомогою графічної функції бажаності (рис. 4.10) переводили значення відгуків ($u_1 - u_{11}$) в безрозмірну функцію бажаності ($d_1 - d_{11}$). Потім знаходили безрозмірні значення d , підставляли у рівняння і отримували узагальнений показник D . Результати статистичної обробки наведено в таблиці В.3 додатку В.

За допомогою обчислень встановили значущість усіх досліджуваних факторів у наступній послідовності: $A > E > D > B > C$.

Отже, в загальному, домінуючий вплив на показники функції бажаності проявляли наповнювачі (фактор А): кальцію гідрофосфат (0,59) > лактоза моногідрат 200 (0,49) > МКЦ 101 (0,37). Це свідчить, що найкращими наповнювачами є кальцію гідрофосфат та лактоза моногідрат 200.

Суттєвим є також вплив пролонгаторів (фактор Е), представлений на рисунку 4.11.

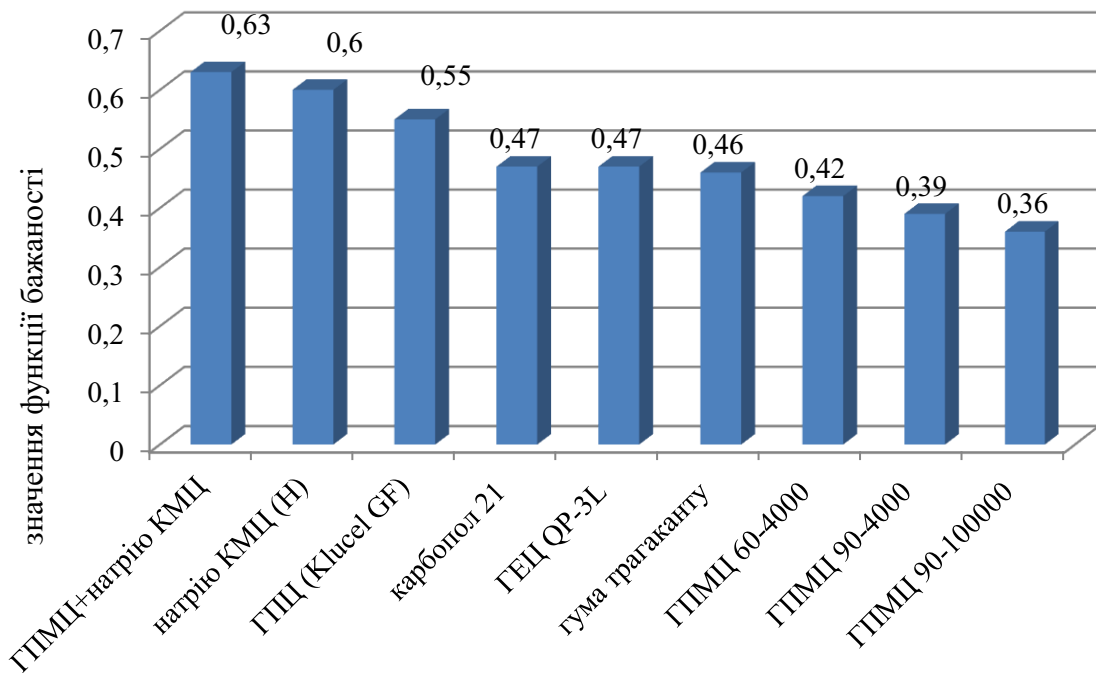


Рисунок 4.11 – Вплив пролонгаторів на показники функції бажаності

Переваги має ГПМЦ+натрію КМЦ, близький до нього за результатом функції бажаності є натрію КМЦ (Н). В подальшому, для досліджень кількостей ДР, замість суміші ГПМЦ+натрію КМЦ марки CompactCel SR, було обрано окремі речовини – натрію КМЦ (Н), яка є другою в ряду переваг та ГПМЦ 60-4000, яка має переваги над іншими типами ГПМЦ. Використання окремих речовин користується більшим попитом на виробництві, оскільки це є універсальним, доступним та економічно більш вигідним рішенням, у порівнянні із використанням вже готових сумішей.

Ряд переваг фактору Д (зволожувачі) представлено на рисунку 4.12.

Серед зволожуючих речовин кращий результат отримали при використанні гума арабіки, але оскільки дана ДР є менш універсальною для виробництва, в подальшому було обрано натрію КМЦ (7 MF).

Із групи ковзних речовин перевагу має неусілін US 2: неусілін US 2 (0,52) > тальк (0,49) > аеросил (0,44).

Серед змащувальних речовин найкращий результат отримали при використанні натрію стеарилфумарату (c_3) та магнію стеарату (c_1). Зважаючи на

їх майже однаковий результат функції бажаності – 0,50 та 0,49 відповідно, їх було обрано для подальших досліджень.

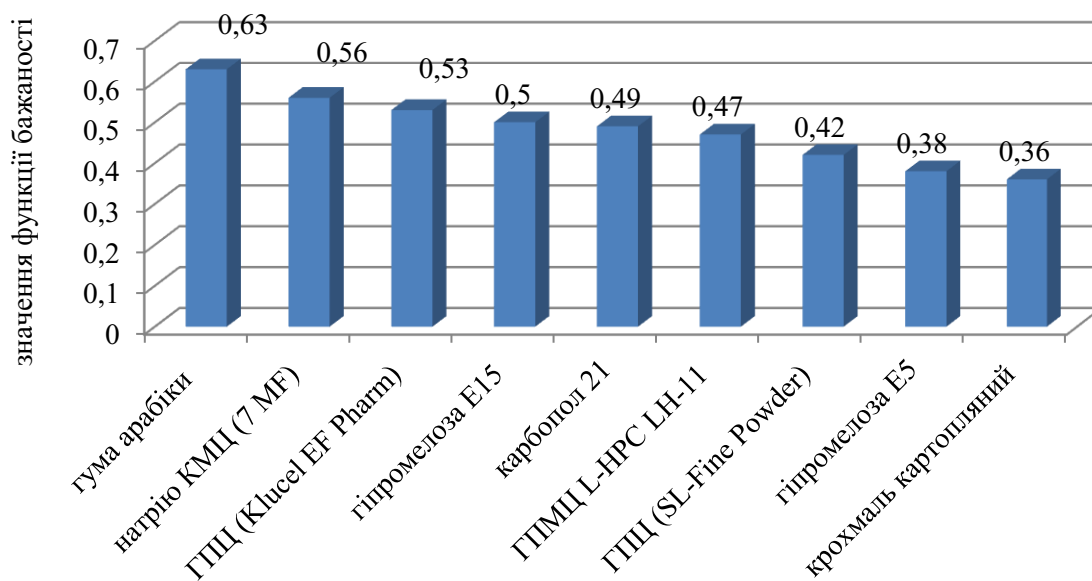


Рисунок 4.12 – Вплив зволожувачів на показники функції бажаності

4.3 Дослідження впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості таблеток німесуліді з пролонгованим вивільненням

На основі проведених досліджень з вибору ДР для розробки таблеток німесуліді з пролонгованим вивільненням обрано кращі екципієнти. Відібрані ДР підлягали експериментальному дослідженню щодо їх оптимального співвідношення в складі таблеток. Ці ДР були згруповані у 7 кількісних факторів, які вивчали на нижньому (-), основному (0) та верхньому (+) рівнях відповідно до їх вмісту в розрахунку на одну таблетку у міліграмах.

Кількісні фактори та їх рівні, які вивчалися при створенні оптимального складу таблеток німесуліді, представлені у таблиці 4.6.

План експерименту для вивчення семи факторів складено методом випадкового балансу. Здійснено 10 серій дослідів з різним кількісним співвідношенням ДР. Всі серії містять діючої речовини німесуліді 200 мг на одну таблетку, а також кількість кальцію гідрофосфату, необхідну для одержання середньої маси таблетки 600 мг. Отримані таблетки німесуліді аналізували

згідно з вимогами ДФУ [118]. Матриця планування експерименту та результати дослідження порошків і таблеток німесулідю наведено у таблиці 4.7.

Таблиця 4.6 – Кількісні фактори та їх рівні, які вивчалися при створенні оптимального складу таблеток німесулідю (на одну таблетку)

Позначення фактору	Фактори	Рівні факторів		
		нижній «-»	основний «0»	верхній «+»
x ₁	кількість лактози моногідрат (200), мг	120	135	150
x ₂	кількість неусіліну US2, мг	6	18	30
x ₃	кількість натрію стеарилфумарату, мг	3	6	9
x ₄	кількість магнію стеарату, мг	0	3	6
x ₅	кількість натрію КМЦ (7MF), мг	18	24	30
x ₆	кількість натрію КМЦ (Н), мг	60	75	90
x ₇	кількість ГПМЦ 60-4000, мг	60	75	90

Таблиця 4.7 – Матриця планування експерименту та результати випробувань порошкових мас і таблеток німесулідю

Серія	x ₁	x ₂	x ₃	x ₄	x ₅	x ₆	x ₇	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅	y ₆	y ₇	y ₈	y ₉	y ₁₀	y ₁₁
1	-	-	-	+	+	+	-	1,78	0,579	0,651	11,06	13,1	41,5	5	1,00	90,20	0,14	98,2
2	-	+	-	+	-	+	-	2,06	0,561	0,655	14,35	14,5	40,1	5	1,10	110,90	0,07	99,7
3	+	-	-	-	-	-	+	1,69	0,563	0,655	14,05	14,0	40,9	5	1,51	101,90	0,13	81,9
4	+	+	-	-	+	-	+	1,27	0,534	0,624	14,42	15,2	40,2	5	0,84	101,90	0,03	76,1
5	-	-	+	+	-	-	+	1,67	0,565	0,629	10,17	12,1	40,4	5	1,16	85,55	0,21	80,3
6	-	+	+	-	+	+	-	2,91	0,572	0,656	12,80	15,3	40,9	5	0,85	112,60	0,09	98,3
7	+	-	+	+	+	-	-	2,26	0,597	0,704	15,20	11,9	41,1	5	0,92	101,25	0,16	62,5
8	+	+	+	-	-	+	+	2,31	0,515	0,601	14,31	13,4	39,8	5	1,22	101,35	0,12	99,9
9	0	0	0	0	0	0	0	2,26	0,570	0,667	14,54	13,5	41,1	5	1,56	109,30	0,15	91,8
10	0	0	0	0	0	0	0	2,41	0,559	0,654	14,53	13,5	41,1	5	1,11	109,80	0,14	87,4

Примітка. y₁ – втрата в масі при висушуванні грануляту, %; y₂ – насипна густина порошкової маси, г/мл; y₃ – густина після усадки порошкової маси, г/мл; y₄ – індекс Карра порошкової маси, %; y₅ – текучість порошкової маси, с/100 г; y₆ – кут природного укосу порошкової маси, °; y₇ – зовнішній вигляд таблеток, бали; y₈ – однорідність маси, %; y₉ – стійкість до роздавлювання, Н; y₁₀ – стираність, %; y₁₁ – вивільнення німесулідю з таблеток через 24 години, %.

Визначення значущих факторів проводили за допомогою діаграм розсіювання. Значущість виділених ефектів перевіряли за допомогою критерію Стьюдента.

Вплив кількісних факторів на втрату в масі при висушуванні грануляту (y₁) наведено на рисунку 4.13.

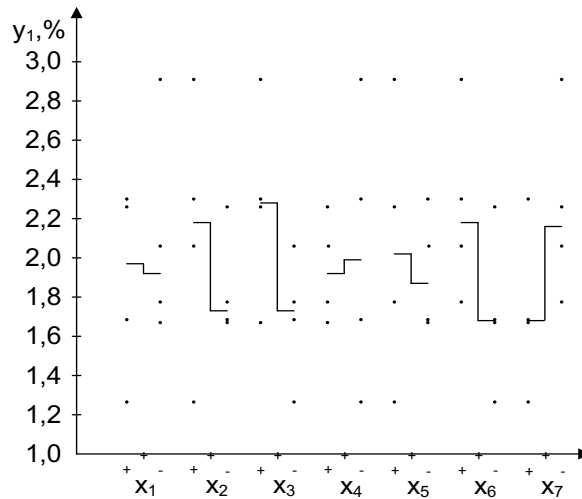


Рисунок 4.13 – Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на втрату в масі при висушуванні грануляту

Результати статистичної обробки даних дослідження втрати в масі при висушуванні показали статистичну значимість факторів x_2 , x_3 , x_6 , x_7 , що доводить про їх суттєвий вплив на досліджуваний процес. Зменшення кількостей неусіліну US2 (x_2), натрію стеарилфумарату (x_3) та натрію КМЦ (Н) (x_6) сприяє покращенню даного показника – втрата в масі при висушуванні знижується. При збільшенні кількості ГПМЦ 60-4000 (x_7) втрата в масі при висушуванні також зменшується.

На основі положень медіан діаграми розсіювання можна зробити висновок, що всі інші фактори не мають суттєвого впливу на цей показник. Зменшення кількості натрію КМЦ (7MF) (x_5) призводить до зниження втрати в масі при висушуванні. Також до покращення даного показника призводить збільшення кількості магнію стеарату (x_4). Зміна кількостей лактози моногідрату (200) (x_1) практично не призводить до змін втрати в масі при висушуванні грануляту.

Вплив кількісних факторів на насипну густину порошкової маси (y_2) наведено на рисунку 4.14.

Найсуттєвіше на насипну густину порошкової маси впливають фактори x_1 , x_2 , x_4 , x_7 . При зменшенні кількостей лактози моногідрату (200) (x_1), неусіліну

US2 (x_2) та ГПМЦ 60-4000 (x_7) насипна густина збільшується. До покращення насипної густини також призводить збільшення кількості магнію стеарату (x_4).

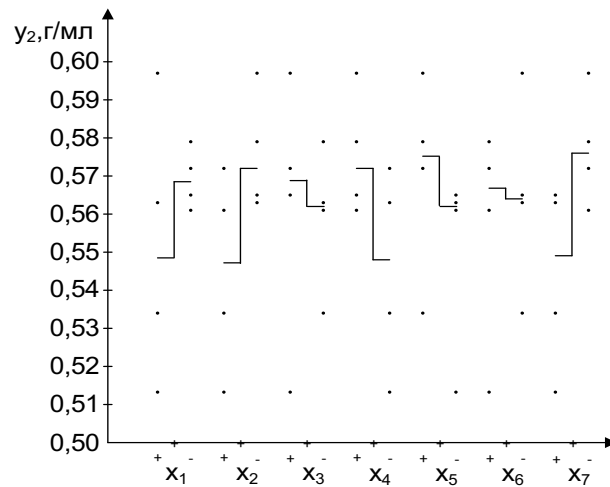


Рисунок 4.14 – Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на насипну густину порошкової маси німесулідру

Зміна кількостей інших показників не має суттєвого впливу на насипну густину. Збільшення кількостей натрію КМЦ (7MF) (x_5), натрію стеарилфумарату (x_3) та натрію КМЦ (Н) (x_6) призводить до покращення насипної густини порошкової маси.

Вплив кількісних факторів на густину після усадки порошкової маси (y_3) наведено на рисунку 4.15.

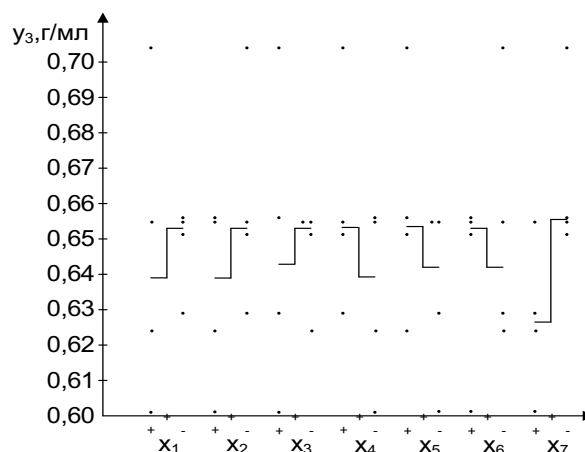


Рисунок 4.15 – Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на густину після усадки порошкової маси німесулідру

Дані рисунка підтверджують, що на густину після усадки порошкової маси суттєво впливає лише один фактор x_7 . При цьому зменшення кількості ГПМЦ 60-4000 призводить до покращення даного показника.

Фактори $x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6$ в межах вивчених інтервалів не суттєво впливають на густину після усадки порошкової маси. На основі положень медіан діаграми розсіювання для покращення даного показника потрібно зменшувати кількості лактози моногідрату (200) (x_1), неусіліну US2 (x_2), натрію стеарилфумарату (x_3) та збільшувати кількості магнію стеарату (x_4), натрію КМЦ (7MF) (x_5) та натрію КМЦ (Н) (x_6).

Вплив кількісних факторів на Індекс Карра порошкової маси (y_4) наведено на рисунку 4.16.

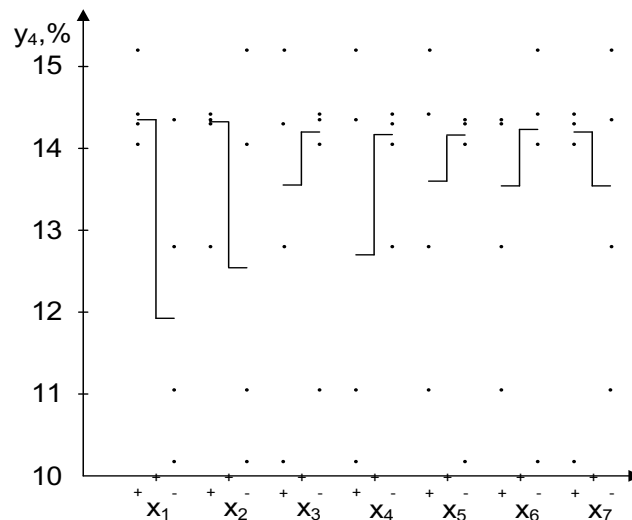


Рисунок 4.16 – Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на індекс Карра порошкової маси німесулід

Відповідно до рисунка, фактори x_1, x_2, x_4 найбільш суттєво впливають на даний показник. При зменшенні кількостей лактози моногідрату (200) та неусіліну US2 текучість порошкової маси, що характеризується Індексом Карра, покращується. Також Індекс Карра зменшується при збільшенні кількості магнію стеарату.

Статистична значущість інших факторів не підтвердилась. Відповідно до одержаної діаграми розсіювання Індекс Карра приблизно на однаковому рівні

зменшується при збільшенні кількості натрію стеарилфумарату (x_3), натрію КМЦ (7MF) (x_5), натрію КМЦ (Н) (x_6). Із зменшенням кількості ГПМЦ 60-4000 (x_7) досліджуваний показник знижується.

Вплив кількісних факторів на текучість порошкової маси (y_5) наведено на рисунку 4.17. Як видно з діаграми розсіювання, даний показник найбільше залежить від впливу неусіліну US2 (x_2), натрію стеарилфумарату (x_3) та магнію стеарату (x_4). Зменшення кількості неусіліну US2 призводило до покращення текучості. При додаванні в порошкову масу більшої кількості натрію стеарилфумарату та магнію стеарату текучість знижувалась.

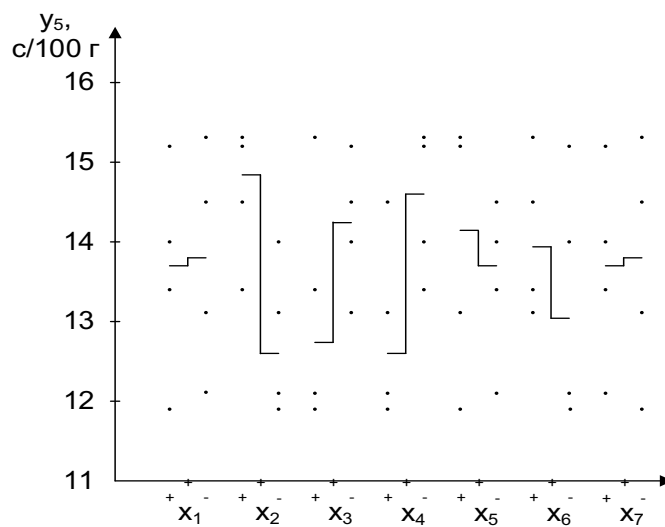


Рисунок 4.17 – Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на текучість порошкової маси

Фактори x_5 та x_6 мали менший вплив на досліджуваний показник. При зменшенні кількостей натрію КМЦ (7MF) та натрію КМЦ (Н) текучість знижувалась. Практично не впливали на текучість порошкової маси зміни кількостей лактози моногідрату (200) (x_1) та ГПМЦ 60-4000 (x_7).

Вплив кількісних факторів на кут природного укосу порошкової маси (y_6) наведено на рисунку 4.18. Відповідно до одержаної діаграми розсіювання отримали значущі фактори, що найбільш суттєво впливають на кут природного укосу таблетмаси – x_2 , x_5 , x_7 . Кількість неусіліну US2 (x_2) суттєво впливає на даний показник, так при додаванні більшої кількості даної речовини кут природного укосу покращується, так само як і при збільшенні кількості ГПМЦ

60-4000 (x_7). Також до зниження кута природного укусу призводить зменшення кількості КМЦ (7MF) (x_5).

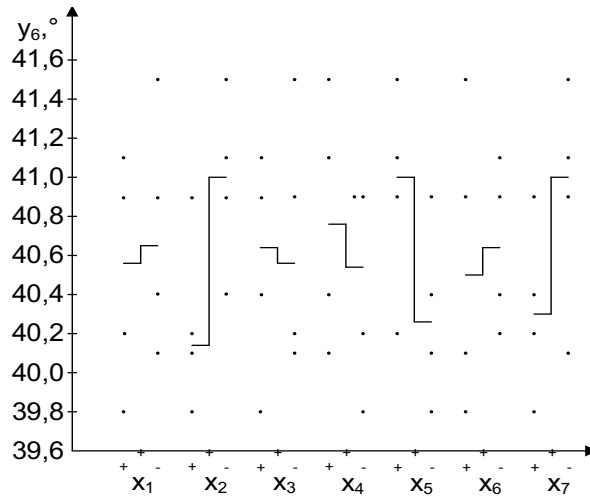


Рисунок 4.18 – Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на кут природного укусу порошкової маси німесулід

Статистична значущість інших факторів не підтвердилась. До покращення кута природного укусу призводить збільшення кількостей лактози моногідрату (200) та натрію КМЦ (Н), а також зменшення кількостей натрію стеарилфумарату та магнію стеарату.

Для зовнішнього вигляду таблеток (y_7) усі досліджувані фактори незначимі, оскільки всі серії отриманих таблеток оцінено на 5 балів.

Вплив кількісних факторів на однорідність маси таблеток (y_8) наведено на рисунку 4.19.

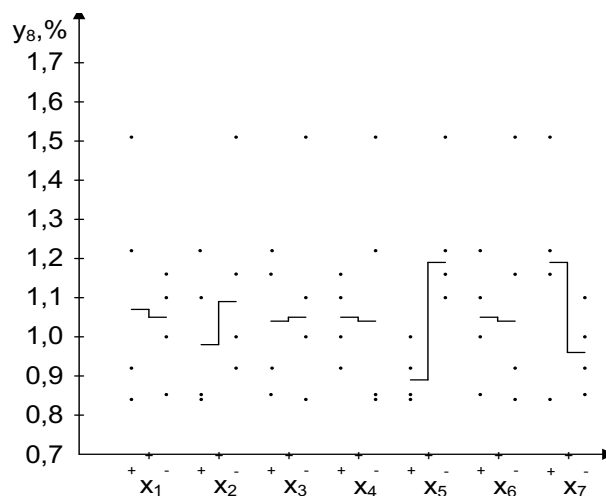


Рисунок 4.19 – Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на однорідність маси таблеток німесулід

Для даного показника статистично значущими є лише два фактори – x_5 та x_7 . Відхилення від середньої маси таблеток було меншим при додаванні більшої кількості натрію КМЦ (7MF), але зменшенні кількості ГПМЦ 60-4000.

Для інших факторів статистична значимість в межах вивчених інтервалів не підтвердилась.

Вплив кількісних факторів на стійкість таблеток до роздавлювання (y_9) наведено на рисунку 4.20. На показник стійкості до роздавлювання таблеток німесуліді найбільш впливають наступні фактори: кількість неусіліну US2 (x_2) та кількість магнію стеарату (x_4). Так, при збільшенні вмісту неусіліну US2 та зменшенні кількості магнію стеарату отримували більш міцні таблетки.

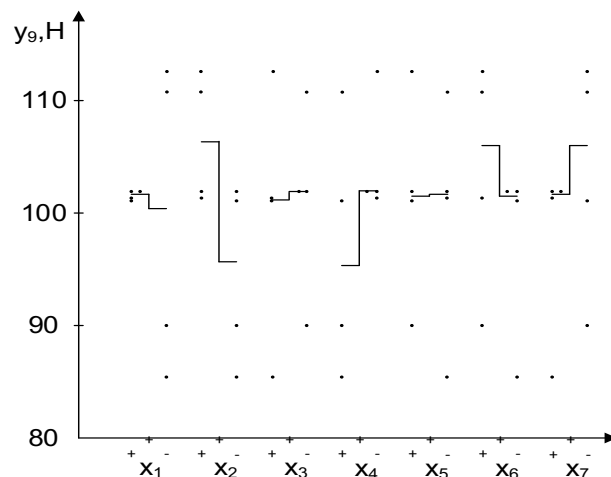


Рисунок 4.20 – Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на стійкість таблеток німесуліді до роздавлювання

Зміна кількостей інших факторів не мала суттєвого впливу на досліджуваний показник.

Вплив кількісних факторів на стиранисть таблеток німесуліді (y_{10}) наведено на рисунку 4.21. Отримані експериментальні значення показали суттєвий вплив на стиранисть таблеток німесуліді факторів x_2 , x_3 , x_4 та x_6 . Зменшення втрати в масі при стиранні забезпечується зменшенням кількостей натрію стеарилфумарату (x_3) та магнію стеарату (x_4). При збільшенні кількостей неусіліну US2 (x_2) та натрію КМЦ (Н) (x_6) показники стиранисті таблеток німесуліді також покращуються.

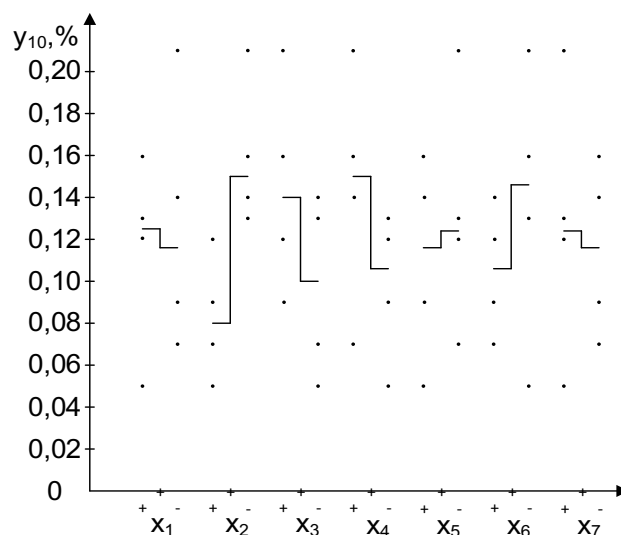


Рисунок 4.21 – Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на стираність таблеток німесулідів

Вплив факторів x_1 , x_5 та x_7 статистично не значущий. Зменшення кількостей лактози моногідрату (200) (x_1) та ГПМЦ 60-4000 (x_7) призводить до зменшення стираності таблеток німесулідів, а також до покращення даного показника призводить збільшення кількості натрію КМЦ (7MF) (x_5).

Для оцінки вивільнення діючої речовини проводили розчинення таблеток протягом 24 год, в спеціально підібраному середовищі рН 7,4 з додаванням 0,5 % твіну 80.

Вивільнення німесулідів з таблеток через 24 години, % (y_{11}) наведено на рисунку 4.22.

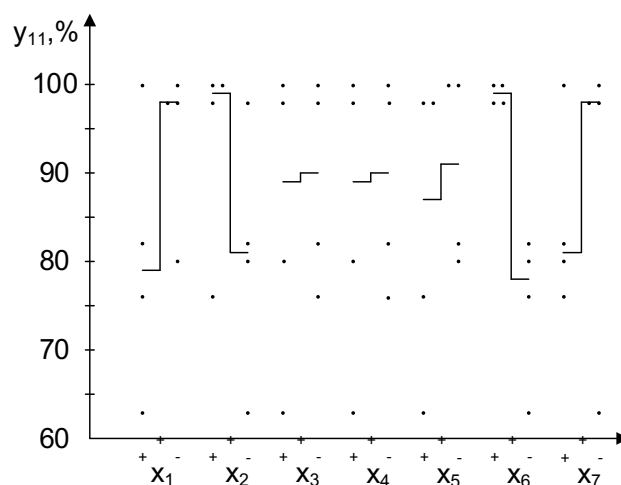


Рисунок 4.22 – Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на вивільнення німесулідів з таблеток

Дані рисунка 4.22 підтверджують, що на розчинення суттєво впливають фактори x_1 , x_2 , x_6 , x_7 . Кращі показники вивільнення АФІ отримували у серіях, що містили більші кількості неусіліну US2 (x_2) та натрію КМЦ (Н) (x_6). При зменшенні кількості лактози моногідрату (200) (x_1) і ГПМЦ 60-4000 (x_7) з таблеток вивільняється більша кількість діючої речовини через 24 години.

На основі положень медіан діаграми розсіювання можна зробити висновок, що всі інші фактори не мають суттєвого впливу на кількість вивільнення німесуліді з таблеток. Зменшення кількості натрію КМЦ (7MF) (x_5) призводить до незначного збільшення швидкості вивільнення німесуліді з таблеток. Зміна кількостей натрію стеарилфумарату (x_3) і магнію стеарату (x_4) практично не призводить до зміни цього показника.

Отже, методом випадкового балансу встановлено вплив кількостей досліджуваних ДР на основні фармако-технологічні характеристики грануляту, порошкової маси та таблеток німесуліді, а також виділено значущі фактори. Зведені результати дослідження кількостей ДР при розробці таблеток німесуліді пролонгованого вивільнення показано у таблиці 4.8.

Таблиця 4.8 – Зведені результати дослідження кількостей ДР при розробці таблеток німесуліді пролонгованого вивільнення

Показник	Фактор						
	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7
y_1	-	_*	_*	+	-	_*	+*
y_2	_*	_*	+	+*	+	+	_*
y_3	-	-	-	+	+	+	_*
y_4	_*	_*	+	+*	+	+	-
y_5	+	_*	+*	+*	-	-	+
y_6	+	+*	-	-	_*	+	+*
y_7	-	-	+	-	+	-	-
y_8	-	+*	+	-	+*	-	_*
y_9	+	+*	-	_*	-	+	-
y_{10}	-	+*	_*	_*	+	+*	-
y_{11}	_*	+*	-	-	-	+*	_*
Узагальнений	-	0	-	0	0	+	-

Примітка * – значимий фактор

Проведена серія додаткових досліджень за дизайном МПЕ – крутого сходження до оптимуму. Аналіз результатів, які наведені в таблиці, вказує, що до складу таблеток німесуліді доцільно вводити 120 мг лактози моногідрату 200 в розрахунку на одну таблетку (x_1 на нижньому досліджуваному рівні). Оптимальною кількістю неусіліну US2 обрано 18 мг/табл. (x_2 на основному рівні).

Порівняння вмісту двох змащувальних речовин – кількостей натрію стеарилфумарату (x_3) і магнію стеарату (x_4) показало визначальний вплив фактору x_4 на досліджувані показники, оскільки для нього спостерігаємо більше значимих факторів. За узагальненими результатами при створенні таблеток німесуліді доцільним є введення 6 мг магнію стеарату на одну таблетку (x_4 на основному рівні).

Проведені експериментальні дослідження доводять, що кращі фармако-технологічні показники порошкових сумішей і таблеток німесуліді отримували при використанні 24 мг натрію КМЦ (7MF) в розрахунку на одну таблетку (x_5 на основному досліджуваному рівні).

Для фактору x_6 (кількість натрію КМЦ марки Н) більшість значимих відгуків були на верхньому рівні. Серед вивчених кількостей ГПМЦ 60-4000 (x_7) відмічено 6 значимих факторів, причому більшість з них були на нижньому рівні. Оскільки для пролонгаторів визначальним показником є розчинення (y_{11}), переваги отримали введення до оптимального складу 90 мг натрію КМЦ (Н) та 60 мг ГПМЦ 60-4000 в розрахунку на 1 таблетку.

Отже, отримані результати дозволили визначити оптимальні кількості досліджуваних ДР, що забезпечують найкращі значення показників якості.

4.4 Характеристика оптимального складу та способу виготовлення таблеток німесуліді з пролонгованим вивільненням

Враховуючи результати досліджень розробки складу, оновлено оцінку ризиків варіабельності формуляції. Дані наведено в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9 – Оновлена оцінка ризиків варіабельності формуляції

Показник якості препарату	Змінна складу									
	Природа наповнювача	Природа ковзної речовини	Природа змащувальної речовини	Природа зволожуючої речовини	Природа пролонгатора	Кількість наповнювача	Кількість ковзної речовини	Кількість змащувальної речовини	Кількість зволожуючої речовини	Кількість пролонгатора
Опис	Низький*	Низький*	Низький	Низький	Низький*	Низький	Низький*	Низький*	Низький*	Низький*
Однорідність дозованих одиниць	Низький*	Низький	Низький*	Низький*	Низький*	Низький*	Низький	Низький	Низький*	Низький*
Стійкість до роздавлювання	Низький*	Низький*	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький*	Низький*	Низький*	Низький*
Стираність	Низький*	Низький*	Низький	Низький	Низький*	Низький*	Низький*	Низький	Низький*	Низький
Розчинення	Низький*	Низький*	Низький	Низький*	Низький*	Низький*	Низький*	Низький*	Низький*	Низький*
Примітка. * – рівень ризику був знижений.										

В результаті проведених досліджень розробки складу встановлено оптимальний якісний та кількісний склад таблеток пролонгованого вивільнення з німесулідом, представлений у табл. 4.10.

Таблиця 4.10 – Оптимальний склад ЛЗ «Німесулід, таблетки пролонгованого вивільнення, по 200 мг»

Найменування компоненту	Кількість	
	мг/табл.	%
Німесулід	200	33,33
лактоза моногідрат 200	120	20,00
неусілін US2	18	2,00
магнію стеарат	6	1,00
натрію КМЦ (7MF)	24	4,00
натрію КМЦ (Н)	90	15,00
ГПМЦ 60-4000	60	10,00
кальцію гідрофосфат	82	13,67
Всього:	600	100

Для одержання розробленого ЛЗ використовували наступну технологію (кількості зазначені на 1 таблетку): у змішувач вносять 200 мг німесулідів і змішують з 120 мг лактози моногідрату 200, 82 мг кальцію гідрофосфату, 60 мг ГПМЦ 60-4000 та 90 мг натрію КМЦ (Н). Отриману суміш зволожують 5 % розчином натрію КМЦ (7MF). Вологу масу гранулюють за допомогою сита з діаметром отворів 5 мм і висушують при температурі 60°C. Гранули пропускають через сито з діаметром отворів 2 мм. На стадії опудрення до гранул додають 18 мг неусіліну US2 та 6 мг магнію стеарату, ретельно перемішують до однорідної маси. Отриману суміш пресують таблетною машиною ротаційного типу.

З метою вивчення параметрів технологічного процесу додатково досліджували вплив зусилля пресування на показники якості таблеток. Для цього з таблетмаси оптимального складу отримували таблетки при зміні зусилля пресування в діапазоні від 5 кН до 25 кН з інтервалом 2,5 кН. Усі таблетки відповідали фармакопейним вимогам. В результаті досліджень спостерігали, що при

збільшенні зусилля пресування поверхня таблеток стає більш блискучою, а висота – меншою. Залежність стійкості до роздавлювання та стираності від прикладеного основного зусилля пресування показано на рисунках 4.23 та 4.24.

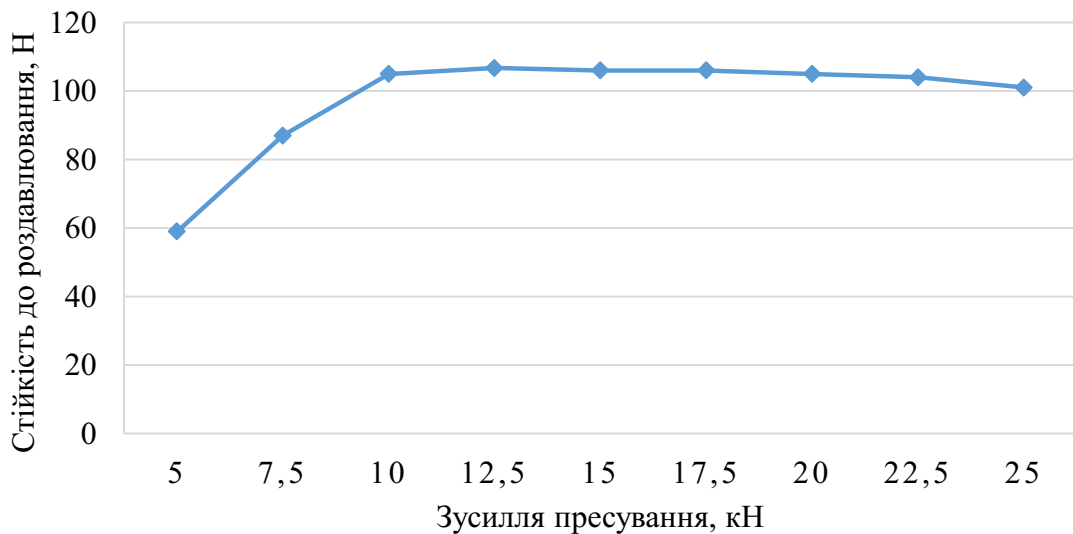


Рисунок 4.23 – Вплив зусилля пресування на стійкість таблеток німесулідів до роздавлювання

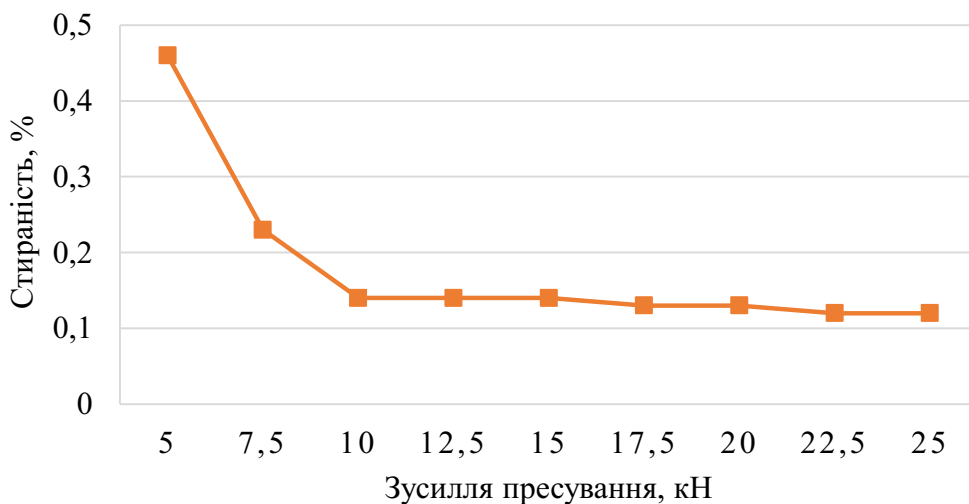


Рисунок 4.24 – Залежність стираності таблеток німесулідів від зусилля пресування

Як видно з рисунку 4.23, при зміні зусилля пресування крива має вигляд параболи. При збільшенні зусилля пресування до 10 кН стійкість до роздавлювання різко підвищується і досягає максимуму 107 Н при 12,5 кН. В інтервалі від 10 кН до 20 кН цей показник залишається без змін. Прикладання вищого

зусилля пресування супроводжується поступовим зниженням стійкості до роздавлювання, що можна пояснити деформацією частинок компонентів таблеток.

При зміні зусилля пресування відмічено обернено пропорційну залежність стираності. В інтервалі від 5 кН до 10 кН стираність таблеток стрімко знижується. В подальшому при прикладанні вищого зусилля пресування стираність таблеток практично залишалася на одних значеннях (0,12-0,14 %).

На основі проведених досліджень можна стверджувати, що оптимальним зусиллям пресування, що забезпечує найкращі показники якості з мінімальними відхиленнями, є діапазон від 10 кН до 15 кН.

Гранулят запропонованого складу характеризувався втратою в масі при висушуванні 2,24 %. Порошкова маса мала насипну густину ($0,573 \pm 0,03$) г/мл, густину після усадки ($0,675 \pm 0,02$) г/мл, індекс Карра 15,11 %, текучість ($13,8 \pm 0,2$) с/100 г, кут природного укусу ($38,3 \pm 1,9$) ° і пресувалася без ускладнень. Таблетки, отримані при оптимальному зусиллі пресування 12,5 кН були цілі, рівні, блискучі, жовтого кольору з мармуровим відтінком діаметром ($12,03 \pm 0,09$) мм. Середня маса становила $0,5996 \text{ г} \pm 1,18 \%$, стійкість до роздавлювання – ($106,73 \pm 5,82$) Н, стираність – ($0,14 \pm 0,01$) %.

Для таблеток німесуліді досліджено кінетику вивільнення діючої речовини. Розчинення проводиться відповідно до фармакопейних вимог [118], з використанням приладу для розчинення USP 1 (кошик), при швидкості обертання – 100 об/хв. Середовище розчинення – 900 мл фосфатного буферного розчину рН 7,4 з додаванням 0,5 % твіну 80. Досліджено відсоток вивільнення діючої речовини в наступних часових точках – через 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 та 24 години. Аналіз кількостей діючої речовини, що вивільнилася з таблеток, проводиться методом ВЕРХ, з використанням колонки Zorbax Eclipse XDB C18, розміром $4,6 \times 150$ мм, з розміром часток 5 мкм. В якості рухомої фази використовувалась суміш вода – ацетонітрил – оцтова кислота льодяна у співвідношенні (45:55:1), швидкість потоку рухомої фази – 1,5 мл/хв. Детектування проводиться за довжини хвилі 300 нм.

При дослідженні розчинення за даних умов спостерігалось повне вивільнення АФІ впродовж 24 годин.

Результати дослідження кінетики вивільнення німесулідру з таблеток та графічне зображення профілю вивільнення наведено на рисунку 4.25.

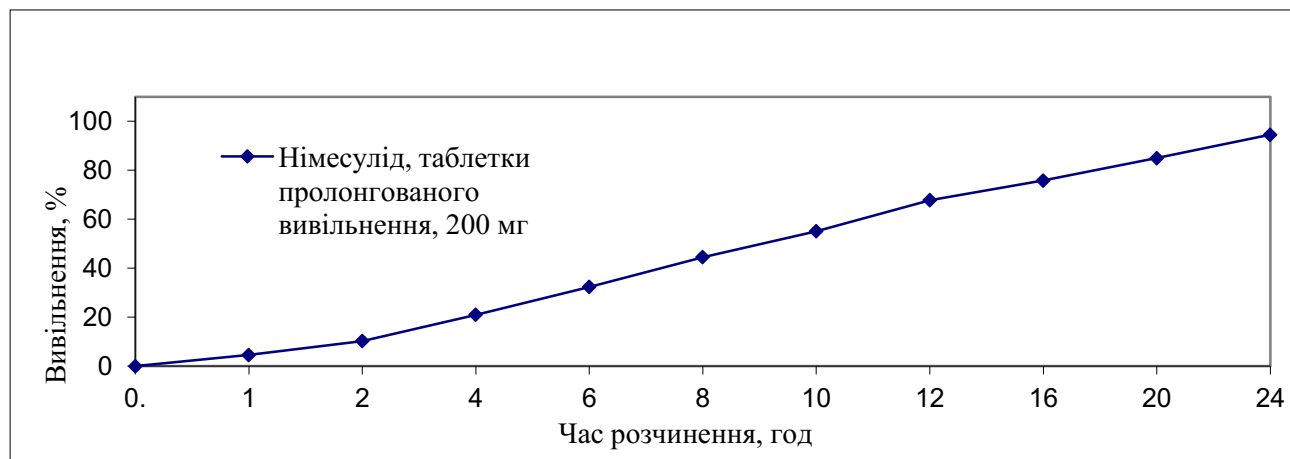


Рисунок 4.25 – Профіль розчинення ЛЗ «Німесулід, таблетки пролонгованого вивільнення, по 200 мг»

В результаті досліджень розчинення встановлено відповідність таблеток німесулідру вимогам, що пред'являються до таблеток пролонгованого вивільнення, а також цільовому профілю, оскільки АФІ вивільняється з таблеток контрольовано та спостерігається повне вивільнення впродовж 24 годин.

Технологічна схема процесу виготовлення таблеток з використанням методу вологої грануляції наведена в додатку Г.1. Отримані результати полягли в основу розробки технологічного промислового регламенту на виробництво «Німесулід, таблетки пролонгованого вивільнення, по 200 мг №10». Технологію апробовано в промислових умовах АТ «Фармак» під керівництвом начальника відділу технологічної розробки, професора, д-р. фарм. наук Гурєвої С.М. (акт впровадження наведено в додатку З.1).

На основі проведених експериментальних досліджень розроблено фармацевтичний засіб «Німесулід, таблетки пролонгованого вивільнення, по 200 мг №10», новизна якого підтверджена патентом, наведеним у додатку Д.

Висновки до розділу 4:

1. Відповідно до принципів QbD, на основі даних аналізу літературних джерел, досліджень діючої та ДР, було встановлено цільовий профіль якості таблеток пролонгованого вивільнення з німесулідом, визначено КПЯ та сформована первинна оцінка ризиків варіабельності формуляції. До високих ризиків віднесено вплив природи та кількості пролонгатора на процес розчинення таблеток. В результаті проведених досліджень з розробки, знижено ризик усіх змінних складу до низького рівня.

2. Для отримання таблеток німесулідом пролонгованого вивільнення було вивчено 27 ДР, які розділили на 5 груп, відповідно до їх функціонального призначення – наповнювачі, ковзні, змащувальні, зволожуючі речовини та пролонгатори. Матриця планування експерименту на основі латинського кубу другого порядку включала 27 серій з різним поєднанням допоміжних речовин, що були досліджені за основними показниками якості порошкових мас та таблеток. Методом дисперсійного аналізу проведено статистичну обробку експериментальних результатів, побудовано ранжовані ряди переваг для 11 показників якості. За допомогою функції бажаності вибрано кращі ДР: кальцію гідрофосфат і лактози моногідрат 200, ГПМЦ+натрію КМЦ (CompactCel SR) і натрію КМЦ (Н), натрію КМЦ (7MF), неусілін US 2, натрію стеарилфумарат і магнію стеарат.

3. Методом випадкового балансу вивчено кількості обраних ДР (7 кількісних факторів), які вивчали на нижньому, основному та верхньому рівнях. На основі результатів дослідження побудовано діаграми розсіювання, за величиною медіан виділено значимі фактори. Таким чином, було обрано кількості ДР, які забезпечують найкращі показники якості, що дало змогу визначити оптимальний кількісний склад таблеток пролонгованого вивільнення на основі німесулідом: лактози моногідрат 200 – 20 %, неусілін US2 – 2 %, магнію стеарат – 1 %, натрію КМЦ (7MF) – 4 %, натрію КМЦ (Н) – 15 %, ГПМЦ 60-4000 – 10 % та кальцію гідрофосфат – 13,67 %.

4. Розроблено технологічну схему процесу виробництва таблеток пролонгованого вивільнення з німесулідом. З метою вивчення параметрів технологічного процесу, додатково досліджено вплив тиску пресування на показники якості таблеток – стиранисть та стійкість до роздавлювання. Результати показали, що оптимальним є тиск пресування в діапазоні від 10 до 15 кН.

5. Для оптимального складу таблеток пролонгованого вивільнення з німесулідом були проведені дослідження за фармако-технологічними та фізико-хімічними показниками. Результати аналізу показали відповідність вимогам цільового профілю та фармакопейним вимогам. Експериментально підтверджено, що АФІ вивільняється з таблеток контролювано та становить не менше 85 % впродовж 24 год.

Результати експериментальних досліджень, що наведені у розділі, опубліковано в наукових працях автора [51, 58, 82, 174, 187].

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ НІМЕСУЛІДУ В ФОРМІ ГРАНУЛ ДЛЯ ОРАЛЬНОЇ СУСПЕНЗІЇ

5.1 Вивчення референтного препарату і розробка цільового профілю

На першому етапі розробки складу гранул для оральної суспензії з німесулідом було вивчено якісний склад оригінального ЛЗ «Аулін, гранули для оральної суспензії 100 мг /2 г», виробництва Angelini Pharma, Чеська Республіка та генеричних препаратів, наявних на ринку Європи та України, а саме «Аффида Форт-Німесулід», Fine Foods and Pharmaceuticals H.T.M. SPA, Італія, «Німесил[®]», Laboratorios Menarini S.A., Іспанія, «Німід[®]», Kusum Healthcare Pvt Ltd., Індія, «Німелган», ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна та «Німедар», ПрАТ Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна. Встановлено, що для вищезазначених генеричних препаратів дані щодо доказу еквівалентності та доведеної ефективності з оригінальним препаратом до регулюючих органів України не подавались [182].

Всі препарати порівняння мають різний якісний склад ДР. Найчастіше до складу препаратів в якості наповнювача входить сахароза (цукор кристалічний). Особливістю ЛФ є введення солюбілізатора кетомакроголу 1000. Солюбілізатори зазвичай застосовуються з метою збільшення розчинності мало розчинних АФІ. У випадку німесуліду, для якого біодоступність обмежується тільки розчиненням, введення кетомакроголу 1000 сприяє покращенню розчинення та, тим самим, покращує біодоступність препарату. Коригентом смаку, що впливає лише на органолептичні властивості ЛЗ, виступають підсолоджувачі: рідка глюкоза висушена розпиленням, мальтодекстрин або натрію сахарин. Більшість препаратів вміщують кислоту лимонну безводну, яка є одночасно коригентом смаку, забезпечуючи кислуватий смак, та регулятором кислотності. Усі виробники для покращення органолептичних властивостей, а саме запаху, препарату до складу вводять

ароматизатор апельсин. Різниця складу проявляється при введенні крохмалю кукурудзяного чи аеросилу 200, що забезпечують покращення текучості маси при фасуванні в саше.

Для розробки генеричного ЛЗ у формі гранул для оральної суспензії з німесулідом, в якості РП було обрано «Аулін, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г», виробництва Angelini Pharma, Чеська Республіка. Вибір РП проведено відповідно до Наказу МОЗ України № 426 від 26.08.2005, згідно якого референтним є «лікарський засіб, з яким порівнюється досліджуваний лікарський засіб і який є, насамперед, оригінальним (інноваційним) лікарським засобом з доведеними ефективністю, безпекою та якістю» [183]. Проведений аналіз літературних джерел показав, що Аулін відповідає вищезазначеним критеріям [10, 24].

Перед початком розробки було встановлено основні характеристики РП наведені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 – Характеристики РП

Назва препарату	Аулін
Лікарська форма	Гранули для оральної суспензії
Виробник	«Angelini Pharma», Чеська Республіка
Діюча речовина	Німесулід
Дозування	100 мг в одноразовий пакетик по 2 г
Фармакологічна група	Протизапальний і протиревматичний засіб
Код АТС	M01A X17
Допоміжні речовини	цукроза, крохмаль кукурудзяний, рідка глюкоза висушена розпиленням, макрогол цетостеариловий ефір (кетомacroгол 1000), кислота лимонна безводна, ароматизатор із запахом апельсину
Упаковка	Пакетик із фольгоплену (папір/алюміній/поліетилен або папір/поліетилен/алюміній/сурлін) по 2 г гранул
Вторинна упаковка	По 6, 9, 14, 15, 18 або 30 пакетиків в пачку з картону
Термін зберігання	5 років

При розробці нового ЛЗ враховували встановлені межі показників (опис, рН, втрата в масі при висушуванні, кількісне визначення, домішки та ін.), зазначені в сертифікатах аналізу на оригінальний препарат, а також на генеричні

препарати, зареєстровані на ринку України. Використовуючи дані сертифікатів аналізу було сформовано вимоги до фармако-технологічних та фізико-хімічних показників якості, за якими в подальшому було досліджено РП.

Оскільки гранули з німесулідом є ТЛФ, до них застосовувався стандартний підхід порівняння профілів розчинення з РП з метою підбору складу, доведення еквівалентності *in vitro* та прогнозування результатів біоеквівалентності *in vivo*. Порівняльні дослідження профілів розчинення твердих ЛЗ є невід'ємною складовою фармацевтичної розробки генериків, оскільки дозволяють проводити науковий пошук оптимального складу та технології препарату, що розробляється, за допомогою порівняння вивільнення з РП.

Одним з ключових моментів розробки методики «Профілі розчинення», особливо для малорозчинних діючих речовин, являється вибір середовища розчинення. Враховуючи, що діюча речовина німесулід є слабкою кислотою з низькою розчинністю у воді, застосування середовищ з низькими значеннями рН (1,2 та 4,5) не є прийнятним. Тому експерименти було розпочато з розчинення в фосфатних буферних розчинах рН 6,8; 7,5 та 7,8 на приладі з лопаттю (USP II) зі швидкістю обертання 50 об/хв. Одержані за даних умов профілі розчинення оригінального препарату «Аулін, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г», наведені в додатку Е (рис. Е.1).

Відповідно до отриманих результатів, підвищення рН середовища не призвело до повного вивільнення діючої речовини. Через 2 години в середовищі рН 6,8 вивільнялося близько 10 % діючої речовини, рН 7,5 – близько 40 % та рН 7,8 – близько 70 %.

Правильно підібране середовище розчинення має задовольняти умові «sink condition», коли в заданому об'ємі, що зазвичай становить 900 мл, розчиняється щонайменше в 3 рази більша кількість діючої речовини від кількості, що міститься у ЛФ [85]. Тому для підвищення розчинення ЛЗ середовища були модифіковані шляхом додавання ПАР.

Було апробовано середовища з введенням аніонних (SLS) та неіонних (твін 80) ПАР у різних концентраціях:

- фосфатний буферний розчин рН 7,4 з додаванням 1 % твіну 80;
- фосфатний буферний розчин рН 7,4 з додаванням 0,5 % твіну 80;
- фосфатний буферний розчин рН 6,8 з додаванням 1 % твіну 80;
- фосфатний буферний розчин рН 6,8 з додаванням 0,5 % натрію лаурилсульфату.

Результати досліджень представлені в додатку Е (рис. Е.2-Е.5).

Виходячи з отриманих даних, найкращий профіль розчинення з поступовим, майже повним вивільненням діючої речовини, спостерігався в середовищах рН 6,8+1 % твін 80 та рН 7,4 + 0,5 % твін 80. Доведено, що дані середовища є дискримінаційними (мають диференціюючу здатність), тому вони були обрані в якості оптимальних для подальших порівняльних досліджень кінетики вивільнення розробленого та референтного препаратів.

Особливістю гранул з німесулідом є те, що перед застосуванням до них додають воду для утворення суспензії. Суспензії, як і інші гетерогенні системи, характеризуються кінетичною (седиментаційною) і агрегативною (конденсаційною) нестійкістю. Кінетична (седиментаційна) стійкість – це здатність дисперсної системи зберігати рівномірний розподіл часток по всьому об'єму дисперсної фази. Суспензії є кінетично нестійкими системами. Частинки суспензій у порівнянні з істинними і колоїдними розчинами мають досить великі розміри, які під впливом сили тяжіння мають здатність до седиментації, тобто опускаються на дно або спливають, в залежності від відносної щільності дисперсної фази і дисперсійного середовища.

Тому додатково було проведено дослідження приготованої суспензії РП за показниками: опис, час суспендування, розмір часток, в'язкість та густина. В результаті було встановлено, що відновлена суспензія у воді є стійкою щонайменше протягом 5 хвилин. Зважаючи на те, що приготована суспензія не підлягає зберіганню, а вживається пацієнтом в повному об'ємі одразу після приготування, дослідження седиментаційної та конденсаційної нестійкості як для референтного, так і генеричного препаратів визначено лише візуально.

Для рідини після фільтрування відновленої суспензії визначали в'язкість та густину, що дало змогу визначити вплив розчинних у воді ДР на дані показники. Результати проведених досліджень наведено в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 – Результати дослідження показників якості препарату «Аулін, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г»

Серія РП	35000045	35000579	37000039
Опис гранул	Гранульований порошок світло-жовтого кольору з запахом апельсину		
Опис приготованої суспензії	Після суспендування колір одержаного розчину білий, з світло-жовтим відтінком, непрозорий, з запахом апельсину. Візуально відсутні гранули чи агломерати.		
Час суспендування:			
вручну	27 с	26 с	27 с
на магнітній мішалці	26 с	26 с	27 с
Розмір часток, мкм			
D (10)	1,11	1,10	1,37
D (50)	5,13	5,17	7,29
D (90)	12,6	13,1	22,9
Седиментаційна стійкість	На 5 хв починає спостерігатися незначне осідання часток		
В'язкість, мм ² /с	1,0671	1,0650	1,0708
Густина, г/см ³	1,0054	1,0053	1,0056

Наведені вище результати визначення розміру часток показують, що в РП 90 % часток мають розмір менше 30 мкм, тобто АФІ є мікронізованою.

На основі результатів фізико-хімічних та біофармацевтичних характеристик РП було визначено цільовий профіль якості препарату, що розробляється, представлений в таблиці 5.3.

На наступному етапі було визначено КПЯ, факторами впливу на які є розмір часток АФІ, якісний та кількісний склад ДР та технологія виготовлення. КПЯ препарату наведено в табл. 5.4.

Відповідно до визначених КПЯ було проведено початкову оцінку ризиків варіабельності складу та визначено їх вплив на кожен з КПЯ (табл. 5.5).

Таблиця 5.3 – Цільовий профіль якості ЛЗ «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г»

Елемент цільового профілю якості	Критерій
Передбачуване застосування у клінічних умовах	Нестероїдний протизапальний та протиревматичний засіб, похідний пропіонової кислоти, АФІ якого зменшує синтез простагландинів за рахунок пригнічення активності ЦОГ-2, у результаті чого має виражену аналгетичну активність
Шлях введення	Пероральний
Лікарська форма	Гранули для оральної суспензії
Дозування	По 100 мг/2 г в саше
Вид і розмір упаковки	По 10 саше у пачці
Фармакокінетика	Терапевтично еквівалентний з референтним препаратом
Показники якості:	
Опис	Гранульований порошок світло-жовтого кольору з запахом апельсину
Ідентифікація німесулід	ВЕРХ Ультрафіолетовий спектр
рН	Від 2,5 до 3,5
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 1 %
Середня маса вмісту саше	Від 1,850 г до 2,150 г (2,0 г \pm 7,5%)
Однорідність дозованих одиниць	Має витримувати вимоги $AV \leq 15$ (n=10), $AV \leq 25$ (n=30)
Розчинення	Профілі розчинення мають відповідати РП (фактор подібності $f_2 \geq 50$)
Супровідні домішки	Вміст та профіль домішок має відповідати РП
Кількісне визначення	Німесулід від 95,0 мг до 105,0 мг
Мікробіологічна чистота ТАМС	$\leq 10^3$ КУО/г
ТУМС	$\leq 10^2$ КУО/г
Escherichia coli	Відсутність в 1 г
Термін придатності	2 роки
Умови зберігання	При температурі не вище 25 °С.

Таблиця 5.4 – КПЯ гранул для оральної суспензії з німесулідом

Показник якості	Критерій	Критичність	Обґрунтування
1	2	3	4
Опис	Гранульований порошок світло-жовтого кольору з запахом апельсину	так	Для даної ЛФ зовнішній вигляд і запах мають прямий вплив на комплаєнс пацієнта
Ідентифікація	ВЕРХ УФ-спектр	ні	Хоча ідентифікація має вирішальне значення для безпеки та ефективності, цей КПЯ можна ефективно контролювати за допомогою системи управління якістю, що й буде контролюватися при випуску лікарського препарату. Формуляція та варіабельність процесу не впливають на ідентифікацію
pH	Від 2,5 до 3,5	так	Від значення pH залежить повнота і швидкість вивільнення АФІ з ЛФ, тому варіабельність даного показника впливає на ефективність препарату та залежить від змінних складу
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 1 %	ні	Незважаючи на те, що даний показник може вплинути на опис, який є визначальним для комплаєнсу пацієнта, він не є критичним для ГЛЗ, оскільки контролюється на стадії отримання грануляту
Середня маса вмісту саше	Від 1,850 г до 2,150 г (2,0 г ± 7,5%)	ні	Варіабельність цього показника опосередковано може впливати на ефективність, так як непрямо відображає кількісний вміст АФІ в лікарській формі. Формуляція та варіабельність технологічного процесу не впливають на цей показник
Однорідність дозованих одиниць	Має витримувати вимоги	так	Варіабельність впливає на ефективність, оскільки опосередковано відображає кількісний вміст АФІ в лікарській формі. Залежить від параметрів технологічного процесу

Під час розробки складу та технології ЛЗ було враховано зазначені ризику та спрямовано заходи на їх зниження до низького рівня. Критеріями оцінки прийнятності якісного та кількісного складу були: відповідність профілів розчинення РП; відповідні фармако-технологічні показники напівпродуктів та готового продукту.

5.2 Встановлення оптимального складу допоміжних речовин при розробці гранул для оральної суспензії на основі німесулід

Виходячи з того, що менш ризикованою стратегією для розробки генерика є використання такого ж якісного складу, як і в оригінальному препараті, щоб звести до мінімуму ризику, пов'язані з сумісністю, стабільністю та біоеквівалентністю, розробку проводили з ДР, які входять до складу РП «Аулін, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г». Вихідний перелік ДР наведений у таблиці В.1 додатку В.

Враховуючи фармако-технологічні показники АФІ встановлено, що порошок німесулід не відповідає вимогам для технології сухого змішування. Отримати готовий продукт даним методом можливо при використанні ДР для покращення сипучості, що призведе до збільшення маси вмісту саше і тим самим, невідповідності референтному продукту. Тому, розробку препарату проведено з використанням методу вологої грануляції. При цьому використовували ДР для вологої грануляції, які надають масі необхідних технологічних властивостей, забезпечують точність дозування та необхідну біологічну доступність лікарської речовини.

Оскільки дана ЛФ передбачає розведення водою перед застосуванням з утворенням суспензії, ДР, що входять до складу ЛЗ, мають відповідати вимогам як для ТЛФ так і для суспензій.

Для отримання гранул для оральної суспензії німесулід в якості наповнювача використано цукрову пудру, перевагою якої є солодкий смак, що

важливо для органолептичних властивостей даної ЛФ. Як зв'язуючу речовину використовували крохмаль кукурудзяний.

В якості стабілізатора рН застосовано лимонну кислоту, що, відповідно до складу препарату порівняння, використовується в безводній формі.

Для корегування смаку приготовленої суспензії до складу лікарського препарату введено розчин глюкози, висушений розпиленням та кислоту лимонну безводну, аналогічно РП. За своїми фізико-хімічними та фармако-технологічними властивостями вони відповідають вимогам до коригентів: здатні виправляти неприємний смак, добре змішуються з гранулятом (порошками), не впливаючи на сипучість маси, не знижують активність та стабільність АФІ.

Для відтворення органолептичних властивостей РП до складу маси для саше введено ароматизатор з запахом апельсину.

З метою збільшення розчинності важкорозчинної чи практично нерозчинної лікарської речовини застосовують ПАР, що мають високе значення гідрофільно-ліпофільного балансу. Ці речовини часто називають сольобілізаторами. У даному випадку сольобілізатором виступає поліетиленгліколь цетостеариловий ефір (Кетомакрогол 1000, Kolliphor 20 CS), що представляє собою воскоподібні пластинки, які змішати в суху з іншими компонентами препарату не можливо. Тобто, до складу препарату ПАР вводиться у вигляді розчину зволожувача.

Кількісний вміст сольобілізатора розраховано експериментально, виходячи з його розчинності у воді (1:4) та необхідної кількості розчину для зволоження маси. Оптимальну кількість зволожувача визначали виходячи з фізико-хімічних властивостей порошків. При введенні його в недостатній кількості, гранули після висушування будуть розсипатися, в іншому випадку, при введенні зайвої кількості зволожувача, отримаємо в'язку, липку масу, що погано гранулюється. Маса з оптимальною вологістю являє собою компактну вологу суміш, що розсипається при здавлюванні на окремі грудочки.

Для розробки оптимального складу гранул німесулідів вивчали вплив кількостей наповнювача (цукрової пудри) на характеристики ГЛЗ. Додатково вивчали можливість введення глюкози моногідрату разом з цукровою пудрою.

Встановлено, що додавання глюкози моногідрату призводить до значного збільшення вмісту води в масі. Тому в якості наповнювача обрано тільки цукор подрібнений (пудра).

У фармацевтичній практиці широко використовується крохмальний клейстер. При нагріванні у воді крохмальний порошок сильно набухає, утворюючи колоїдний крохмальний клейстер, що характеризується високою в'язкістю і клейкістю. У технології отримання ТЛФ клейстер використовується як зв'язуюча речовина при отриманні гранул.

Оскільки для зволоження в установці псевдозрідженого шару використовується нижча концентрація розчину зволожувача, тоді як приготування клейстеру потребує значно більшої кількості води, було апробовано технологію гранулювання в псевдозрідженому шарі. Гранули, отримані в псевдозрідженому шарі, відзначаються значною міцністю і кращою сипучістю, що є наслідком більш правильної геометричної форми гранул, наближеної до кулястої. Утворення і ріст гранул при такій технології отримання відбувається за рахунок двох фізичних процесів: грудкування при змочуванні і злипання з наступною агломерацією. Але при цьому утворюються більш м'які і пористі агломерати, ніж при одержанні гранул вологою грануляцією, що підтверджує кінетична крива вивільнення АФІ.

При зволоженні в псевдозрідженому шарі з використанням крохмального клейстера не відбувалося повного вивільнення діючої речовини з гранул в процесі розчинення, за встановлений час. Тому, від технології зволоження в псевдозрідженому шарі відійшли і розробку продовжено методом традиційної вологої грануляції. Крохмаль кукурудзяний було виведено на опудрювання, що дозволило отримати відповідний профіль вивільнення. Але при опудренні грануляту крохмалем кукурудзяним, вміст води в готовій масі значно зростав і був наближений до верхньої допустимої межі (1,0 %). На основі досліджень зроблено висновок, що оптимальний вміст води маси для саше (близько 0,6 %) досягається при попередньому підсушуванні крохмалю кукурудзяного до вмісту води менше 3 %. Опудрювання грануляту висушеним

кукурудзяним крохмалем покращувало плинність маси, а отже, забезпечувало ритмічну роботу машини для фасування саше, стабільність маси вмісту пакетиків та точність дозування лікарської речовини.

Для вивчення кількостей ДР було напрацьовано експериментальні серії ЛЗ за наступною технологією: німесулід методом тритурації змішано з цукровою пудрою та зволожено розчином зволожувача, до складу якого входить Кетомакрогол 1000. Гранулят висушено в сушарці псевдозрідженого шару та змішано з рідкою глюкозою висушеною розпиленням, кислотою лимонною безводною, ароматизатором із запахом апельсину. Масу опудрено попередньо висушеним крохмалем кукурудзяним.

Склад експериментальних серій, що вивчалися при розробці гранул для оральної суспензії німесуліду, наведено у таблиці 5.6.

Таблиця 5.6 – Склад експериментальних серій для вивчення кількостей ДР

Номер серії	Вміст німесуліду, %/2 г	Вміст крохмалу кукурудзяного, %/2 г	Вміст кетомакроголу 1000, %/2г	Вміст глюкози розчину, висушеного розпиленням, %/2 г	Вміст кислоти лимонної безводної, %/ 2г	Вміст ароматизатору з запахом апельсину, %/2г	Вміст цукру подрібненого (пудри), %/2 г
1	5	0,5	1	3	1	2	87,5
2	5	2	1	3	1	2	86,0
3	5	3	1	3	1	2	85,0
4	5	10	1	3	1	2	78,0
5	5	1	0,5	3	1	2	87,5
6	5	1	0,8	3	1	2	87,2
7	5	1	1	3	1	2	87,0
8	5	1	2	3	1	2	86,0
9	5	1	5	3	1	2	83,0

Результати дослідження експериментальних серій гранул для оральної суспензії німесуліду за фармако-технологічними та фізико-хімічними показниками наведені у таблиці 5.7.

Таблиця 5.7 – Результати дослідження експериментальних серій гранул для оральної суспензії з німесулідом

Номер серії	Втрата в масі при висушуванні, %	Фактор подібності (f2)	Кількісне визначення німесулідом, %	Текучість, г/с	Кут природнього укусу, °	Насипна густина, г/мл	Насипна густина після усадки, г/мл
1	0,50	72,6	94,9	9,0	40,3	0,88	0,90
2	0,52	49,3	94,0	10,5	39,2	0,88	0,89
3	0,76	42,8	92,2	11,4	35,1	0,91	0,86
4	0,67	43,1	94,6	11,8	39,3	0,89	0,87
5	0,35	64,6	93,8	13,2	37,7	0,90	0,89
6	0,87	76,2	97,5	12,1	38,6	0,86	0,89
7	0,45	78,5	98,3	10,7	41,0	0,91	0,89
8	0,59	*	-	13,5	37,7	0,93	0,90
9	0,68	-	-	12,3	40,0	0,87	0,86

Примітка. * – дослідження не проводились, внаслідок невідповідності гранул за зовнішнім виглядом.

Всі отримані експериментальні серії були досліджені за органолептичними показниками. Готову масу для наповнення саше (гранули для оральної суспензії) характеризували за зовнішнім виглядом гранул, кольором та запахом. Приготовлену суспензію, оцінювали за кольором, смаком та наявністю осаду.

Після напрацювання перших серій препарату отримано незадовільні результати згідно візуального контролю, а саме, висушений гранулят серій 1 – 4 мав яскраво-жовтий колір та ще більш насичений жовтий колір спостерігався для серій 8 та 9, на відміну від гранул оригінального препарату. Крім того, в приготовленій суспензії серій 5, 7, 8, 9 спостерігалось явище седиментації – осідання часток, у вигляді осаду яскраво-жовтого кольору, на дно стакана відбувалося відразу після припинення процесу перемішування.

Оскільки якісний склад препарату, що розробляється, відповідає складу РП, несумісність АФІ з ДР, як причина зміни забарвлення грануляту, було виключено. З метою виявлення фактору, що впливає на зміну забарвлення було проведено ряд експериментів, в ході яких з'ясовано, що колір грануляту і, відповідно, приготовленої суспензії, залежить від рН розчину зволожувача:

додавання лимонної кислоти до розчину, навіть в незначній кількості, призводило до менш інтенсивного жовтіння грануляту. При цьому, при введенні всієї кількості лимонної кислоти на стадії опудрювання, одержано гранули для саше жовтого кольору, що розчиняються з утворенням суспензії яскраво-жовтого кольору. В такому випадку, гранули та суспензія не відповідають цільовому профілю за показником «Опис».

На основі подальших досліджень встановлено, що відповідний зовнішній вигляд гранул можна одержати за наступних умов: 0,2 % (від загальної маси для саше) лимонної кислоти вводиться до складу розчину зволожувача, решта – в процесі опудрювання.

Існує декілька методів для підвищення седиментаційних стійкості суспензії. Найрозповсюдженіший – це зменшення розмірів часток лікарської речовини за рахунок більш тонкого його подрібнення. Малий розмір часток лікарської речовини обумовлює їх велику питому поверхню, що призводить до збільшення вільної поверхневої енергії. Тому, у складі наступних серій ЛЗ було використано мікронізовану АФІ ($D(90) < 30$ мкм), в результаті чого, під час приготування суспензії, було отримано задовільні результати візуального контролю: нерозчинні часточки рівномірно розподілені в рідкому дисперсійному середовищі. Оскільки німесулід є мікронізованим, а також володіє поганою розчинністю, АФІ вводиться в масу до зволоження. Встановлено, що в суміш до зволоження необхідно додавати німесулід, цукрову пудру та крохмаль кукурудзяний, з подальшим зволоженням розчином кетомакроголу 1000 та частини лимонної кислоти. Це забезпечує однорідність розподілу АФІ в масі.

Досліджено вплив різних кількостей цукрової пудри, в зазначеному діапазоні, на втрату в масі при висушуванні грануляту та встановлено, що додавання цукрової пудри у кількості 87,50 % при вмісті 0,5 % кетомакроголу 1000 забезпечує найкращий результат за даним показником (0,35 %) (с. 5).

Отримані дані свідчать, що кількість крохмалю кукурудзяного не впливає на опис і втрату в масі при висушуванні грануляту, результати кількісного

визначення залишаються без змін, проте використання 0,5 % крохмалю кукурудзяного забезпечує профіль розчинення найближчий до РП.

Оскільки для гранул німесуліді критичним показником є розчинення, на яке в найбільшій мірі впливають кількості зв'язуючої речовини та солубілізатора, були досліджені профілі розчинення гранул із різним вмістом крохмалю кукурудзяного та кетомакрокоглу 1000.

Результати дослідження залежності профілів розчинення від кількості крохмалю кукурудзяного у складі ЛЗ показано на рисунку 5.1.

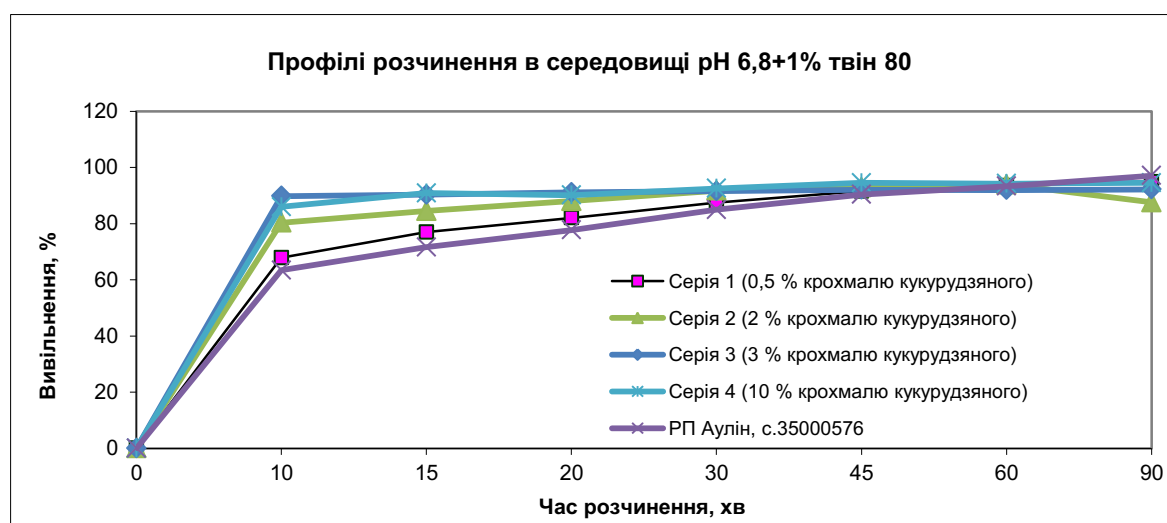


Рисунок 5.1 – Профілі розчинення гранул з німесулідом, виготовлені з різною кількістю крохмалю кукурудзяного, в порівняння з РП

Таким чином, до складу розробленого ЛЗ в якості зв'язуючої речовини було обрано оптимальну кількість крохмалю кукурудзяного – 0,01 г на 1 саше (0,5 %).

Значний вплив на розчинення гранул німесуліді проявляло введення у їх склад розчину зволожувача у різних концентраціях. При цьому на розчинення впливають параметри технологічного процесу отримання маси, при яких гранулят має бути достатньо зволожений, щоб ПАР рівномірно розподілилася по всій масі.

Вплив кількості кетомакрокоглу 1000 на профілі розчинення ЛЗ представлено на рисунку 5.2.

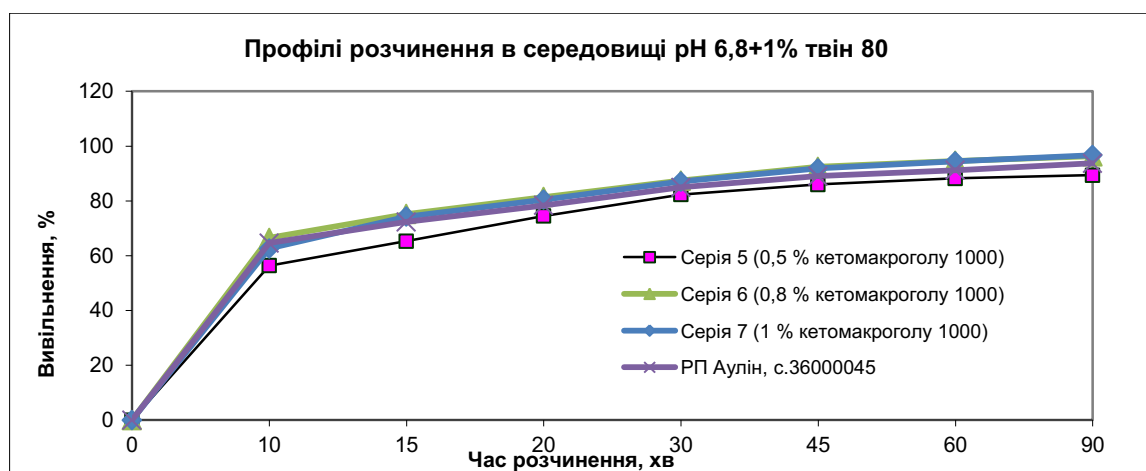


Рисунок 5.2 – Профілі розчинення гранул з німесулідом, виготовлені з різною кількістю солубілізатору, в порівняння з РП

При введенні 0,5 % кетомакроголу 1000 профіль вивільнення препарату знаходиться нижче від препарату порівняння, повного вивільнення в кінцевій точці не відбувається. Використання його у кількості 0,8 % супроводжується кращою подібністю профілю. При додаванні 1 % кетомакроголу 1000 (с. 7) спостерігається найбільша подібність за профілями розчинення до РП, при цьому кількісний вміст діючої речовини відповідає вимогам специфікації. Отже, в якості солубілізатора доцільно додавати поліетиленгліколь цетостеариловий ефір (кетомакрогол 1000) у кількості 1 % (0,02 г) на 1 саше.

На першому етапі досліджень як стабілізатор рН та коригент смаку застосовано кислоту лимонну безводну у кількості 1 %. Але на наступному етапі для більш детального вивчення залежностей впливу вмісту кислоти лимонної безводної на значення рН суспензії, що отримуємо після розчинення готових гранул у воді, додатково досліджено вплив різних її кількостей.

Результати дослідження впливу кількості кислоти лимонної безводної на рН суспензії показано у таблиці 5.8.

Значення рН приготовленої суспензії німесулідом має знаходитися у межах 3,06–3,23. Отже, для забезпечення цих норм, до складу розробленого ЛЗ необхідно вводити кислоту лимонну безводну в кількості від 0,95 % до 1,0 %.

Таблиця 5.8 – Результати дослідження кількостей стабілізатору рН в гранулах з німесулідом

Номер серії	Вміст німесуліду, %/2 г	Вміст крохмалю кукурудзяного, %/2 г	Вміст кетомакроголу 1000, %/2г	Вміст глюкози розчину, висушеного розпиленням, %/2 г	Вміст кислоти лимонної безводної, %/ 2г	Вміст ароматизатора з запахом апельсину, %/2г	Вміст цукру подрібненого (пудри), %/2 г	рН суспензії
10	5	0,5	1	3	0,5	2	88,0	2,51
11	5	0,5	1	3	0,7	2	87,8	2,76
12	5	0,5	1	3	0,95	2	87,6	3,12
13	5	0,5	1	3	1	2	87,5	3,21
14	5	0,5	1	3	3	2	85,5	3,50

Для корегування смаку приготовленої суспензії до складу лікарського препарату введено розчин глюкози, висушений розпиленням і кислота лимонна безводна. З метою встановлення їх співвідношення у складі ЛЗ, одержували гранулят, який було розділено на частини та опудрено різними кількостями коригентів смаку. Після чого визначалася серія з оптимальними органолептичними властивостями.

Запропонована кількість цукрози впливає на смак суспензії. Тому для покращення органолептичних характеристик продукту, в якості підсолоджувача використовували мальтодекстрин. Вивчали додавання його різних кількостей. В якості наповнювача (43,03 %) додавали разом з цукрозою, або в менших кількостях (2–6 %) при опудрюванні грануляту.

Результати дослідження кількості коригентів смаку показано в таблиці 5.9.

Введення 43,03 % мальтодекстрину (в якості наповнювача) супроводжувалося утворенням твердих агломератів при зволоженні, які важко подрібнювалися (с. 15). При цьому не вдалося висушити гранулят до вологості менше 1 %. Використання даної речовини в інших кількостях також не призвело до покращення органолептичних характеристик гранул та приготовленої суспензії. Тому від його використання в складі ЛЗ було вирішено відмовитися.

Таблиця 5.9 – Результати дослідження кількості коригентів смаку

Серія	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Кількість мальтодекст рину, %	43,03	-	-	6	3	2	2	-	-	-	-
Кількість рідкої глюкози висушеної, %	-	-	-	-	-	-	-	2	2	2	3
Кількість кислоти лимонної безводної, %	0,95	0,95	1	1	1	1	3	0,5	0,7	1	1
Втрата в масі при висушуванні грануляту, %	1,47	0,62	0,41	0,86	0,35	0,45	0,76	0,57	0,63	0,38	0,36
Опис маси для наповнення саше	Жовтуватий порошок, більш інтенсивний ніж РП	Інтенсивно жовтий гранульований порошок	Насичено жовтого кольору зі сформованими гранулами	Світло-жовтий гранульований порошок	Децю світліший гранульований порошок	Злегка жовтий гранульований порошок	Насичено жовтого кольору зі сформованими гранулами	Жовтий гранульований порошок	Жовтий гранульований порошок	Світло-жовтий гранульований порошок	Гранульований порошок світло-жовтого кольору
Органолептичні характеристики суспензії	Світліший колір, випадає жовтий осад, смак приторно-солодкий	Світліший жовтий колір, випадає жовтий осад, смак кислувато-солодкий без гіркоти	Світліший жовтий колір, випадає жовтий осад, смак кислувато-солодкий без гіркоти	Жовте забарвлення, без осаду, смак більш солодкий ніж РП	Дуже насичений жовтий колір, випадає жовтий осад, смак кислувато-солодкий без гіркоти	Жовте забарвлення, випадає жовтий осад, смак кислувато-солодкий без гіркоти	Світліший жовтий колір, випадає жовтий осад, смак кислувато-солодкий без гіркоти	Світло-жовтий колір, смак кислувато-солодкий з гіркотою	Світло-жовтий колір, смак кислувато-солодкий з гіркотою	Світло-жовтий колір, смак кислувато-солодкий з гіркотою	Світло-жовтий колір без осаду, смак схожий до РП

В результаті досліджень органолептичних характеристик маси для наповнення саше та суспензії у порівнянні з РП підтверджено оптимальне співвідношення коригентів смаку (3:1).

При встановленні кількісного вмісту ароматизатору, гранулят опудрювали ароматизатором із запахом апельсину у кількостях 1 % та 2 %. Доведено, що використання 2 % ароматизатору забезпечує аналогічні РП органолептичні властивості гранул та приготованої суспензії.

На профіль вивільнення діючої речовини значно впливає розмір часток АФІ. Аналіз фракційного складу, представлений в розділі 2 (таблиці 2.1-2.2) показав, що німесулід фірми «Unimark Remedies Ltd», Індія характеризується крупнішим розміром часток у порівнянні з АФІ інших виробників «Mangalam Drugs and Organics Ltd», Індія та «Aarti Drugs Limited», Індія, що відповідають вимогам до мікронізованої АФІ ($D(90) < 30$ мкм).

З кожної АФІ було напрацьовано серію гранул з німесулідом за наступною технологією: німесулід змішано з цукровою пудрою, зволожено розчином зволожувача, до складу якого входить кетомакрогол 1000 та частина лимонної кислоти. Висушений гранулят опудрюють рідкою глюкозою висушеною розпиленням, залишком кислоти лимонної безводної, ароматизатором та крохмалем кукурудзяним (попередньо висушеним).

Результати дослідження профілів розчинення гранул на основі німесуліду, з різним розміром часток АФІ, представлені в таблиці 5.10. Графічне зображення профілів вивільнення відповідних серій у порівнянні з РП, наведено на рисунку 5.3.

Таблиця 5.10 – Залежність факторів подібності при порівнянні профілів вивільнення гранул з німесулідом від розміру часток АФІ

Виробник АФІ	«Unimark Remedies Ltd», Індія	«Mangalam Drugs and Organics Ltd»	«Aarti Drugs Limited», Індія
Розмір часток АФІ	$D(90) = 64$ мкм	$D(90) < 30$ мкм	$D(90) < 30$ мкм
Фактор подібності (f_2)	24,5	58,9	63,6

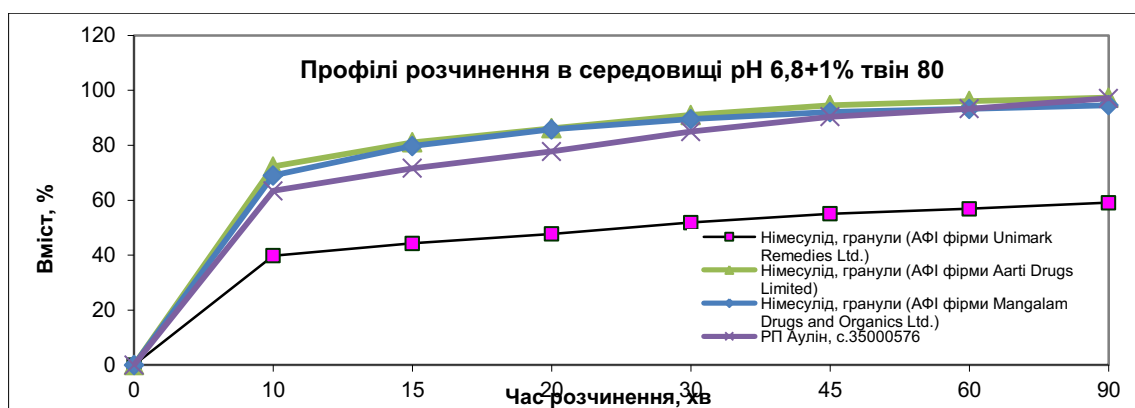


Рисунок 5.3 – Профілі розчинення гранул для оральної суспензії на основі німесулідів з різним розміром часток АФІ, порівняно з РП

Відповідно до отриманих результатів, німесулід із розміром часток D (90) = 64 мкм не підходить для даної ЛФ ($f_2 < 50$). Подібність профілів розчинення досліджуваного ЛЗ та препарату порівняння забезпечується мікронізованою АФІ з розміром часток D (90) < 30 мкм ($f_2 = 58,9$ та $63,6$).

Враховуючи результати досліджень з розробки складу, оновлено аналіз ризиків варіабельності формуляції. Дані наведено у таблиці 5.11.

Таблиця 5.11 – Оновлена оцінка ризиків варіабельності формуляції

Показник якості препарату	Змінна складу						
	Розмір часток АФІ	Наповнювач	Зв'язуюча речовина	Стабілізатор	Коригент смаку	Ароматизатор	Солюбілізатор
Опис	Низький*	Низький*	Низький*	Низький	Низький*	Низький*	Низький
рН суспензії	Низький	Низький	Низький	Низький*	Низький	Низький	Низький
Розчинення	Низький*	Низький	Низький*	Низький	Низький	Низький	Низький*
Кількісне визначення	Низький	Низький	Низький*	Низький	Низький	Низький	Низький*
Супровідні домішки	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький

Примітка. * – ризик було знижено.

На основі підбраного складу напрацьовано збільшені лабораторні серії, підбрано параметри технологічного процесу. Для напрацьованих ЛЗ проведені дослідження напівпродуктів (грануляту та маси для наповнення саше) за

основними фармако-технологічними та фізико-хімічними показниками. Результати представлені в таблицях 5.12-5.13.

Таблиця 5.12 – Результати дослідження фармако-технологічних та фізико-хімічних показників грануляту

№ серії	Гранулят				
	Текучість, г/с	Кут природного укусу, °	Втрата в масі при висушуванні, %	Насипна густина, г/мл	Насипна густина після усадки, г/мл
1	9,0	40,3	0,39	0,78	0,90
2	11,8	39,3	0,37	0,78	0,87

Таблиця 5.13 – Результати дослідження фармако-технологічних та фізико-хімічних показників маси для наповнення саше

№ серії	Маса для фасування в саше						
	Текучість, г/с	Кут природного укусу, °	Втрата в масі при висушуванні, %	pH	Насипна густина, г/мл	Насипна густина після усадки, г/мл	Кількісний вміст, мг
1	9,97	41,6	0,68	3,24	0,75	0,89	100,1
2	10,7	40,0	0,76	3,23	0,79	0,91	98,4

Профілі розчинення розробленого препарату, з оптимальним складом, у порівнянні з РП наведені у додатку Е (рис. Е.6 – Е.7). Фактори подібності (f₂) відповідають вимогам та становлять: для середовища рН 6,8 (з додаванням 1 % твіну 80) – 71,9 та для середовища рН 7,4 (з додаванням 0,5 % твіну 80) – 71,3.

5.3 Розробка виробничого процесу гранул для оральної суспензії на основі німесулід

При виборі оптимальної технологічної схеми виробництва враховані фізико-хімічні і технологічні властивості діючої та ДР, їх кількості в складі препарату, стійкість до дії факторів навколишнього середовища.

На першому етапі досліджень було визначено КПЯ готового продукту та проведено оцінку ризиків варіабельності виробничого процесу. Критичним

фактором визначено послідовність введення компонентів, що впливає на зовнішній вигляд гранул та рН суспензії на середньому рівні. Послідовність введення компонентів, які відрізняються кількостями у складі препарату (від 0,50 % до 87,50 %), зумовлює високу ймовірність відхилення однорідності маси. Ризик визначено як високий.

Стадія підготовки сировини не впливає на КПЯ продукту, оскільки дискретність ваг забезпечує необхідну точність зважування.

Варіабельність технологічних параметрів процесу приготування розчину зволожувача не може вплинути на КПЯ продукту, оскільки АФІ не входить до складу розчину зволожувача. Тому ризик визначено як низький.

На стадії отримання сухої суміші параметри процесу змішування можуть впливати на зовнішній вигляд грануляту, від чого може залежати зовнішній вигляд ГЛЗ. Частка АФІ в препараті становить 5 %, тому параметри змішування мають значний вплив на відхилення однорідності розподілу, є висока ймовірність відхилення кількісного вмісту.

Найбільш критичною є стадія отримання грануляту. Варіабельність параметрів на даній стадії впливає на зовнішній вигляд, однорідність, вміст супровідних домішок, але найбільший вплив здійснює на процес розчинення.

Стадія опудрювання грануляту не є критичною, оскільки на даній стадії технологічного процесу вводяться ДР в невеликій кількості, параметри змішування не можуть вплинути на КПЯ продукту.

Розробка стадії приготування розчину зволожувача.

В процесі одержання технологічної маси для зволоження цукрової пудри з німесулідом та крохмалем кукурудзяним, достатньою є кількість води, що забезпечує вміст вологи в порошковій масі на рівні 4–7 %. Це обмежує кількість води очищеної, в якій необхідно розчинити кетомакрогол 1000, оскільки отриманий розчин є досить концентрованим. Окрім цього, дана ДР являє собою товсті воскоподібні пластинки, які досить повільно розчиняються у воді. Тому, з метою оптимізації процесу, було розглянуто декілька варіантів. Оскільки кетомакрогол 1000 використовують в технології екструзії, апробовано

шлях його розплавлення в ємності з подальшим додаванням води очищеної при перемішуванні. В результаті, при контакті розплавленого кетомакрогону 1000 з водою очищеною, підігрітою до 50-60 °С, дана ДР починає загусати на дні ємності. Тому дану технологію було відхилено.

Кетомакрогон 1000 швидко розчиняється при постійному перемішуванні в воді очищеній, підігрітій до температури до 60-80 °С. Після чого розчин охолоджується та додається лимонна кислота, яка також дуже швидко розчиняється при перемішуванні. Технологія визначена доцільною. Варто зазначити, що підігрів розчину не несе впливу на якість готового продукту, а необхідний лише в рамках оптимізації технологічного процесу. У випадку підбору обладнання для приготування розчину зволожувача без підігріву, його можна використовувати в технологічному процесі виробництва розробленого препарату.

Розробка стадії отримання сухої суміші.

Оскільки вміст німесулід у препараті складає 5 %, а крохмалю кукурудзяного – 0,5 %, виникає необхідність однорідного розподілу даних компонентів в 87,5 % цукрової пудри. З метою досягнення однорідності, введено стадію тритураційного змішування з просіюванням.

Окрім цього, німесулід з дрібним розміром часток проявляє статичні властивості, тому важко просіюється. При цьому, емпірично встановлено, що суміш німесулід з цукровою пудрою у співвідношенні мінімум 1:3 легко проходить через сито, а сама цукрова пудра допомагає зняти статичність та знизити налипання діючої речовини на контактуючі деталі обладнання. Додавання крохмалю кукурудзяного на етапі приготування тритураційної суміші, з подальшим просіюванням одержаної суміші, покращує розподілення даної допоміжної речовини в масі.

Оскільки одержана тритураційна суміш змішується із залишком цукрової пудри в змішувачі-грануляторі, наступним етапом розробки технологічного процесу на пілотному масштабі було встановлення тривалості процесу змішування сухої суміші перед зволоженням: тривалість варіювалася від 5 хв до 25 хв з кроком в 10 хвилин. Суміш зволожена розчином зволожувача,

висушена та опудрена. З одержаних мас було відібрано по 3 точки для аналізу кількісного вмісту німесулід. Результати представлені в таблиці 5.14.

Таблиця 5.14 – Вплив тривалості змішування на КПЯ

Тривалість змішування, хв	5	15	25
Опис	Світло-жовтий однорідний порошок	Світло-жовтий однорідний порошок	Світло-жовтий однорідний порошок
Кількісне визначення, %			
Точка 1	101,93	99,5	100,25
Точка 2	98,32	101,26	101,33
Точка 3	104,98	102,48	100,28

З одержаних результатів видно, що навіть при незначній тривалості перемішування, результати кількісного визначення в трьох точках знаходяться в межах вимог, проте є не однорідними. При перемішуванні протягом 15-25 хв одержано повністю задовільні результати.

Розробка процесу зволоження.

Оскільки зволоження маси проводиться розчином солубілізатора, його рівномірний розподіл матиме вплив на вивільнення АФІ з готового продукту, розчинення діючої речовини, що в свою чергу впливає на біодоступність ЛЗ. Окрім цього, нерівномірне розподілення зволожувача може призвести до утворення неоднорідних гранул, що при фасуванні маси в саше вплине на однорідність дозування діючої речовини. Тому в процесі розробки було визначено вплив тривалості зволоження (від 3 до 11 хв, з кроком 4 хв) на якість готового продукту (табл. 5.15). Дані таблиці свідчать, що гарну сипучість грануляту, а відповідно і маси для саше, можна одержати у випадку більш тривалого процесу зволоження. Однак, при зволоженні більше 10 хв, зважаючи на властивість цукрової пудри до міцного злипання в гранули та клейких властивостей розчину кетомакрополу 1000, можуть утворитися міцні гранули, що ускладнюють процес сухого калібрування.

Таблиця 5.15 – Вплив тривалості зволоження на якість готового продукту

Тривалість зволоження, хв	3	7	11
Спостереження			
Вологий гранулят	Маса зволожена нерівномірно. Видимі великі перезволожені грудки, що важко калібруються через сито, та негранульований порошок	Маса рівномірно зволожена, легко проходить через сито	Маса рівномірно зволожена, легко проходить через сито
Сушіння	Великі гранули важко сушаться. В першу чергу висихає поверхня гранули, тоді як середина лишається вологою	Гранули невеликі, добре піддаються сушінню без ускладнень	Гранули невеликі, добре піддаються сушінню без ускладнень
Сухе калібрування	При калібруванні злегка вологих гранул спостерігається підлипання сита	Калібрування сухого грануляту без відхилень	Сухі гранули є дуже міцними, важко проходять через сито. Тривалий процес калібрації таких гранул може призвести до нагрівання сита та «карамелізації» цукру в місцях контакту
Фармако-технологічні показники грануляту			
Текучість, г/с	4,7	11,2	12,4

Для серій, тривалість зволоження яких складала близько 7 хв, отримано оптимальні профілі вивільнення, однорідність дозованих одиниць, знаходиться у встановлених межах.

Таким чином, оптимальною є тривалість процесу зволоження 7 хв, допустимою 5–9 хв.

Розробка процесу сушіння.

З метою вибору оптимальних параметрів сушіння вивчали вплив типу сушки та температури вхідного повітря на КПЯ препарату (табл. 5.16).

Таблиця 5.16 – Результати дослідження КПЯ препарату при зміні параметрів сушки грануляту

	Тип сушки		
	Полична сушарка	Установка ПЗШ	
Температура вхідного повітря, °С	45	60	
Втрата в масі при висушуванні грануляту, %	0,34-0,39	0,45-0,52	0,35-0,39
Втрата в масі при висушуванні маси для наповнення саше, %	0,57-0,60	0,96-1,02	0,46-0,55
Супровідні домішки, %			
німесуліді домішка С	Менше 0,2	Менше 0,2	Менше 0,2
німесуліді домішка D	Менше 0,2	Менше 0,2	Менше 0,2
будь-яка неідентифікована домішка	Менше 0,2	Менше 0,2	Менше 0,2
сума домішок	Менше 1,0	Менше 1,0	Менше 1,0
Кількісне визначення, мг	101,47	95,50	95,31

Отже, параметри сушки не впливають на ріст і утворення супровідних домішок, але спосіб сушки впливає на кількісний вміст діючої речовини. При сушінні грануляту в поличній сушарці показник «Кількісне визначення» знаходиться в межах вимог специфікації. При сушінні в лабораторній установці псевдозрідженого шару спостерігається занижений кількісний вміст. При цьому додаткове досушування і калібрування не впливає на кількісний вміст німесуліді. Тому при напрацюванні рекомендовано додавати надлишок АФІ на технологічні втрати.

Вміст вологи в суміші речовин до зволоження складає близько 0,3-0,45 %, тому необхідним є висушування до значення, максимально близького до вихідного. Однак, процес сушіння одержаного вологого грануляту має ряд факторів впливу: зволожена цукрова пудра може агломеруватися в процесі сушіння, що ускладнює процес висушування; високий залишковий вміст вологи в грануляті погіршує сипучість маси для саше та може негативно вплинути на однорідність дозування.

Розробка процесу калібрування.

За рахунок калібрування сухого грануляту через сито з діаметром отворів

1,0 мм, 1,5 мм, 2,0 мм отримували масу з різним фракційним складом. Вплив розміру сита на КПЯ грануляту та суспензії наведено у таблиці 5.17. Найкращі результати фармако-технологічних показників грануляту виявились при використанні сита 1,0 мм, що також забезпечує найближчий до РП час суспендування.

Таблиця 5.17 – Вплив розміру сита на КПЯ грануляту та суспензії

Розмір сита	1,0 мм	1,5 мм	2,0 мм
Опис	Світло-жовтий порошок з однорізними дрібними гранулами	Світло-жовтий порошок з помітними гранулами	Світло-жовтий порошок з крупними гранулами
Насипна густина, г/мл	0,7488	0,7812	0,775
Густина після усадки, г/мл	0,8944	0,8772	0,8857
Текучість, г/с	10,0	12,8	13,3
Кут відкосу, °	41,6	33,9	35,0
Фракційний склад, %			
2 мм	0,0	0,0	0,0
1 мм	0,0	5,0	13,0
710 мкм	7,6	7,6	7,6
500 мкм	28,2	9,2	8,2
355 мкм	18,2	23,2	19,6
180 мкм	24,0	39,6	35,8
125 мкм	9,8	9,8	9,5
90 мкм	5,7	2,9	3,3
63 мкм	5,1	1,9	2,1
Піддон	1,4	0,6	0,8
Час суспендування, сек, вручну	27	31	38
на магнітній мішалці	27	30	36

На основі оптимального складу та проведених експериментальних досліджень було обрано оптимальну технологію ЛЗ «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г».

Короткий опис виробничого процесу

Підготовка сировини. Згідно з розрахунками відважити: німесулід, розчин глюкози, висушений розпиленням, поліетиленгліколю цетостеариловий

ефір, ароматизатор з запахом апельсину та кислоту лимонну безводну (I та II частини).

Цукрову пудру (I та II частини) відважити, просіяти крізь сито.

Крохмаль кукурудзяний відважити та просіяти крізь сито.

Приготування розчину зволожувача. Розраховану кількість води підігріти до зазначеної температури. При перемішуванні додати Поліетиленгліколю цетостеариловий ефір. Розчин перемішувати до повного розчинення компоненту та охолодити до зазначеної температури. Додати лимону кислоту (I частину) та перемішати до повного розчинення компоненту.

Отримання сухої суміші. В контейнер завантажити в необхідній послідовності цукрову пудру (I частину), крохмаль кукурудзяний та німесулід. Провести перемішування та пропустити крізь сито. В разі необхідності повторно завантажити в контейнер, перемішати та пропустити крізь сито.

Отримання грануляту.

Змішування. В змішувач-гранулятор завантажити цукрову пудру (II частина) та суху суміш. Провести перемішування.

Зволоження. Масу зволожити приготвленим розчином зволожувача.

Калібрування. Провести на ситі через сітку з розміром отворів 5,0 x 5,0 мм.

Сушка. Сушку провести в сушарці киплячого шару. Масу прокалібрувати та провести повторне досушування з подальшою калібровкою, в разі необхідності.

Обпудрювання грануляту. В контейнер завантажити отриманий гранулят і суміш для опудрювання (глюкози розчин, висушений розпиленням, кислота лимонна безводна (II частина) та ароматизатор із запахом апельсину. Провести перемішування.

Пакування в саше. Отриману масу передають на аналіз і після отримання позитивного результату провести фасування маси в саше на машині для фасування в саше.

Маса вмісту пакету: $(2,0 \text{ г} \pm 7,5) \%$ (від 1,85 г до 2,15 г).

Технологічна схема виробництва наведена у додатку Г.2. Технологію

запроваджено у промислове виробництво препарату «Ремесулід® Рапід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г (РП № UA/17626/01/01) компанії АТ «Фармак».

Напрацювання серій препарату «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г» апробовано та впроваджено в промислових умовах АТ «Фармак» під керівництвом начальника відділу технологічної розробки, професора, д-р. фарм. наук Гурєвої С.М. (акт впровадження наведено в додатку 3.2).

Висновки до розділу 5

1. Проведені дослідження якісного складу оригінального препарату «Аулін, гранули для оральної суспензії 100 мг /2 г», виробництва фірми «Angelini Pharma», Чеська Республіка та генеричних препаратів, наявних на ринку Європи та України, дозволили встановити основні групи ДР, що використовуються у складі гранул для оральної суспензії з німесулідом. До них належать наповнювачі, зв'язуючі речовини, солюбілізатори, коригенти смаку та ароматизатори. Досліджено основні характеристики гранул РП та приготованої суспензії. Підібрано умови та проведено аналіз профілів розчинення РП, для подальших порівняльних досліджень в процесі підбору складу.

2. Встановлено цільовий профіль якості ЛЗ, що розробляється. Визначено та обґрунтовано КПЯ готового продукту до яких належать опис, рН, однорідність вмісту, кількісний вміст, розчинення та супровідні домішки. Проведено оцінку ризиків варіабельності формуляції. Під час розробки ЛЗ було враховано зазначені ризики та спрямовано заходи на їх зниження до низького рівня.

3. Науково-обґрунтовано та експериментально підтверджено кількісний склад допоміжних речовин лікарського препарату гранул для оральної суспензії на основі німесуліду. Критеріями оцінки прийнятності якісного та кількісного складу були: відповідність профілів розчинення референтному препарату; відповідність фармако-технологічних та фізико-хімічних показників напівпродуктів та готового продукту цільовому профілю. Встановлено, що

одним із визначальних факторів, що впливають на подібність профілів вивільнення з РП, а також на седиментаційні властивості приготовленої суспензії, є розмір часток АФІ, що має бути мікронізованою ($D(90) < 30$ мкм).

4. На основі експериментальних досліджень була обрана оптимальна технологія. Доведено, що технологія сухого змішування не підходить для даного продукту, тому виробничий процес препарату «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2г» проводиться методом вологої грануляції. Проведено оцінку та визначено критичні стадії технологічного процесу та параметрів, що впливають на показники якості готового продукту.

5. На основі проведених досліджень розроблений проект технологічного регламенту на ЛЗ «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г». Технологію препарату впроваджено у промислове виробництво АТ «Фармак»

Результати експериментальних досліджень, що наведені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [139, 149].

РОЗДІЛ 6

РОЗРОБКА МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
СТАБІЛЬНОСТІ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ НІМЕСУЛІДУ

6.1 Вивчення параметрів якості таблеток німесулідом з пролонгованим вивільненням, встановлення умов та терміну стабільного зберігання

Проект методів контролю якості для аналізу таблеток пролонгованого вивільнення з німесулідом, був розроблений у відповідності до вимог ДФУ, стаття «Таблетки» [118].

Пропонується контролювати такі показники якості, як «Опис», «Ідентифікація», «Середня маса», «Однорідність дозованих одиниць», «Розчинення», «Супровідні домішки», «Кількісне визначення» та «Мікробіологічна чистота».

Опис. Розроблений препарат за фактичними даними представляє собою таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею від жовтуватого до жовтувато-зеленого кольору. На поверхні допускається мармуровість.

Ідентифікація. Наявність діючої речовини в препараті підтверджується методом абсорбційної спектроскопії в УФ-ділянці спектру, за наявністю максимуму поглинання за довжини хвилі (297 ± 2) нм. УФ-спектр випробовуваного розчину в області від 265 нм до 320 нм представлений на рисунку 6.1.

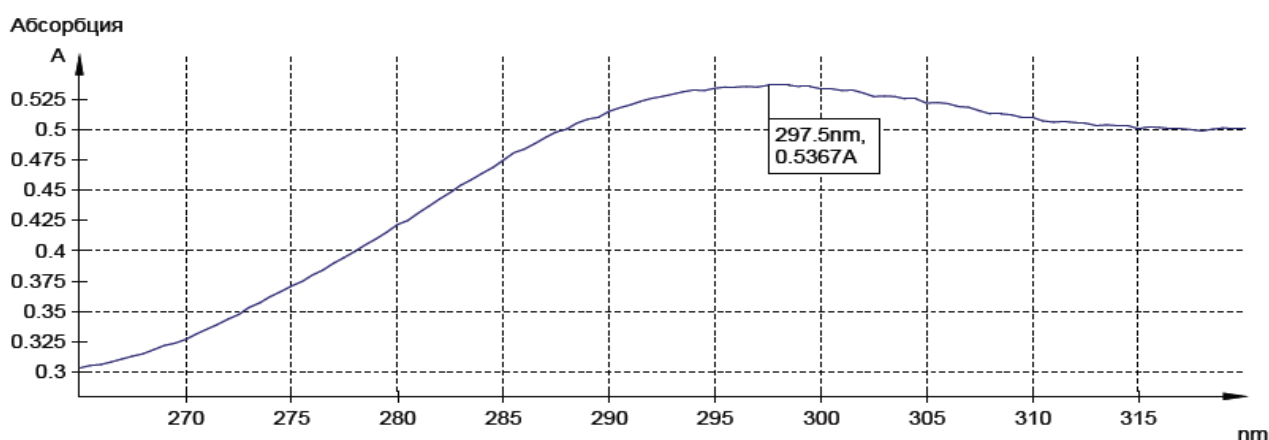


Рисунок 6.1 – УФ-спектр випробовуваного розчину

Середня маса. Відповідно до вимог ДФУ та ЄФ, п. 2.9.5 [117, 118], для таблеток без оболонки з масою більше 250 мг відхилення від середньої маси має складати $\pm 5\%$. Таким чином, в розробленому препараті, середня маса таблетки має становити від 0,570 г до 0,630 г ($0,600\text{ г} \pm 5\%$).

Однорідність дозованих одиниць. Метод розроблено відповідно до вимог ДФУ та ЄФ, п. 2.9.40 [117, 118]. Контроль показника пропонується проводити розрахунково-ваговим методом, так як кількість німесулідру в одній таблетці становить більше 25 мг та більше 25% від маси дозованої одиниці.

Супровідні домішки. Контроль вмісту домішок в препараті пропонується проводити методом ВЕРХ відповідно до вимог ДФУ та ЄФ, п. 2.2.29 [117, 118]. Хроматографування проводять на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором. Методика дозволяє контролювати продукти деградації як діючої речовини так і ГЛЗ. Визначення проводиться з використанням хроматографічної колонки Lichrosper 100 RP18 розміром $4,6 \times 250$ мм, з розміром часток 5 мкм. В якості рухомої фази обрано суміш метанолу та розчин кислоти оцтової льодяної (0,2%) у співвідношенні (65:35). Детектування проводиться за довжини хвилі 230 нм, швидкість рухомої фази 1 мл/хв, об'єм проби, що вводиться – 10 мкл. Вміст будь-якої домішки в ГЛЗ має бути не більше 0,1% та сума домішок не має перевищувати 0,5%. Хроматограми випробовуваного розчину та розчину порівняння наведені на рисунках 6.2 та 6.3.

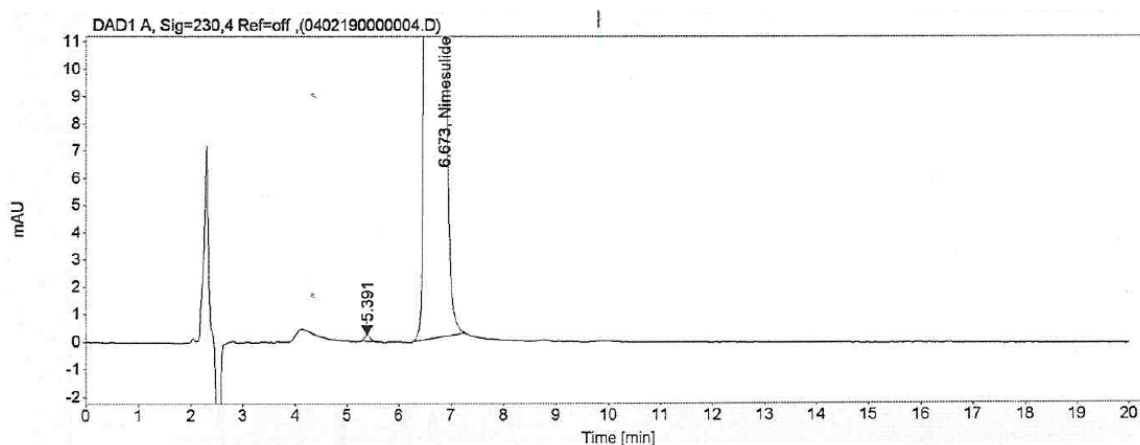


Рисунок 6.2 – Хроматограма випробовуваного розчину, одержана в умовах методики «Супровідні домішки»

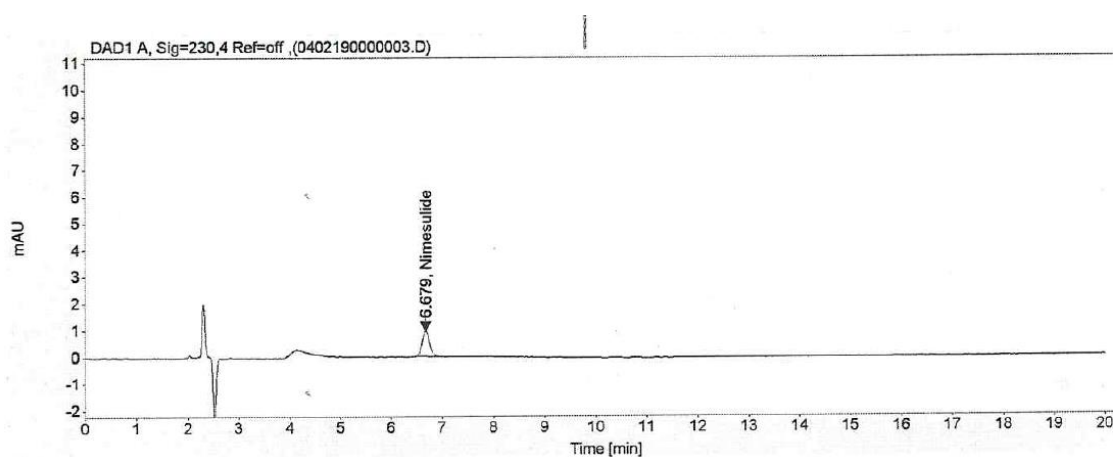


Рисунок 6.3 – Хроматограма розчину порівняння, одержана в умовах методики «Супровідні домішки»

Розчинення. Визначення проводиться відповідно до вимог ДФУ та ЄФ, п. 2.9.3 [117, 118]. В якості середовища розчинення обрано середовище з додаванням ПАР, а саме, фосфатний буферний розчин рН 7,4 з 0,5 % твіну 80, об'єм середовища – 900 мл, використовується прилад USP 1 (прилад з кошиком), швидкість обертання кошику становить 100 об/ хв.

Середовище з ПАР було обрано для можливості розчинення малорозчинної діючої речовини німесулід. При виборі ПАР було розглянуто речовини аніонної та неіонної природи. Так, при використанні аніонної поверхнево активної речовини (SLS) відбувається пригнічення поверхнево активних властивостей та очікуваного значного покращення розчинності діючої речовини не відбудеться. Тому для покращення розчинності німесулід доцільно використовувати ПАР, міжмолекулярні взаємодії якого сприяють покращенню розчинення та при цьому не нівелюють один одного, а саме ПАР неіонної природи. Прикладом неіонної поверхнево-активної речовини є твін 80 (полісорбат 80). При цьому, в середовищі розчинення має міститися оптимальна кількість твіну 80, що буде показувати найкращу дискримінаційну здатність. Експериментальним шляхом було встановлено, що концентрації 0,5 % твіну 80 є достатньо для повного розчинення німесулід в розробленому ЛЗ.

Відповідно до вимог ДФУ, вивільнення діючої речовини для препаратів пролонгованої дії контролюється в декількох часових точках (через 4, 12 та

24 год). При цьому, через 4 год має вивільнитися від 20 % до 30 % діючої речовини; через 12 год – від 50 % до 70 % та через 24 год – не менше 85 % діючої речовини.

Визначення кількості німесулід, що перейшов у розчин, пропонується проводити методом ВЕРХ. Хроматограма випробовуваного розчину представлена на рисунку 6.4.

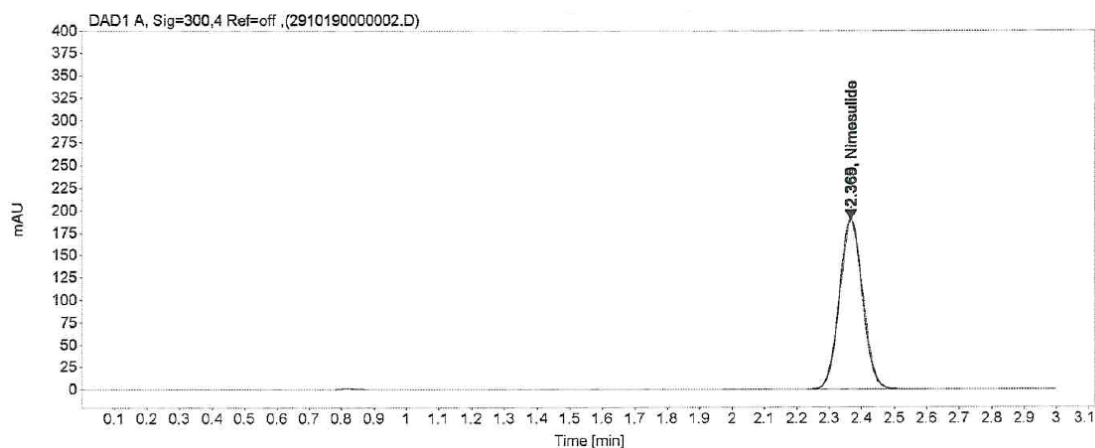


Рисунок 6.4 – Хроматограма випробовуваного розчину, одержана в умовах методики «Розчинення»

Кількісне визначення діючої речовини проводять спектрофотометричним методом відповідно до вимог ДФУ та ЄФ, п. 2.2.25 [117, 118]. Оптичну густину випробовуваного розчину і розчину порівняння вимірювали на спектрофотометрі за довжини хвилі 297 нм. УФ-спектр розчину порівняння представлений на рисунку 6.5.

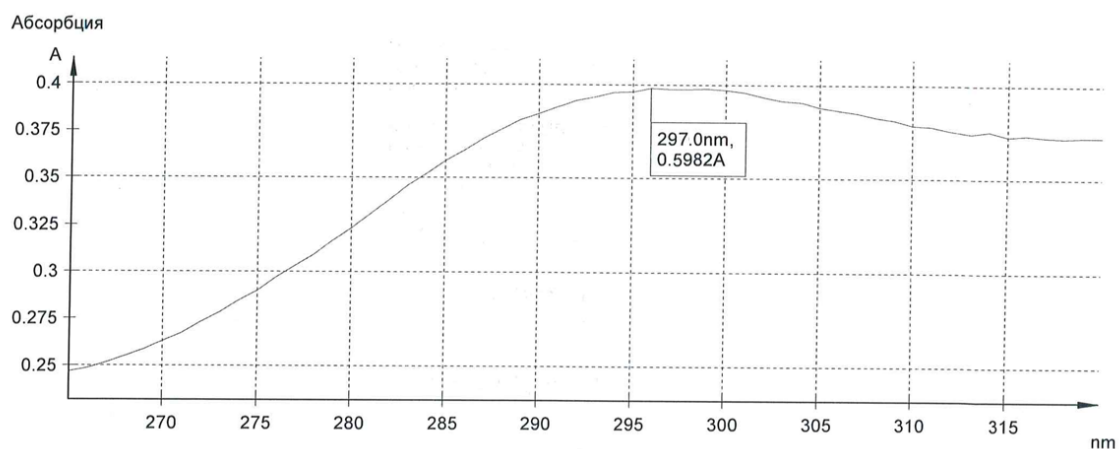


Рисунок 6.5 – УФ-спектр розчину порівняння, одержаний в умовах методики «Кількісне визначення»

Результати, одержані за показником «Кількісне визначення» в таблетках пролонгованого вивільнення з німесулідом, представлені в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1 – Результати кількісного визначення німесуліду у препараті «Німесулід, таблетки пролонгованого вивільнення, по 200 мг»

Серія таблеток	Маса наважки, мг	Вміст німесуліду, мг/табл.	Метрологічні характеристики
1	150,2	201,8	$\bar{x} = 201,5$ $S = 1,8921$ $S^2 = 3,5800$ $S_{\bar{x}} = 0,8462$ $S_r = 0,0094$ $RSD = 0,94\%$ $\Delta\bar{x} = 2,35$ $\bar{\varepsilon} = 1,17\%$
2	150,5	203,4	
3	149,6	199,3	
4	149,8	199,8	
5	150,4	203,2	

Відповідно до отриманих результатів, нормування вмісту діючої речовини в таблетках встановлене в межах від 190 мг до 200 мг ($\pm 5\%$).

Мікробіологічна чистота. Випробування проводять згідно вимог ДФУ та ЄФ, п. 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4 [117, 118]. Критерієм прийнятності є: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) 10^3 КУО/г; загальне число дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) 10^2 КУО/г та відсутність *Escherichia coli* в 1 г

Детальний опис всіх аналітичних методик наведено в проєкті МКЯ на препарат «Німесулід, таблетки пролонгованого вивільнення, по 200 мг» (додаток Ж).

Проєкт МКЯ було апробовано в умовах аналітичної лабораторії Відділу аналітичної розробки АТ «Фармак» під керівництвом начальника відділу аналітичної розробки, канд. біол. наук Кондратової Ю.А. Акт апробації представлено у додатку 3.3.

Одним із основних етапів фармацевтичної розробки ЛЗ є вивчення стабільності та встановлення терміну придатності ЛЗ. Під терміном придатності ЛЗ розуміють період часу, протягом якого вони мають повністю зберігати свою терапевтичну активність, нешкідливість і за рівнем якісних і кількісних харак-

теристик відповідати вимогам, що висуваються у нормативній документації, відповідно до якої були випущені та зберігались готові препарати. Існує певний зв'язок між поняттям «термін придатності», що має часовий сенс, і поняттям «стабільність», що зумовлює якість ЛЗ (його стійкість).

Метою вивчення стабільності є отримання інформації про зміну якості ЛЗ з часом під впливом факторів навколишнього середовища (температури, вологості, освітлення тощо).

Існує декілька методів визначення стабільності препаратів. Термін придатності ЛЗ встановлюється методом стрес-випробувань, за результатами прискорених випробувань стабільності і методом довгострокових досліджень. До прискореного методу дослідження вдаються в процесі розробки нових ЛЗ. Метод значно економить час в ході порівняльних випробувань різних варіантів експериментальних серій, технологічних прийомів і пакувально-закупорювальної системи.

Згідно з рекомендаціями Настанови 42-3.3:2004 для встановлення терміну придатності ГЛЗ можливо проведення екстраполяції даних на термін, що не перевищує 12 місяців від фактично наявних даних за довгострокових умов зберігання (враховуючи відсутність суттєвих змін у якості ГЛЗ за прискорених умов зберігання) [184].

На початковому етапі досліджень стабільності для таблеток німесуліді з пролонгованим вивільненням було встановлено показники якості, що можуть змінюватися в процесі зберігання. До них відносять «Опис», «Супровідні домішки», «Розчинення» та «Кількісне визначення».

Перед початком досліджень ЛЗ проаналізували за всіма показниками специфікації. Крім вищезазначених показників, досліджували показники «Ідентифікація», «Середня маса», «Однорідність дозованих одиниць» та «Мікробіологічна чистота».

Таблетки німесуліді з пролонгованим вивільненням, упаковані в блістери з плівки полівінілхлоридної світлозахисної та фольги алюмінієвої лакованої, зберігали в кліматичних камерах впродовж 6 місяців в умовах прискорених

випробувань за температури $(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$ та відносної вологості $(75 \pm 5) \%$ та впродовж 12 місяців в умовах довгострокових випробувань за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ та відносної вологості $(60 \pm 5) \%$.

Відповідно до отриманих результатів довгострокових досліджень при температурі $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ та відносній вологості $(60 \pm 5) \%$ і прискорених досліджень при температурі $(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$ та відносній вологості $(75 \pm 5) \%$ не спостерігалось значних змін показників якості готового продукту. Показники «Опис», «Супровідні домішки», «Розчинення» та «Кількісне визначення» знаходились в межах специфікацій впродовж досліджуваного терміну.

Для можливості прогнозування терміну придатності досліджуваного ЛЗ була проведена екстраполяція результатів довгострокових досліджень стабільності на термін придатності 2 роки. Екстраполяцію проводили на основі фактичних даних, отриманих за критичними показниками: «Супровідні домішки», «Розчинення» та «Кількісне визначення». Результати екстраполяції наведені на рисунках 6.6–6.11. Таблиці стабільності наведені у додатку Л.

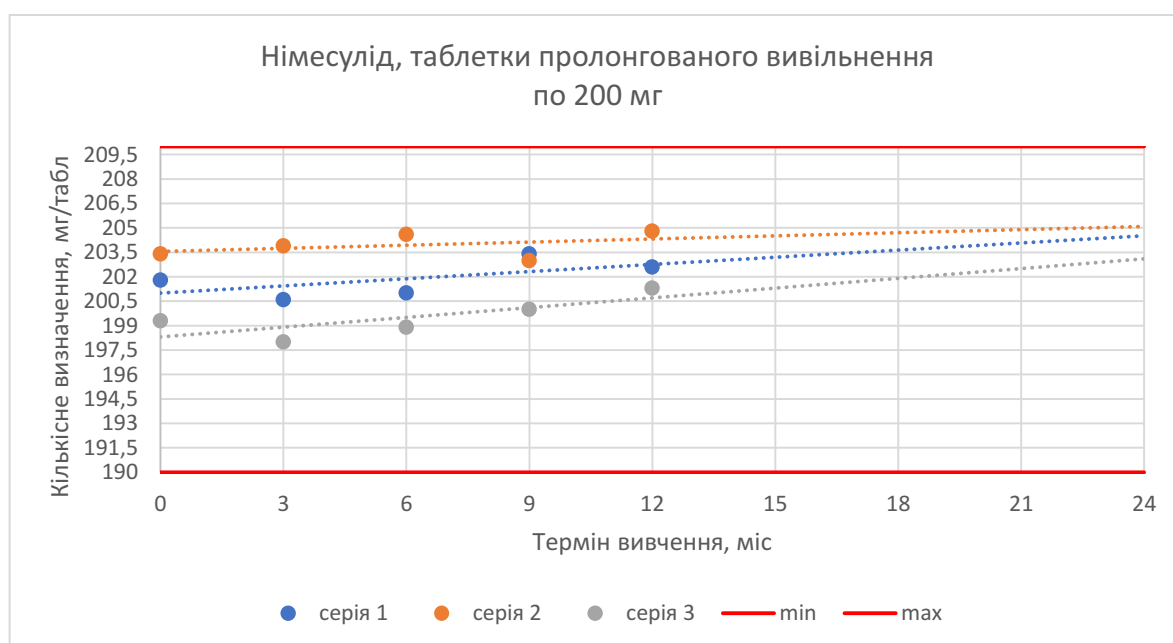


Рисунок 6.6 – Графік екстраполяції результатів довгострокових досліджень стабільності за показником «Кількісне визначення»

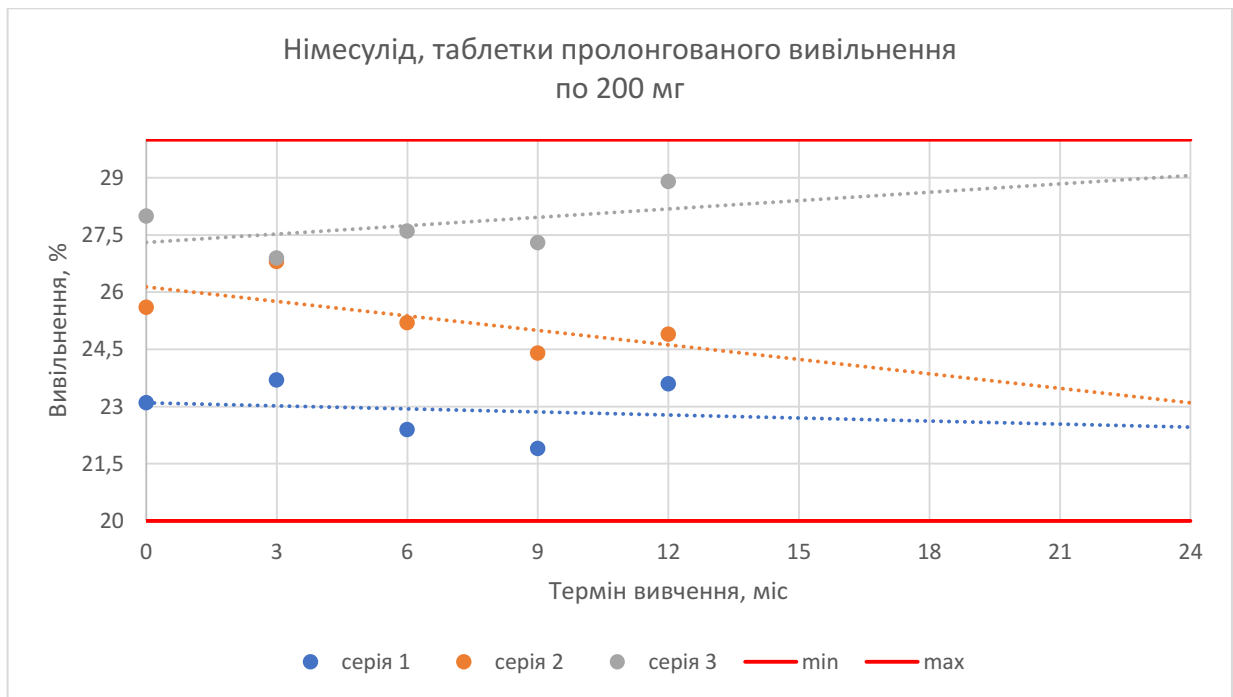


Рисунок 6.7 – Графік екстраполяції результатів довгострокових досліджень стабільності за показником «Розчинення» (4 години)

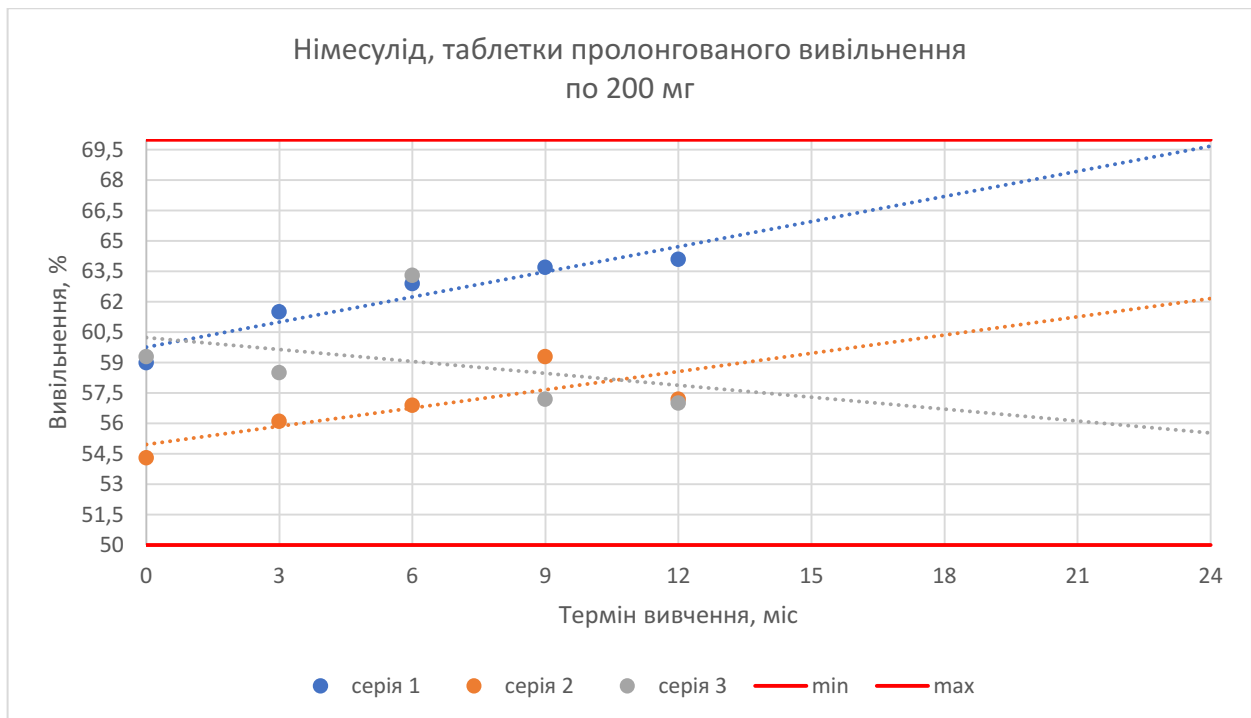


Рисунок 6.8 – Графік екстраполяції результатів довгострокових досліджень стабільності за показником «Розчинення» (12 годин)

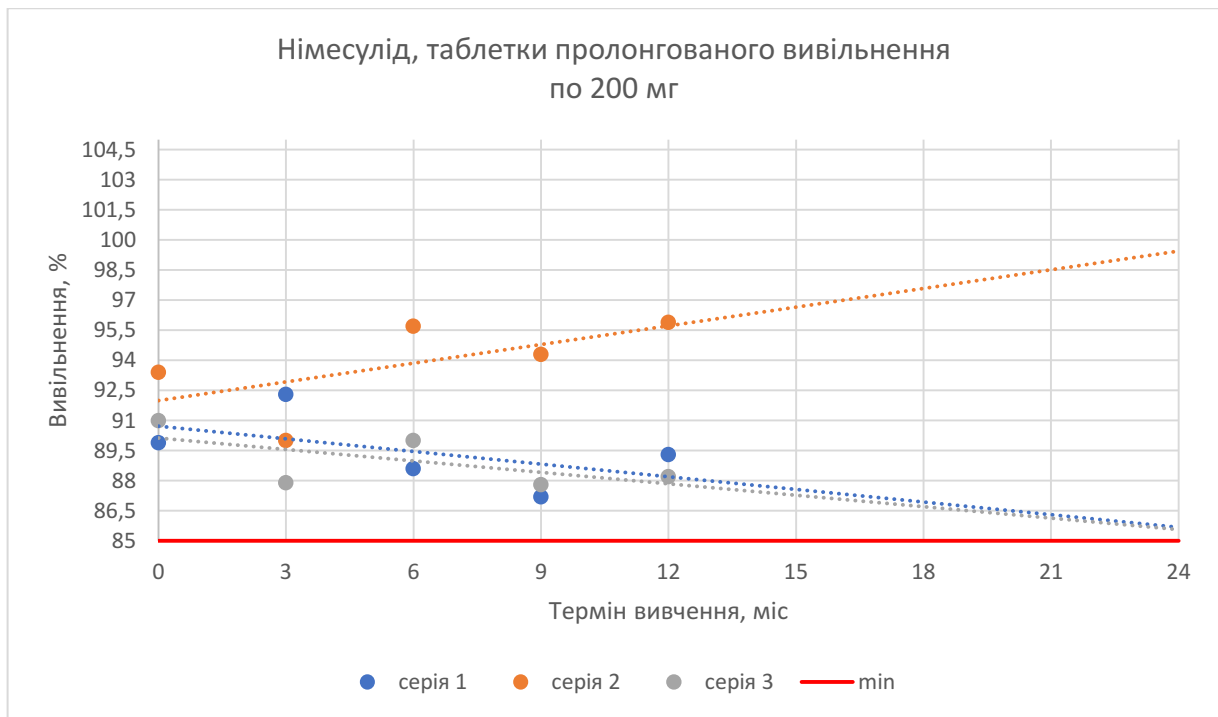


Рисунок 6.9 – Графік екстраполяції результатів довгострокових досліджень стабільності за показником «Розчинення» (24 години)

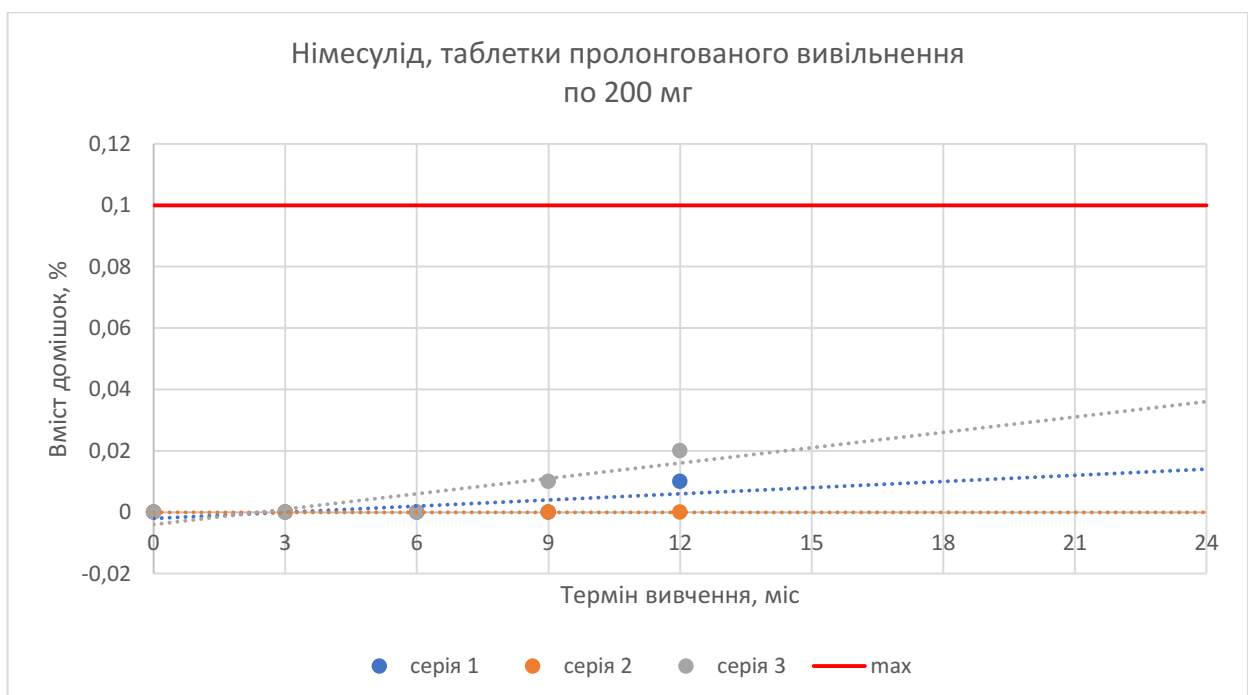


Рисунок 6.10 – Графік екстраполяції результатів довгострокових досліджень стабільності за показником «Супровідні домішки» (будь-якої домішки)

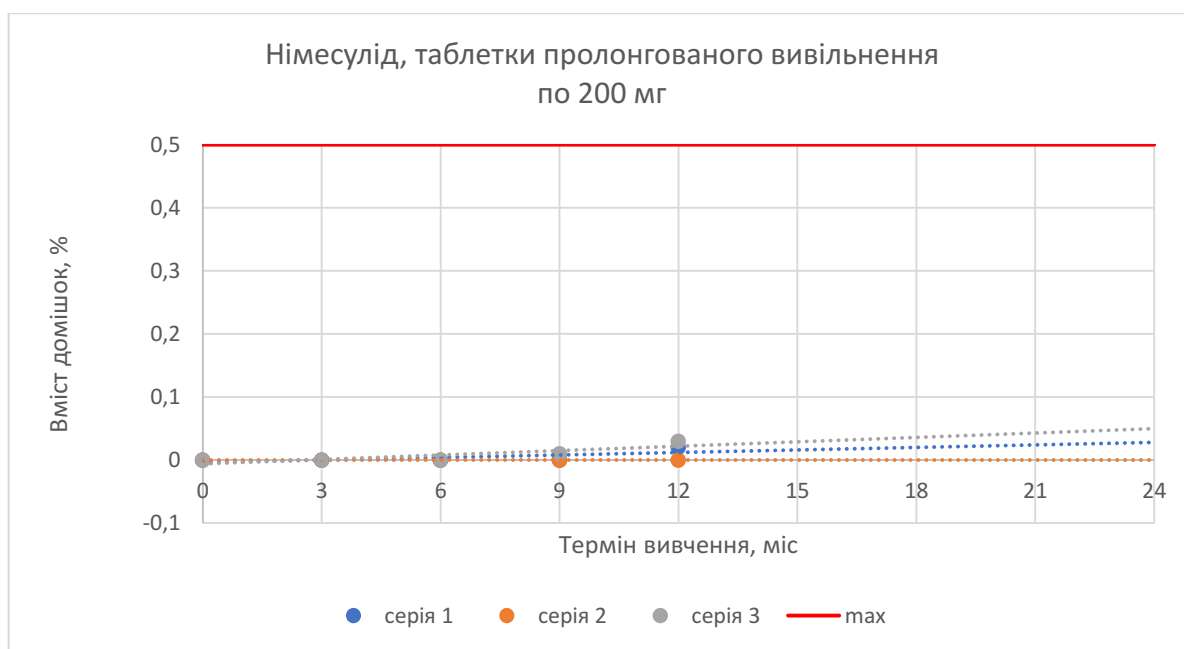


Рисунок 6.11 – Графік екстраполяції результатів довгострокових досліджень стабільності за показником «Супровідні домішки» (сума домішок)

Результати екстраполяції свідчать про відсутність тенденції до зменшення вивільнення та кількісного вмісту діючої речовини, відсутність тенденції до зростання домішок. Це дозволило спрогнозувати термін придатності продукту – 2 роки та встановити умови зберігання – при температурі не вище 25 °С.

6.2 Розробка методів контролю і дослідження стабільності німесуліду в гранулах для оральної суспензії

Для контролю якості гранул для оральної суспензії з німесулідом були розроблені специфікація та МКЯ. Пропонується проводити контроль за наступними показниками якості: «Опис», «Ідентифікація», «рН», «Середня маса вмісту саше», «Однорідність дозованих одиниць», «Супровідні домішки», «Мікробіологічна чистота» та «Кількісне визначення».

Опис. За фактичними даними препарат представляє собою гранульований порошок світло-жовтого кольору з запахом апельсину.

Показник встановлено на основі візуальних спостережень оригінального препарату та під час напрацювання серій. Компонентом, який має вплив на колір препарату є АФІ німесулід, який представляє собою порошок жовтуватого кольору. Гранульована структура обумовлена особливостями технології. Запах апельсину – наявністю відповідного ароматизатора.

Ідентифікація. Наявність діючої речовини в препараті підтверджується двома методами: методом ВЕРХ – за співпаданням часів утримування відповідних піків на хроматограмі випробовуваного розчину і розчину порівняння; та методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях – за наявності максимуму поглинання за довжини хвилі (297 ± 2) нм.

Середня маса вмісту саше. Згідно з вимогами ДФУ, п. 2.9.5 для гранул і порошоків з масою більше 0,300 г відхилення від середньої маси може складати $\pm 7,5\%$ [118]. Середня маса вмісту саше складає 2,0 г, тому вимоги становлять від 1,850 г до 2,015 г.

Супровідні домішки. Одним із найважливіших показників якості ЛЗ є вміст супровідних домішок. В процесі зберігання препарату може відбуватися зниження кількості діючої речовини в результаті її розкладання та утворення продуктів деградації (домішок). Це може знижувати фармакологічну активність препарату, а домішки можуть бути шкідливими для організму людини, тому нормативна документація обмежує кількість домішок у ЛЗ [116, 119, 126].

Визначення супровідних домішок у досліджуваних зразках пропонується проводити методом ВЕРХ, відповідно до вимог ДФУ, ЄФ, п. 2.2.29 з використанням рідинного хроматографа зі спектрофотометричним детектором [117, 118].

Монографія ЄФ на АФІ німесулід (Ph. Eur. 01/2017:1548) регламентує вимоги до показника «Супровідні домішки», тому вона була взята за основу при розробці методики для ГЛЗ [117]. Проте, враховуючи специфічну ЛФ – гранули для оральної суспензії, а також особливості складу та технології розробленого препарату, необхідно було доопрацювати методику, щоб дослідити вміст супровідних домішок, що можуть утворюватися в готовому продукті, як в процесі виготовлення, так і в процесі зберігання. При цьому,

враховували вплив компонентів плацебо на можливість детектування всіх продуктів розкладу, описаних для діючої речовини, а також домішок, що утворюються безпосередньо в процесі розкладу ГЛЗ. В процесі розробки методики основними задачами були: за хроматографічних умов, вказаних в монографії ЄФ, підібрати колонку таким чином, щоб уникнути інтерференції піків ідентифікованих домішок з компонентами плацебо; встановити можливість детектування всіх ідентифікованих домішок німесулід, зазначених в монографії на АФІ та домішок, що утворюються безпосередньо в процесі життєвого циклу готового препарату; розробити умови пробопідготовки з врахуванням особливостей ЛФ (гранули) та наявності компонентів плацебо.

На початковому етапі розробки випробовуваний розчин готували наступним чином: наважку розтертих гранул, що відповідає 20 мг діючої речовини, поміщали в мірну колбу об'ємом 20 мл, додавали 8 мл ацетонітрилу, витримували на ультразвуковій бані протягом 10 хв та доводили водою до об'єму 20,0 мл (концентрація 1 мг/мл). Отриманий розчин перемішували та фільтрували через фільтр з розміром пор 0,45 мкм. Розчини порівняння готували аналогічно, описаним в монографії ЄФ на діючу речовину [117].

Для фільтрування випробовуваного розчину були випробувані наступні типи фільтрів: «синя стрічка»; мембранний фільтр типу NY, 0,45 мкм; мембранний фільтр типу PTFE, 0,45 мкм; мембранний фільтр типу RC, 0,45 мкм. Було встановлено придатність мембранних фільтрів, тоді як при фільтруванні за допомогою фільтру «синя стрічка» було отримано не повністю прозорий фільтрат. Дослідження кількісного вмісту діючої речовини, при використанні різних типів мембранних фільтрів, показали відсутність різниці в результатах, абсорбція на фільтрі не відбувається.

В подальшому методика була допрацьована в частині приготування розчинів порівняння та випробовуваного розчину. Так концентрація випробовуваного розчину була зменшена до 0,5 мг/мл, оскільки з'ясовано, що випробовуваний розчин в концентрації 1 мг/мл є нестійким, внаслідок випадіння в осад компонентів плацебо (відмічається поява осаду через 1 добу).

Додатково було змінено спосіб приготування випробуваного розчину – для розчинення гранул використано спосіб струшування за допомогою термошейкуру протягом 30 хв (замість використання ультразвукової бані). Незважаючи на збільшення часу пробопідготовки, експериментальним шляхом було доведено, що саме при такому часі й умовах відбувається повне вивільнення діючої речовини з гранул.

Умови хроматографування обрані аналогічно описаним в монографії ЄФ на АФІ: рухома фаза: ацетонітрил – розчин рН 7.0 (1,15 г/л амонію дигідрофосфату) (35:65); швидкість рухомої фази – 1,3 мл/хв; детектування за довжини хвилі 230 нм; об'єм проби, що вводиться, – 20 мкл.

В монографії ЄФ на німесулід запропоновано хроматографічну колонку, що заповнена октадецилсилільним силікагелем для хроматографії, тобто С18. Даний тип колонок є найбільш універсальним та розповсюдженим для обернено-фазової хроматографії. Тому, в процесі вибору оптимальної хроматографічної колонки, були апробовані колонки типу С18, з метою найкращого розділення домішок німесулід, з урахуванням впливу компонентів плацебо ЛЗ (табл. 6.2).

Таблиця 6.2 – Хроматографічні колонки, що були апробовані в процесі розробки методики визначення супровідних домішок

Назва колонки	Параметри	Висновки
LiChrosorb RP-18	4,0 x 125 мм, розмір часток 5 мкм	Пік німесулід домішки А має час утримування близько 1,6 хв та може інтерферувати з піками компонентів плацебо
Nova-Pak C18	3,9 x 150 мм, розмір часток 5 мкм	Симетрія піку домішки А не відповідає вимогам (коефіцієнт симетрії $T_f > 2$)
XTerra RP-18	3,9 x 150 мм, розмір часток 5 мкм	Піки домішок німесулід А, В, С, D, E, F детектуються на даній колонці, мають відповідні коефіцієнти розділення. Час утримування домішки А близько 3 хв, коефіцієнт симетрії (T_f) = 1, піки компонентів плацебо не інтерферують з піками домішок

За результатами проведених досліджень обрано найбільш оптимальну колонку – XTerra RP-18 розміром 3,9 x 150 мм з розміром часток 5 мкм.

Визначені наступні параметри придатності хроматографічної системи: розділення піків німесуліді домішки С і німесуліді домішки D на хроматограмі розчину порівняння (а) має становити не менше 2; відносне стандартне відхилення площ піків німесуліді, розраховане з хроматограм розчину порівняння (b), має становити не більше 3 %.

Хроматограми розчину порівняння (а) (для ідентифікації домішок С та D) та випробовуваного розчину представлені на рисунках 6.12 та 6.13.

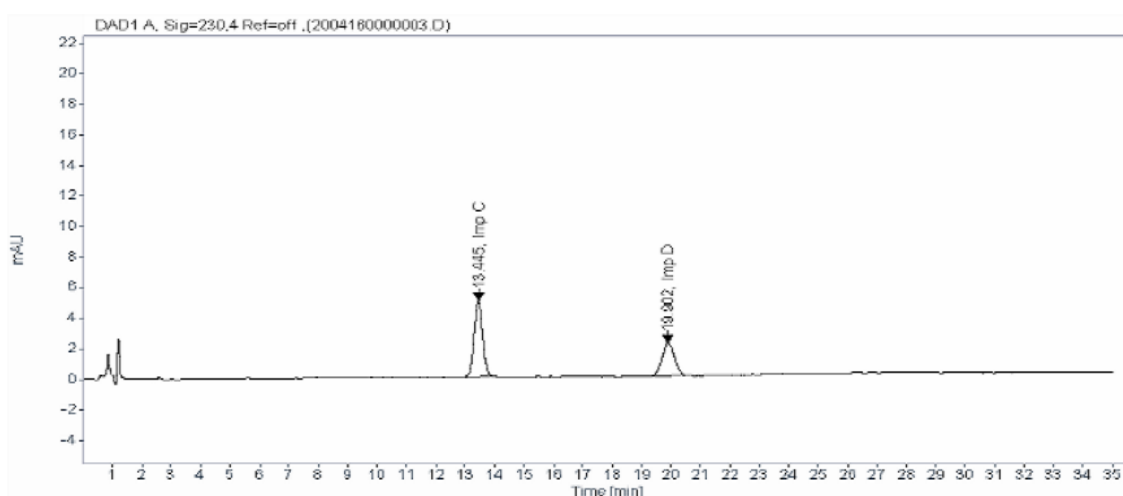


Рисунок 6.12 – Хроматограма розчину порівняння (а) (для ідентифікації домішок С та D), одержана в умовах методики «Супровідні домішки»

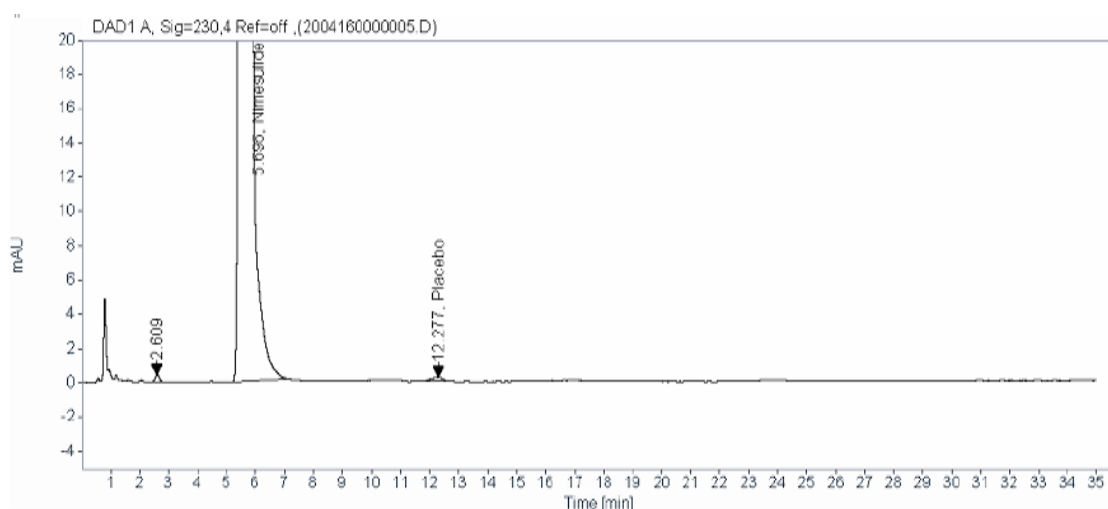


Рисунок 6.13 – Хроматограма випробовуваного розчину, одержана в умовах методики «Супровідні домішки»

В процесі розробки було з'ясовано, що одна з ДР (ароматизатор), що входить до складу препарату, детектується в умовах розробленої методики з часом утримування близько 12 хв (рис. 6.14). Тому пік даного компоненту виключається при розрахунку вмісту домішок, що зазначено в методиці.

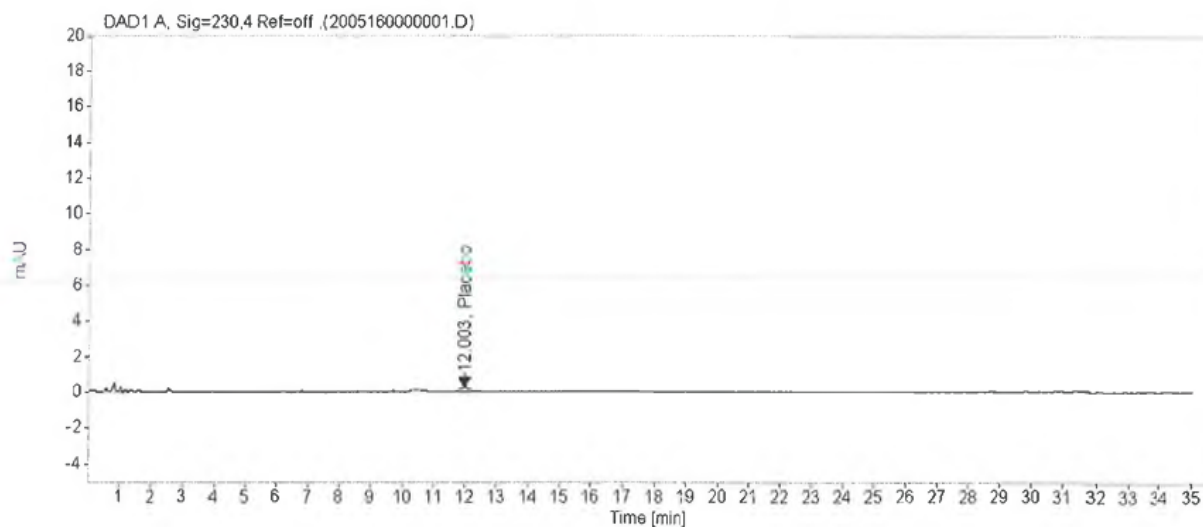


Рисунок 6.14 – Хроматограма розчину плацебо, одержана в умовах методики «Супровідні домішки»

З метою підтвердження відповідності розробленої методики критеріям прийнятності була проведена валідація згідно вимог керівництва ICH Q2(R2) [121].

В процесі валідації методики були вивчені наступні характеристики: специфічність, лінійність, межа виявлення, межа кількісного визначення, прецизійність, правильність, робасність. Встановлено, що всі перелічені валідаційні характеристики відповідають критеріям прийнятності, методика є придатною для проведення аналізу.

Результати валідації наведено в таблиці 6.3.

Для забезпечення регуляторної відповідності, нормування вмісту ідентифікованих, неідентифікованих та суми домішок в специфікації, було встановлено згідно з рекомендаціями керівництва ICH Q3B [119], з урахуванням нормуванням домішок в АФІ та прискорених досліджень стабільності.

Таблиця 6.3 – Результати валідації методики «Супровідні домішки»

Валідаційна характеристика	Критерій прийнятності	Результати
1	2	3
Специфічність	Повинна бути відсутня інтерференція піків досліджуваних домішок С та D з піком німесулід у і піками із компонентів плацебо ГЛЗ, розчинника і рухомої фази	Показана відсутність інтерференції піків досліджуваних домішок С та D з піком німесулід у і піками із компонентів плацебо ГЛЗ, розчинника і рухомої фази
Лінійність	Коефіцієнт кореляції $R \geq 0,995$ Вільний член лінійної залежності для регресійної прямої $ A \leq 5,0\%$ Відносний фактор відгуку RRF(%): 95-105%	$R = 0,9996$ $A (\%) = 1,79267$ RRF(%): 96,63 – 101,80
Межа виявлення (МВ) та кількісного визначення (МКВ)	За будь-якою поодинокую домішкою: $МКВ_{\text{один.дом.}} \leq 0,50 * 0,20 (\%) = 0,10\%$ у перерахунку на німесулід	$МВ_{\text{один.дом.}} = 0,007\%$ $МКВ_{\text{один.дом.}} = 0,022\%$
Прецизійність		
Придатність хроматографічної системи	Коефіцієнт розділення піків німесулід у домішки С та німесулід у домішки D $\geq 2,0$; Відносне стандартне відхилення (RSD), %, розраховане для площ піків німесулід у за паралельними хроматограмами розчину порівняння (b) $\leq 3,0 \%$	Коефіцієнт розділення = 9,6 RSD = 0,4 %
Збіжність	$RSD \leq 10,0 \%$	$< 10,0 \%$

Продовження таблиці 6.3

1	2	3
Внутрішньолабораторна прецизійність	RSD результатів аналізу для ВЛП має бути $\leq 15,0\%$	RSD < 15,0 %
Правильність	Середнє значення правильності визначення вмісту домішок С і D за кожним концентраційним рівнем має бути 90,0 – 110,0 % Загальне за всіма трьома концентраційними рівнями значення правильності визначення вмісту домішок С і D має бути 90,0 – 110,0 %	Правильність аналітичної методики є достатньою
Робасність		
Стабільність досліджуваних розчинів	Варіабельність, розрахована для площі піка німесулід у кожній часовій точці відносно площі піків в точці «0», має бути $\leq 10 \%$	Розчини стабільні за кімнатної температури протягом 24 год
Надійність хроматографічної процедури: - швидкість потоку рухомої фази - температура термостата хроматографічної колонки - склад рухомої фази	Відхилення співвідношення площ піків F щодо початкових умов має бути $\leq 10,0\%$	Допустимі зміни швидкості потоку рухомої фази мають бути у межах – від 1,26 до 1,34 мл/хв. Допустимі зміни у температурі термостата колонки мають бути у межах – від 32,5°C до 37,5°C. Зміни у складі рухомої фази у досліджених межах вмісту від 30 до 40 % ацетонітрилу мають значний вплив на результат визначення будь-яких одиничних домішок

Відповідно до рекомендацій керівництва ІСН Q3В, виходячи з максимальної добової дози препарату (200 мг), вміст ідентифікованих домішок в препараті має бути не більше 0,5 %, неідентифікованих – не більше 0,2 %. Не враховуються домішки менше 0,1 % [119]. Відомо, що продуктами деградації ГЛЗ можуть бути домішки С (2-феноксіанілін) та D (4-нітро-2-феноксіанілін) [186-187]. Вміст цих домішок також збільшується в процесі стресових досліджень (під впливом луку). Тому саме їх було вирішено ідентифікувати в ГЛЗ, незважаючи на їх фактичну відсутність в розробленому препараті на момент випуску. Оскільки нормування даних домішок відповідно до монографії ЄФ на субстанцію становить не більше 0,15 % кожної [117], в ГЛЗ встановлений ліміт – не більше 0,2 % для кожної домішки.

В результаті проведеного аналізу за запропонованою методикою було встановлено, що розроблений та РП мають подібні профілі домішок, що є одним з показників еквівалентності генеричного препарату. Хроматограми представлені на рисунках 6.15–6.16.

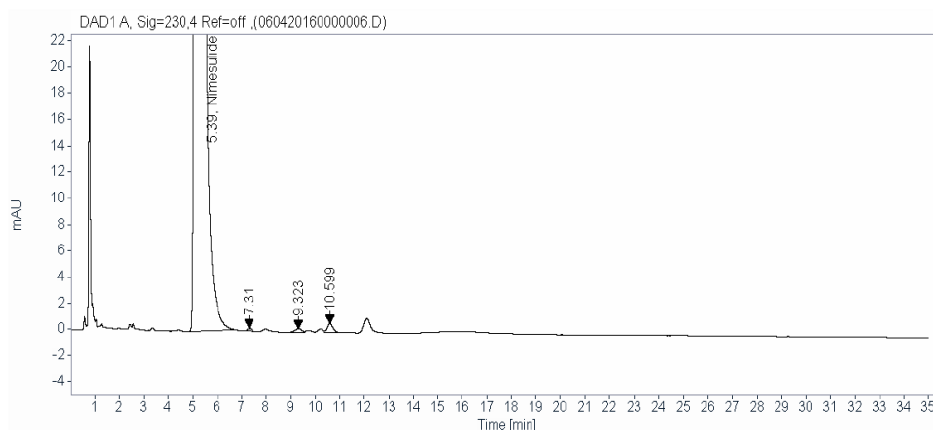


Рисунок 6.15 – Хроматограма профілю домішок РП «Аулін, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г»

Однорідність дозованих одиниць. Визначення проводять у відповідності з вимогами ДФУ, п. 2.9.40, методом прямого визначення в 10 дозованих одиницях ЛЗ. Проби аналізують методом рідинної хроматографії (ДФУ, п. 2.2.29) [118] за умов, описаних в розділі «Кількісне визначення».

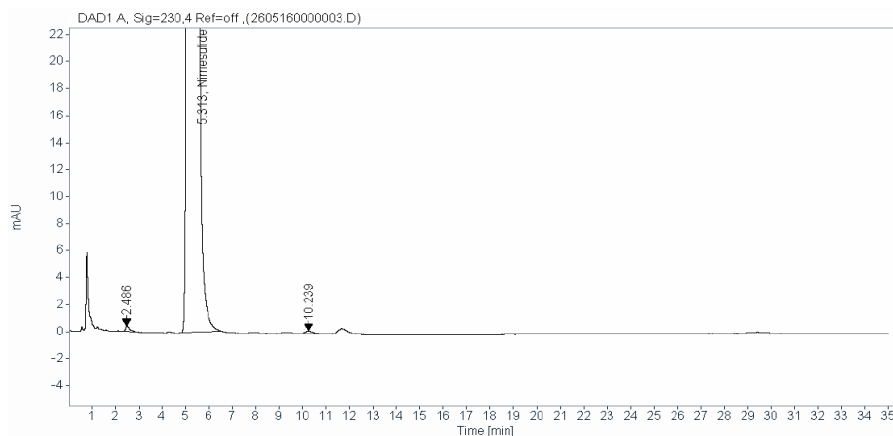


Рисунок 6.16 – Хроматограма профілю домішок препарату «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г»

Мікробіологічна чистота. Дослідження по розробці методики випробування мікробіологічної чистоти та перевірки придатності методики проводили згідно з вимогами ДФУ, ЄФ, п.п. 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4 [117, 118].

Кількісне визначення. Кількісне визначення діючої речовини проводиться за умов методики «Супровідні домішки» методом ВЕРХ (аналогічна колонка, компоненти рухомої фази, розчинник). При цьому, при розробці даної методики важливим було скоротити час аналізу, спростити пробопідготовку для зручності подальшого рутинного контролю, а також підібрати концентрації розчинів для можливості одночасного проведення тесту «Однорідність дозованих одиниць».

Пробопідготовка спрощена за рахунок приготування випробовуваного розчину шляхом розведення розчину, приготованого в методиці «Супровідні домішки».

Концентрації підібрані аналогічно концентраціям в методиці «Однорідність дозованих одиниць», з можливістю використання одного розчину порівняння для обох методик.

Час хроматографування було скорочено до 3 хв шляхом коригування співвідношення компонентів рухомої фази, а саме, збільшено кількість ацетонітрилу до 50 %. Всі інші хроматографічні умови залишені без змін. У результаті, перехід від методики «Супровідні домішки» до методики

«Кількісне визначення» займає досить короткий час (10 хв), що є зручним для рутинного контролю. Хроматограми випробовуваного розчину та розчину порівняння наведені на рис. 6.17–6.18.

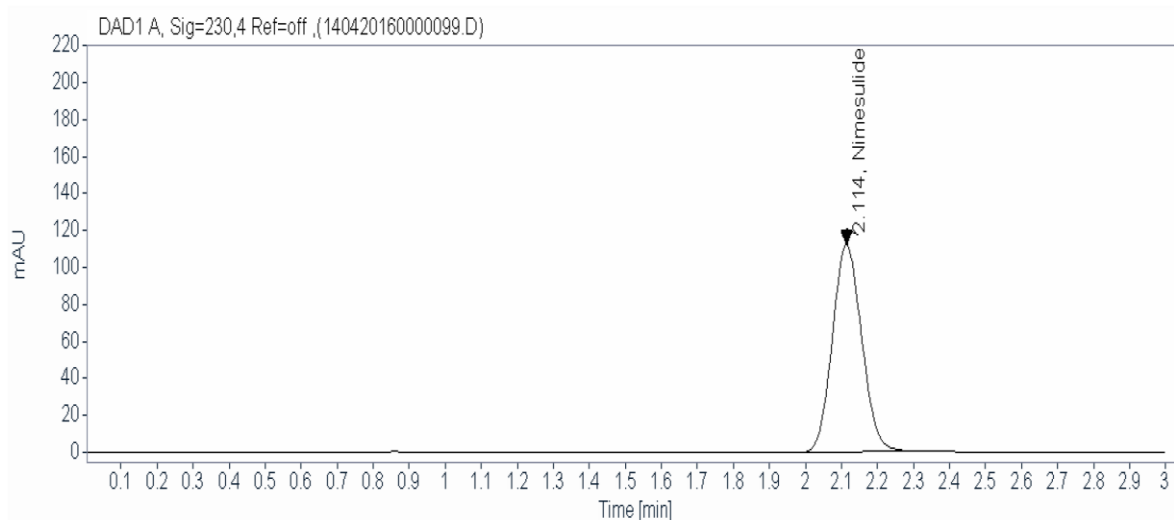


Рисунок 6.17 – Хроматограма випробовуваного розчину, одержана в умовах методики «Кількісне визначення»

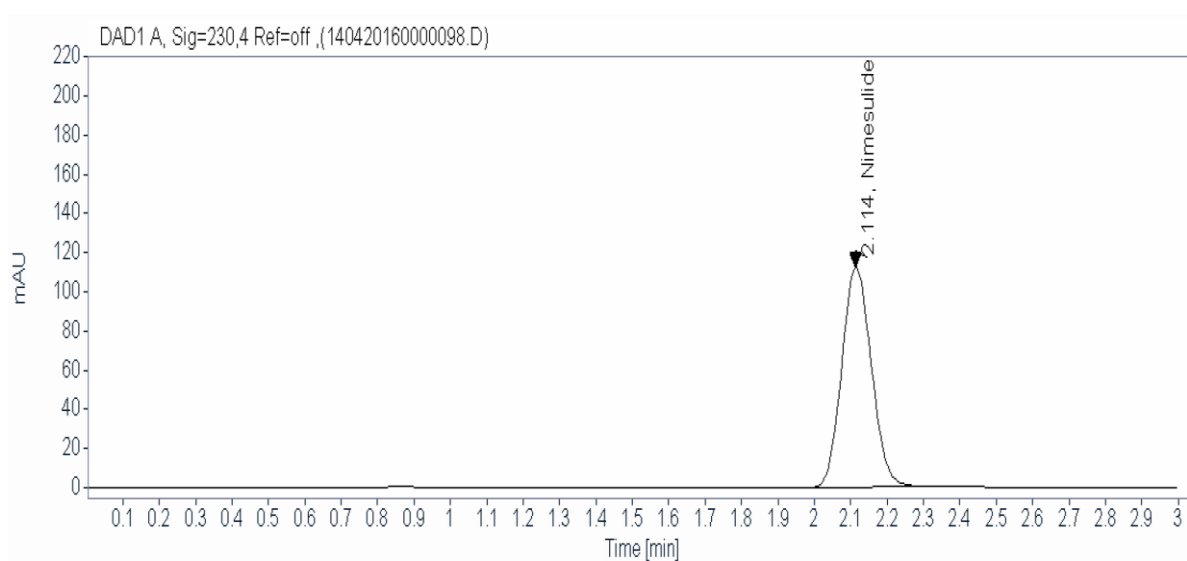


Рисунок 6.18 – Хроматограма розчину порівняння, одержана в умовах методики «Кількісне визначення»

Результати валідації методики «Кількісне визначення» наведені в табл. 6.4. Всі валідаційні характеристики відповідають критеріям прийнятності, методика є придатною для проведення аналізу.

Результати кількісного визначення німесулідів в гранулах представлені в таблиці 6.5.

Таблиця 6.4 – Результати валідації методики «Кількісне визначення»

Валідаційна характеристика	Критерій прийнятності	Результати
1	2	3
Специфічність	Час утримання піку німесулідю на хроматограмах випробуваних розчинів повинен збігатися з часом утримання відповідного піку на хроматограмах порівняння. На хроматограмах розчинника, рухомої фази, розчину плацебо ГЛЗ не повинно бути жодного додаткового піку, що інтерферує з піком німесулідю	Час утримування піку німесулідю на хроматограмах досліджуваних розчинів збігається з часом утримання відповідного піку на хроматограмі розчину порівняння. На хроматограмах розчинника, рухомої фази, розчину плацебо ГЛЗ немає додаткових піків, що інтерферують з піком німесулідю
Лінійність	Коефіцієнт кореляції $R \geq 0,999$ Вільний член лінійної залежності для регресійної прямої $ A \leq 2,0\%$ Відносний фактор відгуку RRF(%): 97-103%	$R = 0,99913$ $A (\%) = 0,92214$ Кутовий коефіцієнт регресійної прямої $B = 0,99889$ Рівняння регресійної прямої: $Y (\%) = 0,92214 + 0,99889 * X (\%)$; RRF(%): 100,11 – 102,50
Прецизійність		
Придатність хроматографічної системи	- коефіцієнт симетрії, розрахований для піку німесулідю, повинен бути не більше 1,5 - відносне стандартне відхилення (RSD, %), розраховане для площ піку німесулідю, не повинно перевищувати 1,0 %	Коефіцієнт симетрії = 1,06 – 1,11 RSD = 0,07 %
Збіжність	RSD $\leq 2,0$ %	0,49 %

Продовження таблиці 6.4

1	2	3
Внутрішньолaboratorна прецизійність	RSD має бути: не більше 2,0 % по кожному з 2-х аналітиків не більше 2,0 % по кожному з 2-х днів не більше 2,8 % за всіма отриманими 12 результатами	RSD (1 ан) = 0,75 %; RSD (2 ан) = 1,00 % RSD (1 д) = 0,64 %; RSD (2 д) = 1,00 % RSD (12) = 0,88 %;
Правильність	Усі значення правильності за концентраційними рівнями 70 и 130% повинні бути в межах 97.0–103.0 %. Усі значення правильності за концентраційним рівнем 100% повинні бути в межах 98.0–102.0%. Середнє значення правильності за кожним концентраційним рівнем має бути в межах 98.0–102.0 %	Правильність аналітичної методики є достатньою
Робасність		
Стабільність досліджуваних розчинів	Варіабельність (%), розрахована для площі піків аналіту в кожній часовій точці щодо площі піків у точці «0», має бути не більше ніж 1,0 %	Розчини стабільні за кімнатної температури протягом 24 год.
Надійність хроматографічної процедури: - швидкість потоку рухомої фази - температура термостата хроматографічної колонки - склад рухомої фази	Відхилення співвідношення площ піків F щодо початкових умов має бути $\leq 2,0$ %	Допустимі зміни швидкості потоку рухомої фази мають бути у межах – від 1,20 до 1,30 мл/хв. Допустимі зміни у температурі термостата колонки мають бути у межах – від 23,0°C до 27,0°C. Допустимі зміни у складі рухомої фази мають бути у межах – від 45 до 55 вмісту ацетонітрилу

Таблиця 6.5 – Результати кількісного визначення німесулід у препараті «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2г»

Серія таблеток	Маса наважки, мг	Вміст німесулід, мг/сапсе	Метрологічні характеристики
1	1000,2	99,90	$\bar{x} = 98,98$ $S = 1,4204$ $S^2 = 2,0175$ $S_{\bar{x}} = 0,6352$ $S_r = 0,0144$ $RSD = 1,44\%$ $\Delta\bar{x} = 1,76$ $\bar{\varepsilon} = 1,78 \%$
2	1000,5	98,90	
3	1000,4	100,40	
4	999,6	96,70	
5	999,8	99,00	

Відповідно до одержаних результатів, нормування діючої речовини в ЛЗ встановлено у межах від 95 % до 105 % ($\pm 5 \%$) на момент випуску та в процесі зберігання.

Розчинення. Оскільки німесулід належить до малорозчинних діючих речовин для повного вивільнення діючої речовини з ЛФ середовище розчинення потребує додавання детергентів, що забезпечує або стрімке вивільнення діючої речовини, або потребує довготривалого експерименту (близько 2 год), що для рутинного аналізу є недоцільним. Так при додаванні 1 % ПАР, наприклад, натрію лаурилсульфату, або твіну 80 в фосфатний буферний розчин рН 7,4 майже повне вивільнення діючої речовини відбувається протягом перших 10 хв. В такому випадку даний тест не виконує основної своєї задачі – показувати різницю при будь-яких змінах в технологічному процесі, тобто не є дискримінаційним. Тому було вирішено не вносити тест «Розчинення» в методи контролю якості. Проте даний тест використовувався для дослідження профілів вивільнення діючої речовини та порівняння їх з референтним препаратом в процесі підбору складу ГЛЗ. Методика представлена у додатку І. Хроматограми випробовуваних розчинів в підібраних середовищах розчинення рН 6,8+1 % твін 80 та рН 7,4+0,5 % твін 80 наведені на рисунках 6.19–6.20.

Розроблені МКЯ на «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2г» (додаток К) апробовано в умовах аналітичної лабораторії Відділу аналітичної розробки АТ «Фармак» під керівництвом начальника Відділу аналітичної розробки канд. біол. наук Кондратової Ю.А. та включені в реєстраційне досьє АТ «Фармак» (РП № UA/17626/01/01) (акт впровадження наведено в додатку 3.4).

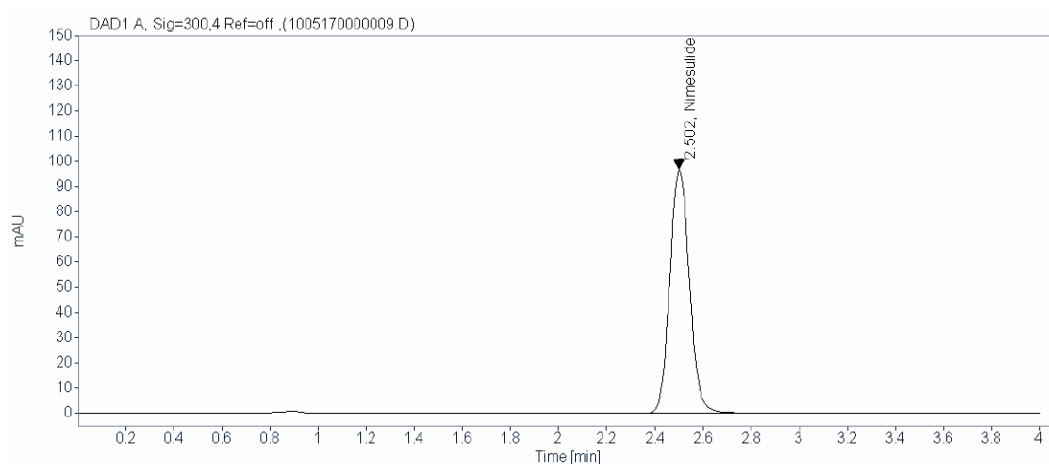


Рисунок 6.19 – Хроматограма випробовуваного розчину в середовищі розчинення рН 6,8+1 % твін 80

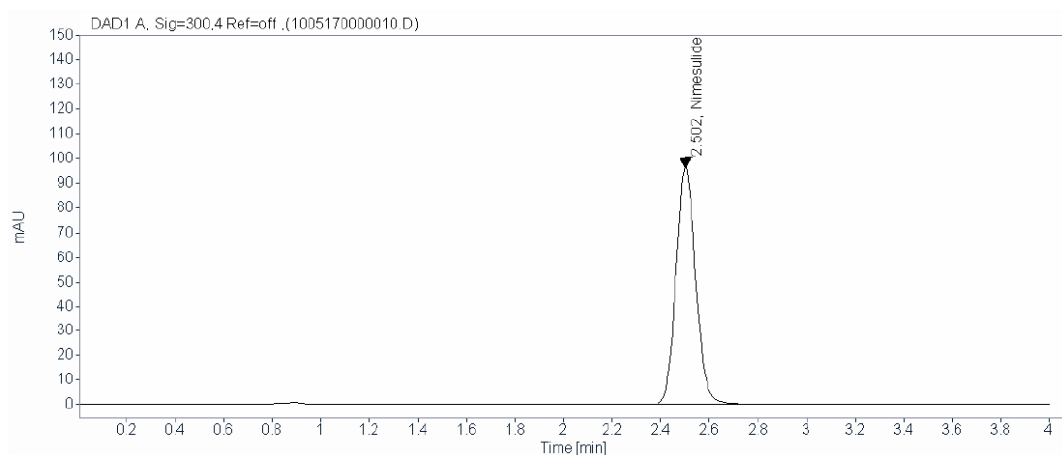


Рисунок 6.20 – Хроматограма випробовуваного розчину в середовищі розчинення рН 7,4+0,5 % твін 80

Дослідження стабільності ЛЗ «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г» проводились у відповідності до вимог ICH Q1A(R2) та Настанови 42-3.3:2004 [124, 184].

По дві дослідно-промислові серії препарату, виготовлені з субстанцій двох виробників АФІ було закладено на зберігання з метою вивчення стабільності: при температурі (25 ± 2) °C та відносній вологості (60 ± 5) % (довгострокові умови зберігання) та при температурі (40 ± 2) °C та відносній вологості (75 ± 5) % (прискорені умови зберігання).

Аналіз в точках контролю проводився за критичними показниками якості, а саме: «Опис», «рН», «Супровідні домішки», «Кількісне визначення». Крім перелічених показників, додатково при вивченні стабільності проводився контроль за показником “Втрата в масі при висушуванні”. Визначення даного показника проводили згідно ДФУ, п. 2.2.32 [118]. 1,000 г препарату сушили при температурі $(100-105)$ °C до постійної маси.

Відповідно до результатів довгострокових досліджень при температурі (25 ± 2) °C та відносній вологості (60 ± 5) % і прискорених дослідженнях при температурі (40 ± 2) °C та відносній вологості (75 ± 5) % не спостерігається значних змін критичних характеристик ГЛЗ. Опис, рН, супровідні домішки і кількісний вміст активної речовини знаходиться в зазначених в специфікації межах. Результати дослідження стабільності препарату «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г» наведені в додатку Л.

Для зберігання лікарського препарату на основі отриманих даних встановлені наступні умови: зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C.

Запропоновано встановити термін придатності препарату: 2 роки.

Висновки до розділу 6:

1. Розроблено проект МКЯ для ЛЗ «Німесулід, таблетки пролонгованого вивільнення, по 200мг». Контроль якості таблеток пропонується проводити за показниками: «Опис», «Ідентифікація», «Середня маса», «Однорідність дозованих одиниць», «Супровідні домішки», «Розчинення», «Кількісне визначення» та «Мікробіологічна чистота».

2. Проведені дослідження стабільності таблеток пролонгованого вивільнення з німесулідом (протягом 12 місяців при довгострокових та 6 місяців

при прискорених умовах зберігання) показали, що не спостерігається значних змін показників якості готового продукту протягом досліджуваного періоду. На основі отриманих даних була проведена екстраполяція результатів довгострокових досліджень та встановлено термін придатності ЛЗ – 2 роки.

3. Для лікарського препарату «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г» розроблено проект МКЯ. Показники якості, за якими проводиться контроль ЛЗ: «Опис», «Ідентифікація», «рН», «Середня маса вмісту саше», «Однорідність дозованих одиниць», «Супровідні домішки», «Мікробіологічна чистота» та «Кількісне визначення». Нормування вмісту супровідних домішок в розробленому ЛЗ встановлено відповідно до вимог керівництва ІСН Q3В. Валідація аналітичних методик «Супровідні домішки» та «Кількісне визначення» (методом ВЕРХ) була проведена відповідно до вимог ІСН Q2(R2). Встановлено, що всі досліджувані валідаційні характеристики відповідають критеріям прийнятності, методика є придатною для проведення аналізу. МКЯ було апробовано в умовах аналітичної лабораторії Відділу аналітичної розробки АТ «Фармак» та включено в реєстраційне досьє АТ «Фармак» на препарат «Ремесулід® Рапід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г (РП № UA/17626/01/01).

4. Досліджено стабільність лікарського препарату «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г» у відповідності до вимог ІСН Q1A(R2). Результати показали, що не спостерігається значних змін показників якості ГЛЗ протягом 6 місяців при прискорених дослідженнях стабільності та протягом 24 місяців при довгострокових дослідженнях стабільності, що дозволило встановити термін придатності ГЛЗ 2 роки.

Результати експериментальних досліджень, що наведені у розділі, опубліковано в наукових працях автора [120, 127].

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вперше теоретично та експериментально обґрунтовано розробку складу, технології та методів контролю якості твердих ЛЗ на основі німесулідом у формі таблеток пролонгованого вивільнення та гранул для оральної суспензії, для застосування при лікуванні больового синдрому різного походження.

1. Проведено літературний пошук та проаналізовано інформаційні джерела щодо НПЗП з німесулідом, препаратів пролонгованого вивільнення. Охарактеризовано роль і місце німесулідом в сучасній медичній практиці, показано його широке застосування для лікування станів, що супроводжуються больовим синдромом та лихоманкою, а також численні дослідження з розробки нових ЛФ з даною діючою речовиною. Обґрунтовано актуальність розробки ЛЗ на основі німесулідом. Узагальнено сучасні аспекти фармацевтичної розробки твердих ЛЗ, що базуються на проведенні ґрунтовних фармако-технологічних та біофармацевтичних досліджень.

2. Проаналізовано вітчизняний ринок ЛЗ пролонгованої дії, що засвідчило відсутність таблеток пролонгованого вивільнення з німесулідом. Крім того, частка НПЗП пролонгованої дії на ринку України є незначною та представлена здебільшого препаратами іноземного виробництва. Дослідження асортименту вітчизняного ринку препаратів з німесулідом та проведений аналіз продажів, показали, що найбільш популярними серед ТЛФ є гранули для оральної суспензії, що випускаються переважно іноземними виробниками. Таким чином, було підтверджено доцільність розширення вітчизняного ринку за рахунок розробки запропонованих ЛЗ у формі таблеток пролонгованої дії та гранул для оральної суспензії з німесулідом.

3. Запропоновано алгоритм сучасної фармацевтичної розробки ТЛФ з німесулідом. Охарактеризовано методи проведення досліджень, що використовувались в процесі розробки твердих ЛЗ. Досліджено фізико-хімічні властивості АФІ та доведено вплив розміру часток на фармако-технологічні

показники розроблених таблеток та гранул. Вивчено основні групи та характеристики ДР, що використовуються в складі таблеток пролонгованої дії та гранул з німесулідом.

4. За допомогою методів математичного планування (дисперсійний аналіз, метод випадкового балансу, крутого сходження до оптимуму) підібрано оптимальний якісний та кількісний склад ЛЗ Німесулід, таблетки пролонгованого вивільнення, по 200 мг, що відповідає цільовому профілю препарату. Підібрано технологію виготовлення препарату методом вологої грануляції. Досліджено вплив параметрів пресування на фармако-технологічні властивості таблеток та встановлено, що зусилля пресування від 10 кН до 15 кН забезпечує найкращі показники. Підготовано проект технологічного регламенту виробництва даного ЛЗ.

5. Теоретично та експериментально обґрунтовано розробку складу та технології гранул для оральної суспензії з німесулідом. На основі проведених досліджень визначено цільовий профіль та встановлено КПЯ препарату, що розробляється, проведено оцінку ризиків варіабельності формуляції. Вибір ДР у складі розробленого ЛП обґрунтований на основі проведених комплексних досліджень по вивченню їх впливу на показники якості досліджуваного препарату в порівнянні з референтним ЛЗ. Розроблено технологію виготовлення ЛЗ методом вологої грануляції та проведено масштабування на виробничі потужності. Підготований проект технологічного регламенту на «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г». ЛЗ впроваджений у промислове виробництво АТ «Фармак» (РП № UA/17626/01/01 від 30.08.2019, акти впровадження від 10.08.2022 р).

6. Для створених препаратів у формі таблеток пролонгованої дії та гранул з німесулідом розроблено дискримінаційні методики визначення профілів вивільнення діючої речовини з ГЛЗ. Для таблеток експериментально доведено пролонговане вивільнення АФІ впродовж 24 год. Дослідження профілів розчинення гранул для оральної суспензії в порівнянні з референтним препаратом, довели подібність *in vitro* двох ЛЗ.

7. Розроблено проекти МКЯ для запропонованих ГЛЗ, які було апробовано та впроваджено у виробництво АТ «Фармак» (акти апробації та впровадження від 10.08.2022 р). Кількісне визначення діючої речовини в препараті, а також визначення супровідних домішок проводиться методом ВЕРХ.

8. Проведено дослідження стабільності таблеток пролонгованого вивільнення з німесулідом при довгострокових умовах зберігання – температура (25 ± 2) °С, відносна вологість (60 ± 5) %; та прискорених умовах зберігання – температура (40 ± 2) °С, відносна вологість (75 ± 5) %. Екстраполяція результатів довгострокових досліджень за показниками «Кількісне визначення», «Супровідні домішки» та «Розчинення» підтвердила, що препарат є стабільним протягом 2 років, при зберіганні при температурі не вище 25 °С. Дослідження стабільності ЛЗ «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г» протягом 6 місяців за прискорених умов зберігання – температура (40 ± 2) °С, відносна вологість (75 ± 5) % та 2-х років при довгострокових умовах зберігання (25 ± 2) °С, відносна вологість (60 ± 5) %, показали відсутність критичних змін основних показників якості готового продукту, що дозволило встановити термін придатності 2 роки при температурі не вище 25 °С.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Kress HG, Baltov A, Basinski A, Berghea F, Castellsague J, Codreanu C, et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Current medical research and opinion*. 2016;32(1):23-36. DOI: 10.1185/03007995.2015.1100986.
2. Матюха ЛФ. Больовий синдром, його вплив на організм і підходи до ефективного знеболення у практиці сімейного лікаря. *Український медичний часопис*. 2015;4(150):32-5.
3. Шумко ГІ, Трефаненко ІВ, Бобринєць АВ, Шубалий ВВ. Аналіз ефективності та безпечності сучасних нестероїдних протизапальних лікарських засобів. The 11 th International scientific and practical conference. *Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects*; 2022 April 24-26; Berlin, Germany. Berlin: MDPC; 2022. p. 127.
4. Хиць АР. Менеджмент больового синдрому в осіб похилого віку: фокус на нестероїдні протизапальні препарати. *Український медичний часопис*. 2020;6(140):1-5.
5. Єгудіна ЄД. Профіль безпеки німесуліді. Зважена оцінка. *Український медичний часопис*. 2022;3(149):1-3. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.149.230626.
6. Arulrhaj S, Tiwaskar M, Sabharwal M, Saikia R, Majid S, Rathod R, et al. Effectiveness of nimesulide in acute fever management in adults: retrospective electronic medical records database study outcome in outpatient department. *J Assoc Physicians India*. 2021 Jul;69(7):11-12.
7. Kwon J, Kim S, Yoo H, Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *Plos one*. 2019;14(1):e0209264. DOI: 10.1371/journal.pone.0209264.
8. Donati M, Conforti A, Lenti MC, Capuano A, Bortolami O, Motola D. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case–control study in Italy. *British journal of clinical pharmacology*. 2016;82(1):238-48. DOI: 10.1111/bcp.12938.

9. Woron J, Wordliczek J, Dobrogowski J. Facts and myths about nimesulide: proofs and expert opinion. *Health of Ukraine*. 2016;17(390):3-8.
10. European Medicines Agency. Assessment report for Nimesulide containing medicinal products for systemic use (EMA/73856/2012). European Union: European Medicines Agency; 2012. 31 p.
11. Губська ОЮ, Кузьмінець АА. НПЗП-ентеротоксичність: фокус на проблему. *Сучасна гастроентерологія*. 2018;5(103):50-9. DOI: 10.30978/MG-2018-5-50.
12. Caiazza E, Ialenti A, Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: What's going on? *European Journal of Pharmacology*. 2019;848:105-11. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.01.044.
13. Кнорринг ГЮ. Механизмы действия нимесулида: фокус на гистамин. *Терапия*. 2021;20(4):67-70. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-67-70.
14. Кнорринг ГЮ, Пахомова ИГ. Современные представления о механизмах действия нимесулида. *Неврология Психиатрия*. 2020;19(4):18-22. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-18-22.
15. Кнорринг ГЮ. К вопросу о гастроэнтерологической безопасности нимесулида. *Гастроентерология*. 2019;8(163):54-8.
16. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції». СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2011. Доступно на: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/>.
17. Committee for Human Medicinal Products. EMA/CHMP/167068/2004. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development [Internet]. London: European Medicines Agency; 2017. 24 p. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf

18. Holm P, Alleso M, Bryder MC, Holm R. Q8 (R2) Pharmaceutical Development. ICH quality guidelines: an implementation guide. 2017;20:535-77. DOI: 10.1002/9781118971147.ch20.
19. Kaur G, Grewal J, Jyoti K, Jain UK, Chandra R, Madan J. Oral controlled and sustained drug delivery systems: Concepts, advances, preclinical, and clinical status. In Drug targeting and stimuli sensitive drug delivery systems. William Andrew Publishing; 2018. Chapter 15; p. 567-626. DOI: 10.1016/B978-0-12-813689-8.00015-X.
20. Gujral G, Kapoor D, Jaimini M. An updated review on modified release tablets. JDDT. 2018;8(4):5-9. DOI: 10.22270/jddt.v8i4.1722
21. Murugesan S, Gowramma B, Lakshmanan K, Reddy Karri VVS, Radhakrishnan A. Oral modified drug release solid dosage form with special reference to design; an overview. Current Drug Research Reviews Formerly: Current Drug Abuse Reviews. 2020;12(1):16-25. DOI: 10.2174/2589977511666191121094520.
22. De Marco I. Coprecipitation of Class II NSAIDs with Polymers for Oral Delivery. Polymers. 2023;15(4):954. DOI: 10.3390/polym15040954.
23. Котвицька АА, Костюк ВГ. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку нестероїдних протизапальних лікарських засобів. Фармацевтичний часопис. 2016;2:48-53.
24. Hutt V, Waitzinger J, Macchi F. Comparative Bioavailability Study of Two Different Nimesulide-Containing Preparations Available on the Italian Market. Clin. Drug. Invest. 2001;21(5):361-9. DOI: 10.2165/00044011-200121050-00006.
25. Qazi A.F, Taqi T, Qazi S, Shaikh DM, Kazi N. Protective role of turmeric on biochemical parameters of liver in nimesulide induced hepatic injury in rats. Pak J Physiol 2018;14(1):7-9.
26. Зазірний ІМ. Ефективність застосування препарату Німедар не поступається ефективності застосування препарату Німесил в ортопедичній практиці (проспективне дослідження). Травма. 2021;19(6):19-27. DOI: 10.22141/1608-1706.6.19.2018.152217.
27. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of systemic medicines containing nimesulide (EMA/CHMP/382884 Rev. 1). European

Union: European Medicines Agency; 2012. 3 p.

28. Державний реєстр лікарських засобів України [Інтернет]. Державний реєстр лікарських засобів України; [цитовано 5 листоп. 2022]. Доступно на: <http://www.drlz.com.ua>.

29. Ali KA, Maity A, Roy SD, Das Pramanik S, Pratim Das P, Shaharyar MA. How Synthetic Drugs Work: Elsevier; 2023. Insight into the mechanism of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs; p. 61-94. DOI: 10.1016/B978-0-323-99855-0.00004-X.

30. Nagaich U, Chaudhary V. Biologically Active Small Molecules. New York: Apple Academic Press; 2023. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Concepts and Innovations; p. 165-244. DOI: 10.1201/9781003283119-11

31. Montero-Cosme TG, Pascual-Mathey LI, Hernández-Aguilar ME, Herrera-Covarrubias D, Rojas-Durán F, Aranda-Abreu GE. Potential drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacological Reports*. 2023;75(3):544-59. DOI: 10.1007/s43440-023-00481-5.

32. Luo W, Luo Y, Yang J. Proteomics-based screening of the target proteins associated with antidepressant-like effect and mechanism of nimesulide. *Sci Rep*. 2020 Jul 6;10(1):11052. DOI: 10.1038/s41598-020-66420-z.

33. Kasciuškevičiūtė S, Gumbrevičius G, Vendzelytė A, Ščiupokas A, Petrikonis K, Kaduševičius E. Impact of the World Health Organization Pain Treatment Guidelines and the European Medicines Agency Safety Recommendations on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Lithuania: An Observational Study. *Medicina (Kaunas)*. 2018 May 11;54(2):30. DOI: 10.3390/medicina54020030.

34. Зазірний ІМ. Ефективність застосування препарату Німедар в ортопедичній практиці. *Травма*. 2018;(19):29-35.

35. Cadet C, Maheu E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the pharmacological management of osteoarthritis in the very old: prescribe or proscribe? *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2021;13. DOI: 10.1177/1759720X211022149.

36. Шуба НМ, Воронова ТД, Пилипенко АВ, Литвиненко СВ. Эффективность нимесулида и его влияние на отдельные катаболические и анаболические факторы у больных остеоартрозом. Український ревматологічний журнал. 2016;63(1):57-60.

37. Головач Ю. Вибір НПЗП при остеоартриті: доказова чи персоналізована медицина? Матеріали наук.-практ. конф. Ревматичні хвороби: межі повноважень популяційних та персоніфікованих методів лікування; 2017 Бер. 16-17; Київ. с. 6-1.

38. Имамединова ГР, Чичасова НВ. Лечение остеоартрита: фокус на нимесулид. Современная ревматология. 2017;11(2):80-7. DOI: 10.14412/1996-7012-2017-2-80-87.

39. Protsenko G, Ivanova K. Комплексний підхід до знеболювання хворих із дегенеративними захворюваннями суглобів. Orthopaedics, traumatology and prosthetics. 2020;1:33-9. DOI: 10.15674/0030-59872020133-39.

40. Шуба НМ, Воронова ТД, Крилова АС, Хамбір ТС, Пилипенко АВ. Плейотропні ефекти деяких протизапальних препаратів, що застосовуються при лікуванні остеоартрозу. Український ревматологічний журнал. 2019;3(77):65-70.

41. Magni A, Agostoni P, Bonezzi C, Massazza G, Menè P, Savarino V, et al. Management of Osteoarthritis: Expert Opinion on NSAIDs. Pain Ther. 2021 Dec;10(2):783-808. DOI: 10.1007/s40122-021-00260-1.

42. Pikhlak A, Garg A, Gupta N, Khandarkar S. Efficacy and safety of nimesulide in the complex treatment of patients with knee and hip osteoarthritis. EC Orthopaedics. 2018;9:12-8.

43. Романюк ВП. Ревматологія – нові перспективи в лікуванні артритів. КНП «Чернігівська обласна лікарня» ЧОР. 2021. Доступно на: <https://crh.cn.ua/2021/10/25/revmatologiya-novi-perspektyvy-v-likuvanni-artrytiv/>.

44. МОЗ України. Наказ № 263 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Ревматоїдний артрит". 2014; Київ.

45. Amdekar YK, Khubchandani RP. Nimesulide vs. paracetamol: this trial needs to stand trial. *Indian Pediatr.* 2003;40(2):179-80.
46. Shikhkerimov RK. The use of nimesulide in the treatment of acute low back pain. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2016;116(5):28-32. DOI: 10.17116/jnevro20161165128-32. PMID: 27240177.
47. Bocanegra M, Seijas A, González Yibirín M. Effectiveness and tolerability of once-daily nimesulide versus ibuprofen in pain management after surgical extraction of an impacted third molar: A 24-hour, double-blind, randomized, double-dummy, parallel-group study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2005 May;66(3):172-80. DOI: 10.1016/j.curtheres.2005.06.007.
48. Güngör T, Ozleyen A, Yılmaz YB, Siyah P, Ay M, Durdağı S, Tumer TB. New nimesulide derivatives with amide/sulfonamide moieties: Selective COX-2 inhibition and antitumor effects. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2021;221:113566. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113566.
49. Catarro M, Serrano JL, Ramos SS, Silvestre S, Almeida P. Nimesulide analogues: From anti-inflammatory to antitumor agents. *Bioorganic Chemistry.* 2019;88:102966. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.102966.
50. Jian YS, Chen CW, Lin CA, et al. Hyaluronic acid-nimesulide conjugates as anticancer drugs against CD44-overexpressing HT-29 colorectal cancer *in vitro* and *in vivo*. *Int J Nanomedicine.* 2017;12:2315-33. DOI:10.2147/IJN.S120847.
51. Тригубчак ОВ, Тарапон КВ, патентовласники. Спосіб виготовлення таблеток німесуліді з пролонгованим вивільненням. Патент України № 151169. 2022 Черв. 15.
52. Joseph D, Jose M. Preparation of Nimesulide magnetite nanoparticles for targeted drug delivery. *Research J. Pharm. and Tech.* 2019;12(10):4651-56. DOI: 10.5958/0974-360X.2019.00801.1.
53. Vasanth P, Goli V, Babu V, Deepak K, Apparao Ch. Formulation and *in vitro* evaluation of fast dissolving tablets of nimesulide micropellets. *Journal of Xi'an Shiyou University, Natural Science Edition.* 2022;18(7):113-127.

54. Madhavi C, Babu PK, Maruthi Y, Parandhama A, Reddy OS, Rao KC, et al. Sodium alginate–locust bean gum IPN hydrogel beads for the controlled delivery of nimesulide-anti-inflammatory drug. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2017;9(10):245-52.
55. Іщенко ОВ, Баула ОП, Плаван ВП, Ляшок Ю. Фізико-механічні та фармакотехнологічні властивості плівок з німесулідом на основі модифікованих полісахаридів. *Технології та інжиніринг*. 2022;1(6):40-8. DOI: 10.30857/2786-5371.2022.1.4.
56. Hanif M, Shoaib MH, Yousuf RI, Mahmood ZA, Sattar S, Muhammad IN, et al. Formulation Development and Optimization of Controlled Release Nimesulide Tablets. *Lat Am J Pharm*. 2013;32(2):225-31.
57. Nagamani V, Jhansi C. Formulation and evaluation of floating tablets using nimesulide as a model drug. *International Research Journal of Engineering and Technology*. 2017;4:1245-50.
58. Tarapon KV, Tryhubchak OV. Development of extended-release formulation based on the quality by design approach. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2022;79(2):231-44. DOI: 10.32383/appdr/148114.
59. Li YN, Cui F, Wang H, Li Z, Ji M, Khan SA. Pharmacokinetics and Bioequivalence study of Nimesulide Tablets in Healthy Human Volunteers. *Lat Am J Pharm*. 2013;32(6):892-6.
60. Dutet J, Lahiani-Skiba M, Didier L, Soizic J, Bounoure F, Barbot C. Nimesulide/cyclodextrin/PEG 6000 ternary complexes: Physico-chemical characterization, dissolution studies and bioavailability in rats. *Journal of Inclusion Phenomena*. 2007;57(1):203-209. DOI: 10.1007/s10847-006-9193-z.
61. Santos BWL, Caldas ED, Da Silva MV. Nimesulide: dissolution profile, validation of analytical methods for capsules, and assessment of product quality. *Int J Pharm Pharmaceut Sci*. 2016;8(1):27-32.
62. Chowdary KPR, Enturi V, Aluru A. Formulation Development of Nimesulide Tablets by Wet Granulation and Direct Compression Methods Employing Starch Citrate. *Asian Journal of Chemistry*. 2012;24(8):3362-6.

63. Gülsün T, Budak Ç, Vural İ, Sahin S, Öner, L. Preparation and characterization of nimesulide containing nanocrystal formulations. *Pharm Dev Technol.* 2013;18(3):653-59. DOI: 10.3109/10837450.2012.663390.
64. Shoukri RA, Ahmed IS, Shamma RN. *In vitro* and *in vivo* evaluation of nimesulide lyophilized orally disintegrating tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2009;73(1):162-71. DOI: 10.1016/j.ejpb.2009.04.005.
65. Vaskula S, Vemula SK, Bontha VK, Garrepally P. Liquisolid compacts: An approach to enhance the dissolution rate of nimesulide. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* 2012;02(05):115-21. DOI: 10.7324/JAPS.2012.2520
66. Suribabu B, Tirumalesh N, Manikiran SS, Rao NR. A Factorial Study On the Enhancement of Dissolution Rate of Nimesulide by Solid Dispersion. *Journal of global trends in pharmaceutical sciences. JGTPS.* 2014;5(4):2008-11.
67. Scheinberg M, Pott Júnior H, Macêdo EDA, Bocchi de Oliveira MF, Ecclissato C, Amazonas RB. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of nimesulide/pantoprazole compared to naproxen/esomeprazole for pain relief in patients with osteoarticular diseases and dyspeptic symptoms. *Drug Design, Development and Therapy.* 2018;12:2775-83. DOI: 10.2147/DDDT.S172068.
68. Kotwani A, Puri R, Gupta U. Efficacy of nimesulide alone and in combination with cetirizine in acute allergic rhinitis. *Assoc Physicians India.* 2001;49:518-22.
69. Nalluri BN, Chowdary KPR, Murthy KVR, Becket G, Crooks PA. Tablet formulation studies on nimesulide and meloxicam-cyclodextrin binary systems. *AAPS PharmSciTech.* 2007;8(2):E71-E77. DOI: 10.1208/pt0802036.
70. Singh RK, Rathnam MV, Singh SJ, Vegesna RV. Stability indicating method for simultaneous RP HPLC determination of camylofin dihydrochloride and nimesulide in pharmaceutical preparations. *International Scholarly Research Notices.* 2012;2012. DOI:10.5402/2012/58641.
71. Elias AG, da Silva JS, Klein RL, Amaral FU, Arbo MD, Conte FM, et al. N-acetylcysteine+ nimesulide: An association strategy aiming to prevent nimesulide-induced hepatotoxicity. *Brazilian Journal of Health and Biomedical Sciences.* 2020;19(2):91-9. DOI: 10.12957/bjhbs.2020.59709.

72. Кучеренко С. Здорове зростання: чому майбутнє фарми – за генериками [Інтернет]. 2019. Доступно на: <https://mind.ua/publications/20204487-zdorove-zrostannya-chomu-majbutne-farmi-za-generikami>.

73. Пальчевська ТА, Тарасенко ГВ, Куришко ГГ, Ражик АВ. Сучасний стан та динаміка розвитку фармацевтичного ринку України та ЄС. Ринок контрастних лікарських засобів. Матеріали V міжнар. наук.-практ. конф. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії; Харків. Харків: НФаУ; 2020, 610 с.

74. Тарапон КВ, Бегей НС, Найда ЮВ. Сучасні аспекти фармацевтичної розробки твердих лікарських засобів. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, Сучасна фармація: історія, релігія та перспективи розвитку; 2019 вер. 19-20; Харків. Харків: НФаУ; 2019. с. 132-4.

75. Бегей НС, Найда ЮВ, Тарапон КВ. Етапи проведення дослідження для розробки твердих лікарських засобів. Матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2020 вер. 23-24; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020. с. 67.

76. Дикун ДС, Тарапон КВ, Тригубчак ОВ. Аналіз ринку лікарських засобів на основі німесулідю. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2022;4(134):71-9. DOI: 10.32345/USMYJ.4(134).2022.71-79

77. Тарапон КВ, Бегей НС, Юр'єва ОО, Тригубчак ОВ. Особливості фармацевтичної розробки лікарських засобів у формі таблеток. Матеріали VI Міжнар. наук.-практ. конф. Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво; 2022 лист. 23-25; Шостка. Шостка: СумДу; 2022, с. 251-55.

78. Тарапон КВ, Тригубчак ОВ. Дослідження лікарських препаратів пролонгованої дії на фармацевтичному ринку України. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2021;7(3):64-72. DOI: 10.24959/sphhcj.21.228.

79. Khamis H. Qbd approach formulation design for poorly soluble drug nimesulid and evaluations [Master thesis]. Nicosia: Near East University Health Sciences Institute; 2019. 87 p.

80. Politis S, Colombo P, Colombo G, Rekkas D. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug development and industrial pharmacy*. 2017;43(6):889-901. DOI: 10.1080/03639045.2017.1291672.

81. Грошовий ТА, Марценюк ВП, Кучеренко ЛІ, Вронська ЛВ, Гурєєва СМ. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига»; 2008. 368 с.

82. Бегей НС, Найда ЮВ, Тарапон КВ. Використання методів математичного планування експерименту при фармацевтичній розробці. XXIII Міжнар. медичний конгрес студентів та молодих вчених; 2019 квіт. 15-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019. с. 210.

83. Fukuda IM, Pinto CFF, Moreira CDS, Saviano AM, Lourenço FR. Design of experiments (DoE) applied to pharmaceutical and analytical quality by design (QbD). *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;54: e01006. DOI: 10.1590/s2175-97902018000001006.

84. Market Research Reports. Business Intelligence Consulting. Oral Solid Dosage Pharmaceutical Market Analysis By Dosage Form (Tablets, Capsules, Powders & Granules, Gummies, Lozenges & Pastilles) By Drug Release Mechanism (Immediate, Delayed & Controlled Release) By Distribution Channel & Region – Global Market Insights 2022 to 2032 [Internet]. 2022 Jul [cited 2022 Dec 13]. Available from: <https://www.factmr.com/report/oral-solid-dosage-pharmaceutical-market>.

85. 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) Quality Working Party (QWP), 2017. 10 p.

86. Тригубчак ОВ, Гурєєва СМ, Юр'єва ОО, Лисенко ОС, Гой АМ. Підходи до створення комбінованих твердих лікарських форм. Ліки України

плюс. 2018;1(34):20-3.

87. Демчук МБ, Грошовий ТА, Найда ЮВ, Коваль ВМ. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 29. Характеристика процесу розробки та дослідження матричних таблеток. Фарм. час. 2019;2:103-111. DOI: 10.11603/2312-0967.2019.2.10197.

88. Gorria P, Revel J. Modified-release formulations: Improving efficacy and patient compliance. *Pharmaceutical Technology*. 2019;2019(2):s6–8.

89. Bhowmik D, Gopinath H, Kumar BP, Duraivel S, Kumar KS. Controlled release drug delivery systems. *The pharma innovation*. 2012;1(10):24-32.

90. Shah S, Shah PB, Patel MS, Patel MR. A review on Extended release drug delivery system and Multiparticulate System. *World journal of pharmaceutical research*. 2015;4(08):724-47.

91. Sahitya G, Krishnamoorthy B, Muthukumaran M. Importance of preformulation studies in designing formulations for sustained release dosage forms. *Int J Pharmtech*. 2012;4(4):2311-31.

92. Maity T, Nandy BC, Mittal A, Gupta A. A brief review on recent advances of extended release technology employed to design the oral dosage forms. *International Journal of Medical and Applied Sciences Research*. 2014;1(1):12-24.

93. Darandale Abhishek S, Ghule Prashant J, Aher Abhijit A, Narwate B.M. Sustained release dosage form: A concise review. *IJPDA*. 2017;5(5):153-60.

94. Campos JR, Fernandes AR, Sousa R, Fangueiro JF, Boonme P, Garcia ML, et al. Optimization of nimesulide-loaded solid lipid nanoparticles (SLN) by factorial design, release profile and cytotoxicity in human Colon adenocarcinoma cell line. *Pharm Dev Technol*. 2019 Jun;24(5):616-622. DOI: 10.1080/10837450.2018.1549075.

95. Chavda VP, Soniwala VRMM, Chavda JR. Preparation and evaluation of extended release nimesulide tablet based on diffusion controlled mechanism. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Health Care*. 2013;5(2):81-8.

96. Purnima DA, Namita SR. Formulation and evaluation of extended release nimesulide tablets. *Indian drugs*. 2008;45(2):105-8.

97. Persistence Market Research: Oral Extended Release Tablets Market – Global Industry Analysis 2014–2018 and Forecast 2019–2029, Healthcare Market Reports, 2018.

98. Research and Markets: Sustained release excipients market size, share & trends analysis report by product (polymers, gelatin), by route of administration (oral, transdermal), by technology (targeted delivery), and segment forecasts, 2018 – 2026, Report. Global, 2018.

99. Тарапон КВ, Найда ЮВ, Тригубчак ОВ. Особливості розробки матричних таблеток пролонгованої дії. Матеріали VII наук.-практ. дист. конф. з міжнар. участю Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології; 2018 листоп. 23; Харків, Україна. Харків: НФаУ; 2018. с. 377.

100. Tomić M, Micov A, Pecikoza U, Stepanović-Petrović R. Clinical Uses of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Potential Benefits of NSAIDs Modified-Release Preparations. In *Microsized and Nanosized Carriers for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Formulation Challenges*. 2017;1-29. DOI:10.1016/B978-0-12-804017-1.00001-7.

101. Flanagan T, Mann J. Dissolution Universal Strategy Tool (DUST): A Tool to Guide Dissolution Method Development Strategy. *Dissolution Technologies*. 2019;26(3):6-16. DOI: 10.14227/dt260319p6.

102. Siew A. Understanding Dissolution Testing. *Pharmaceutical Technology*. 2017;41(6):48-52.

103. ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України». СТ-Н МОЗУ 42-7.3:2020. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності. Київ: МОЗ України; 2020.

104. Fu M, Conroy E, Byers M, Pranatharthiharan L, Bilbault T. Development and Validation of a Discriminatory Dissolution Model for an Immediately Release Dosage Form by DOE and Statistical Approaches. *AAPS PharmSciTech*. 2021;22(4):1-13. DOI: 10.1208/s12249-021-02011-z.

105. Grady H, Elder D, Webster GK, Mao Y, Lin Y, Flanagan T, et al. Industry's view on using quality control, biorelevant, and clinically relevant dissolution

tests for pharmaceutical development, registration, and commercialization. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;107(1):34-41. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.10.019.

106. Gray VA. Power of the Dissolution Test in Distinguishing a Change in Dosage Form Critical Quality Attributes. *Dissolution Technologies*. 2020;27(3):34-9. DOI:10.1208/s12249-018-1197-7.

107. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. Guidelines on the investigation of bioequivalence [Internet]. London: European Medicines Agency; 2010. 27 p. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf.

108. Kolla SB, Vallabhaneni MR, Puttagunta SB, Venkata MS. Design of experiments approach to discriminatory dissolution method development of poorly soluble drug in immediate release dosage form. In *J Pharm Ed and Res*. 2019;53(3):435-45. DOI: 10.5530/ijper.53.3.76

109. Tubić B, Uzunović A, Pilipović S, Gagić Ž. Dissolution profile of nimesulide from pharmaceutical preparations for oral use. *Acta Chimica Slovenica*. 2016;63(1):193-9. DOI: 10.17344/acsi.2015.2168.

110. Vinarov Z, Katev V, Radeva D, Tcholakova S, Denkov ND. Micellar solubilization of poorly water-soluble drugs: effect of surfactant and solubilizate molecular structure. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2018;44(4):677-86. DOI: 10.1080/03639045.2017.1408642.

111. Muselík J, Komersová A, Kubová K, Matzick K, Skalická B. A Critical Overview of FDA and EMA Statistical Methods to Compare *In Vitro* Drug Dissolution Profiles of Pharmaceutical Products. *Pharmaceutics*. 2021;13(10):1703-15. DOI: 10.3390/pharmaceutics13101703.

112. Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA/CHMP/ICH/493213/2018. ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020. 18 p. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers-step-5_en.pdf.

113. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry. Waiver of *In Vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System [Internet]. United States: Biopharmaceutics; 2017. Available from: <https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/UCM070246.pdf>.

114. Hoffelder T. Comparison of dissolution profiles: a statistician's perspective. *Therapeutic innovation & regulatory science*. 2018;52(4):423-29. DOI:10.1177/2168479017749230.

115. Human Medicines Research and Development Support. EMA/810713/2017. Question and answer on the adequacy of the Mahalanobis distance to assess the comparability of drug dissolution profiles [Internet]. European Union: European Medicines Agency; 2018. 3 p. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/question-answer-adequacy-mahalanobis-distance-assess-comparability-drug-dissolution-profiles_en.pdf.

116. European Medicines Agency. CPMP/ICH/367/96. ICH Topic Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances [Internet]. London: EMEA; 2020, 32 p. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-6-test-procedures-acceptance-criteria-new-drug-substances-new-drug-products-chemical_en.pdf.

117. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). *European Pharmacopoeia*. 9th Edition. Council of Europe. Strasbourg Cedex. France; 2016. 4016 p.

118. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». *Державна Фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Т.3*. Харків: Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2015. 1128 с.

119. European Medicines Agency. CPMP/ICH/2738/99. ICH Topic Q3B (R2) Impurities in New Drug Products – Step 5 [Internet]. London: EMA; 2006. 14 p. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-3-b-r2-impurities-new-drug-products-step-5_en.pdf.

120. Тарапон КВ, Тригубчак ОВ. Розробка та валідація методики визначення супровідних домішок у гранулах для оральної суспензії з німесулідом. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022;3(40):259-65. DOI: 10.14739/2409-2932.2022.3.259472.

121. Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA/CHMP/ICH/82072/2006. ICH guideline Q2(R2) on validation of analytical procedures – Step 2b [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2022. 34 p. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q2r2-validation-analytical-procedures-step-2b_en.pdf.

122. Bajaj S, Singla D, Sakhuja N. Stability testing of pharmaceutical products. Journal of applied pharmaceutical science. 2012;02(03):129-38.

123. Гуреева СМ, Кондратова ЮА. Вивчення стабільності лікарського засобу Антраль, таблетки, вкриті оболонкою. Фармацевтичний журнал. 2016;2:70-6.

124. European Medicines Agency. CPMP/ICH/2736/99. ICH Topic Q1A(R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products [Internet]. London: EMEA; 2003, 20 p. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-products-step-5_en.pdf.

125. Singh DK, Singh S, Bajaj S. Regulatory guidelines on stability testing and trending of requirements. Methods for Stability Testing of Pharmaceuticals. New York: Humana Press; 2018. Chapter 1; p. 1-30. DOI: 10.1007/978-1-4939-7686-7_1.

126. World Health Organization. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products, Annex 2. In WHO Technical Report Series, No. 953; World Health Organization: Geneva, 2009; 87-130.

127. Тарапон КВ, Бегей НС, Тригубчак ОВ. Дослідження стабільності та визначення терміну придатності таблеток німесуліду з пролонгованим вивільненням і таблеток амлодипіну з еналаприлом. Матеріали ІХ Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології лікі,. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології; 2021 лист. 11-12; Харків. Харків: НФаУ; 2021. с. 206-7.

128. Половко НП, Вишневська ЛІ, Вишневская ЛИ, Шпичак ОС. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів. Зб. наук. пр. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології; Харків. Харків: НФаУ; 2017, с. 155-60.

129. Zampri P, Flanagan T, Meehan E, Mann J, Fotaki N. Biopharmaceutical aspects and implications of excipient variability in drug product performance. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2017;111:1-15. DOI: 10.1016/j.ejpb.2016.11.004.122.

130. Головенко МЯ, Баула ОП, Борисюк Ю. Біофармацевтична класифікаційна система. Київ. 2010. 299 с.

131. Shah VP, Amidon GL. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability, *Pharm Res* 12, 413-420, 1995--Backstory of BCS. *AAPS J*. 2014;16(5):894-898. DOI:10.1208/s12248-014-9620-9.

132. Гуреева СМ, Альбедхані ОС, Грошовий ТА. Застосування біофармацевтичної системи класифікації у розробці нових лікарських препаратів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015;3(19):38-43.

133. Vou-Chacra N, Melo KJC, Morales IAC, Stippler ES, Kesisoglou F, Yazdanian M, et. al. Evolution of choice of solubility and dissolution media after two decades of biopharmaceutical classification system. *The AAPS journal*. 2017;19(4):989-1001. DOI: 10.1208/s12248-017-0085-5.

134. Bhalani DV, Nutan B, Kumar A, Singh Chandel AK. Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. *Biomedicines*. 2022;10(9): 2055. DOI: 10.3390/biomedicines10092055.

135. Баула ОП, Іщенко ОВ, Кисорець АВ, Бессарабов ВІ. Шляхи поліпшення біодоступності твердих дозованих лікарських форм на основі німесулідю. В: А.Ф. Попова, редактор. *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин: збірник наукових праць*. Київ: КНУТД; 2019. с. 161-71.

136. Kawabata Y, Wada K, Nakatani M, Yamada S, Onoue S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications. *International journal of pharmaceutics*. 2011;420(1):1-10. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.08.032.

137. Begum SG, Swamy PV, Kalepu S, Konduri P, Mantena MV, Betha S. Dissolution rate enhancement of nimesulide using electrospinning and cogrinding techniques: a comparative study. *Am J Pharmtech Res*. 2015;5(4):1-17.

138. Van der Merwe J, Steenekamp J, Steyn D, Hamman J. The Role of Functional Excipients in Solid Oral Dosage Forms to Overcome Poor Drug Dissolution and Bioavailability. *Pharmaceutics*. 2020 Apr 25;12(5):393. DOI: 10.3390/pharmaceutics12050393.

139. Тарапон КВ, Грошовий ТА. Розробка складу гранул для оральної суспензії на основі німесулідю. *Фармацевтичний часопис*. 2022;3:5-15. DOI: 10.11603/2312-0967.2022.3.13237.

140. Khan SA, Ahmad M, Murtaza G, Aamir MN, Kousar R, Rasool F, et al. *In vitro-in vivo* correlation study on nimesulide loaded hydroxypropylmethylcellulose microparticles. *Acta Pharmaceutica Sinica*. 2010;45(6):772-7.

141. Wei W, Evseenko VI, Khvostov MV, Borisov SA, Tolstikova TG, Polyakov NE, et al. Solubility, permeability, anti-inflammatory action and *in vivo* pharmacokinetic properties of several mechanochemically obtained pharmaceutical solid dispersions of nimesulide. *Molecules*. 2021;26(6):1513. DOI: 10.3390/molecules26061513.

142. Khan SA, Ahmed M, Nisar-ur-Rehman, Madni AU, Aamir MN, Murtaza G. Sustained release nimesulide microparticles: evaluation of release modifying property of ethy. *Journal of the Chemical Society of Pakistan*. 2011;33(1):75-81.

143. Kumar KS. Preparation and *in vitro* evaluation of nimesulide transdermal patches. *Pharmatutor* [Internet]. 2012. Available from: <https://www.pharmatutor.org/articles/preparation-and-in-vitro-evaluation-of-nimesulide-transdermal-patches?page=1,1>.

144. Malik K, Arora G, Singh I. Ocimum sanctum seeds, a natural superdisintegrant: Formulation and evaluation of fast melt tablets of nimesulide. Polim Med. 2012;42(1):49-59.

145. Georgescu M, Meltzer V, Stănculescu I, Pincu E. Thermal behavior of the nimesulide-salicylic acid eutectic mixtures prepared by mechanosynthesis and recrystallization. Materials. 2021;14(24): 7715. DOI: 10.3390/ma14247715.

146. Sanphui P, Sarma B, Nangia A. Phase transformation in conformational polymorphs of nimesulide. Journal of pharmaceutical sciences. 2011;100(6), 2287-99. DOI: 10.1002/jps.22464.

147. Rocha HVA, de Sousa Augusto R, Prado LD, de Carvalho EM. Characterization of nimesulide and development of immediate release tablets. Eclética Química. 2019;44(3):20-35. DOI: 10.26850/1678-4618eqj.v44.3.2019.p20-35.

148. Di Martino P, Censi R, Barthélémy C, Gobetto R, Joiris E, Masic A, et al. Characterization and compaction behaviour of nimesulide crystal forms. International journal of pharmaceutics. 2007;342(1-2):137-144. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.05.009.

149. Тарапон КВ, Тригубчак ОВ. Вплив фармацевтичних факторів на профілі розчинення гранул для оральної суспензії з німесулідом. Фармацевтичний журнал. 2022;77(3):61-70. DOI: 10.32352/0367-3057.3.22.07.

150. Ofori-Kwakye K, Mfoafo KA, Kipo SL, Kuntworbe N, El Boakye-Gyasi M. Development and evaluation of natural gum-based extended release matrix tablets of two model drugs of different water solubilities by direct compression. Saudi Pharmaceutical Journal. 2016;24(1):82-91. DOI: 10.1016/j.jsps.2015.03.005.

151. Перцев ІМ, Дмитрієвський ДІ, Рибачук ВД. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність. Перцев ІМ, редактор. Харків: Золоті сторінки; 2020. 600 с.

152. Bipul N, Santimoni S. Development of oral multiparticulate time controlled pulsatile delivery system of aceclofenac based on swellable hydrophilic polymers for chronotherapy of rheumatoid arthritis. Journal of Drug Delivery Research. 2015;4(3):16-28.

153. Hanif M, Rasul A, Shoaib MH, Abbas G, Ali H, Khan SM. Pharmacokinetics and bioequivalence studies of two nimesulide 100 mg tablets: unit dose, randomized-sequence, two-way crossover study in healthy volunteers of Pakistani population. *Acta Pol Pharm.* 2017;74(2):489-95.

154. Chen M, Lu YL, Hang TJ, Ding Y, Li LJ, Ma PC. Clinical pharmacokinetics and bioequivalence of nimesulide dispersible tablets by LC-MS/MS method. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis.* 2013;33(1):30-3.

155. Tsume Y, Igawa N, Drelich AJ, Amidon GE, Amidon GL. The combination of GIS and biphasic to better predict *in vivo* dissolution of BCS class IIb drugs, ketoconazole and raloxifene. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2018;107(1): 307-16. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.09.002.

156. Zaborenko N, Shi Z, Corredor CC, Smith-Goettler BM, Zhang, L, Hermans A, et al. First-Principles and Empirical Approaches to Predicting *In Vitro* Dissolution for Pharmaceutical Formulation and Process Development and for Product Release Testing. *The AAPS journal.* 2019;21(3):1-20. DOI: 10.1208/s12248-019-0297-y.

157. Patel AB, Bundheliya AR, Zala RV, Vyas AJ, Patel NK, Patel AI, et.al. A brief review on dissolution method development. *Asian Journal of Pharmaceutical Analysis.* 2022;12(2):127-34. DOI: 10.52711/2231-5675.2022.00023.

158. Hanif M, Shoaib MH, Yousuf RI, Zafar F. Development of *in vitro-in vivo* correlations for newly optimized Nimesulide formulations. *Plos one.* 2018;13(8): e0203123. DOI: 10.1371/journal.pone.0203123.

159. Hanif M, Shoaib MH, Yousuf RI, Sattar S, Nadeem M, Hussain L, et al. Formulation development of intermediate release Nimesulide tablets by CCRD for IVIVC studies. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences.* 2014;27(4):785-92.

160. Mudie DM, Samiei N, Marshall DJ, Amidon GE, Bergström CA. Selection of *in vivo* predictive dissolution media using drug substance and physiological properties. *The AAPS journal.* 2020;22(2):34. DOI: 10.1208/s12248-020-0417-8.

161. Hanif M, Shoaib MH, Yousaf RI, Muhammad IN, Khan A, Tariq A, et al. Formulation development and optimization of nimesulide tablets by central composite design and effect of surfactants on dissolution studies. *J Pharm Res.* 2011;4(7):2447-52.

162. Mendes TC, Simon A, Menezes JCV, Pinto EC, Cabral LM, de Sousa VP. Development of USP Apparatus 3 Dissolution Method with IVIVC for Extended Release Tablets of Metformin Hydrochloride and Development of a Generic Formulation. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2019;67(1):23-31. DOI: 10.1248/cpb.c18-00579.
163. Pezzini BR, Issa MG, Duque MD, Ferraz HG. Applications of USP apparatus 3 in assessing the *in vitro* release of solid oral dosage forms. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;51(2):265-72. DOI: 10.1590/S1984-82502015000200003.
164. Fang JB, Robertson VK, Rawat A, Flick T, Tang ZJ, Cauchon NS, McElvain JS. Development and application of a biorelevant dissolution method using USP apparatus 4 in early phase formulation development. *Mol Pharm*. 2010 Oct 4;7(5):1466-77. DOI: 10.1021/mp100125b.
165. Patel H, Panchal DR, Patel U, Brahmabhatt T, Suthar M. Matrix type drug delivery system: A review. *J Pharm Sci Biosci Res*. 2011;1(3):143-51.
166. Koeberle M. A User-Friendly Approach to Developing an Extended-Release Product. *Pharmaceutical Technology*. 2019;43(2):22-6.
167. Prakhar A, Akhtar S. A comprehensive review on sustained release matrix tablets: a promising dosage form. *Universal Journal of Pharmaceutical Research*. 2018;3(6): 49-54. DOI: 10.22270/ujpr.v3i6.222.
168. Algin E, Kiliçarslan M, Karataş A, Yüksel N, Baykara T. Effects of direct tableting agents on drug release kinetics and swelling behavior of hydrophilic matrix tablets. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2006;36(3):177-84.
169. McConnell EL, Basit AW. Modified-release oral drug delivery. In: Aulton M, Taylor KM, editors. *Aulton's pharmaceuticals. The design and manufacture of medicines*. International Edition: Elsevier Ltd; 2018. p. 564-80.
170. Тригубчак ОВ, Бегей НС, Найда ЮВ, Тарапон КВ. Порівняльна характеристика методів отримання таблетованих лікарських препаратів. Матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Науково-технічний прогрес і

оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2018 вер. 27-28; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2018. с. 136-8.

171. Shahrukh M, Abbas J, Khan R, Rumana U, Patel A, Abdul R, et al. A review on: matrix drug delivery system. World journal of advancehealthcare research. 2019;3(4):133-43.

172. Deepika B, Sameen S, Nazneen N, Madhavi A, Raju KN, Rao K, et al. Matrix drug delivery system: a review. Eur J Pharm Med Res, 2018;5(2):150-4.

173. Reddy KR, Jaya S, Rani VS, Madhu C. Development and evaluation of tapentadol hydrochloride extended release tablet. Indo american journal of pharmaceutical sciences. 2018;5(2):922-37.

174. Тарапон КВ, Тригубчак ОВ. Вивчення параметрів пресування таблеток німесулідю з пролонгованим вивільненням. Матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2022 вер. 22-23; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2022. с. 70.

175. Anepu S, Duppala L, Nikhil J, Devi JS. Formulation and evaluation of gastro retentive matrix tablets of Atenolol using melt granulation technique. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2016;7(3):1081-92.

176. Mohylyuk V., Ding Y, Andrews GP. Effect of Precirol ATO 5 concentration and twin-screw melt granulation temperature on the ascorbic acid release. 13th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (PBP). Rotterdam, The Netherlands. 2022. DOI: 10.13140/RG.2.2.U580.31368.

177. Desai U, Chaudhari P, Bhavsar D, Chavan R. Melt granulation: an alternative to traditional granulation techniques. Indian Drugs. 2013;50(3):5-13. DOI:10.53879/id.50.03.p0005.

178. Williams M, Tian Y, Jones DS, Andrews GP. Hot-melt extrusion technology: optimizing drug delivery. European Journal of Parenteral Sciences and Pharmaceutical Sciences. 2010;15(2):61.

179. Pawar DV, Sarfaraz MD, Yerole P. Formulation and Evaluation of Controlled release matrix tablet with solid dispersion granules of aceclofenac. *Indian Journal of Novel Drug delivery*. 2010;2(3):109-13.

180. Khan S, Ahmad M, Murtaza G, Aamir M, Rehman N, Kousar R, et al. Formulation of nimesulide floating microparticles using low-viscosity hydroxypropyl methylcellulose. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2010;9(3):293-99. DOI: 10.4314/tjpr.v9i3.56292.

181. Тарапон КВ. Аналіз допоміжних речовин, що використовуються для отримання таблеток німесуліді пролонгованої дії. *Матеріали VII Міжнар. наук.-практ. дист. конф. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*; 2019 бер. 21; Харків. Харків: НФаУ; 2019. с. 283-4.

182. Довідник еквівалентності лікарських засобів Rx index [Інтернет]. [цитовано 17 січ. 2023]. Доступно на: <https://rx.ua/>.

183. Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 426 [Інтернет], 26 серп. 2005 [цитовано 23 січ. 2023]. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#Text>.

184. ДП «Державний науковий центр лікарських засобів». СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004. Лікарські засоби. Настанова з якості. Випробування стабільності. Київ: Міністерство охорони здоров'я України; 2012.

185. Kiran GU, Gurupadaya BM, Keshava SG, Jakkam R, Dahake MN, Eedara SR. Analytical method development and validation for the impurities of formulated nimesulide granules by RP-HPLC method. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*. 2020;11(3):8294-9.

186. Nagulakonda NNM, Ananthula RS, Susarla KPC, Krishnamurthy T, Gollapalli NR. Quantification and in Silico Toxicity Assessment of Nimesulide and its Related Substances. *Journal of Chromatographic Science*. 2017;55(5):508-517. DOI: 10.1093/chromsci/bmx003.

187. Грошовий ТА, Демчук МБ, Маланчук НВ, Бегей НС, Тарапон КВ. Сучасний стан створення та дослідження таблетованих лікарських засобів. Матеріали X Міжнар. наук.-практ. конф., яка присвячена 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича. Сучасні досягнення фармацевтичної технології, 2023 трав. 10-11; Харків. Харків: НФаУ; 2023. с. 64-5.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача:

1. Tarapon KV, Tryhubchak OV. Development of extended-release formulation based on the quality by design approach. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2022;79(2):231-44.
2. Тарапон КВ, Тригубчак ОВ. Дослідження лікарських препаратів пролонгованої дії на фармацевтичному ринку України. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021;7(3):64-72.
3. Тарапон КВ, Тригубчак ОВ. Вплив фармацевтичних факторів на профілі розчинення гранул для оральної суспензії з німесулідом. *Фармацевтичний журнал*. 2022;77(3):61-70.
4. Тарапон КВ, Тригубчак ОВ. Розробка та валідація методики визначення супровідних домішок у гранулах для оральної суспензії з німесулідом. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022;3(40):259-65.
5. Дикун ДС, Тарапон КВ, Тригубчак ОВ. Аналіз ринку лікарських засобів на основі німесуліду. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2022;4(134):71-9.
6. Тарапон КВ, Грошовий ТА. Розробка складу гранул для оральної суспензії на основі німесуліду. *Фармацевтичний часопис*. 2022;3:5-15.
7. Тригубчак ОВ, Тарапон КВ, патентовласники. Спосіб виготовлення таблеток німесуліду з пролонгованим вивільненням. Патент України № 151169. 2022 Черв. 15
8. Тригубчак ОВ, Бегей НС, Найда ЮВ, Тарапон КВ. Порівняльна характеристика методів отримання таблетованих лікарських препаратів. *Матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*; 2018 вер. 27-28; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2018. с. 136-8.
9. Тарапон КВ, Найда ЮВ, Тригубчак ОВ. Особливості розробки матричних таблеток пролонгованої дії. *Матеріали VII наук.-практ. дист. конф. з міжнар.*

участю. Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології; 2018 листоп. 23; Харків, Україна. Харків: НФаУ; 2018. с. 377.

10. Тарапон КВ. Аналіз допоміжних речовин, що використовуються для отримання таблеток німесуліді пролонгованої дії. Матеріали VII Міжнар. наук.-практ. дист. конф. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики; 2019 бер. 21; Харків. Харків: НФаУ; 2019. с. 283-4.

11. Бегей НС, Найда ЮВ, Тарапон КВ. Використання методів математичного планування експерименту при фармацевтичній розробці. XXIII Міжнар. медичний конгрес студентів та молодих вчених; 2019 квіт. 15-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019. с. 210.

12. Тарапон КВ, Бегей НС, Найда ЮВ. Сучасні аспекти фармацевтичної розробки твердих лікарських засобів. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України. Сучасна фармація: історія, релігія та перспективи розвитку; 2019 вер. 19-20; Харків. Харків: НФаУ; 2019. с. 132-4.

13. Бегей НС, Найда ЮВ, Тарапон КВ. Етапи проведення дослідження для розробки твердих лікарських засобів. Матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2020 вер. 23-24; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020. с. 67.

14. Тарапон КВ, Бегей НС, Тригубчак ОВ. Дослідження стабільності та визначення терміну придатності таблеток німесуліді з пролонгованим вивільненням і таблеток амлодипіну з еналаприлом. Матеріали IX Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології; 2021 лист. 11-12; Харків. Харків: НФаУ; 2021. с. 206-7.

15. Тарапон КВ, Тригубчак ОВ. Вивчення параметрів пресування таблеток німесуліді з пролонгованим вивільненням. Матеріали IX наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів

створення лікарських препаратів; 2022 вер. 22-23; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2022. с. 70.

16. Тарапон КВ, Бегей НС, Юр'єва ОО, Тригубчак ОВ. Особливості фармацевтичної розробки лікарських засобів у формі таблеток. Матеріали VI Міжнар. наук.-практ. конф. Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво; 2022 лист. 23-25; Шостка. Шостка: СумДу; 2022, с. 251-55.

17. Грошовий ТА, Демчук МБ, Маланчук НВ, Бегей НС, Тарапон КВ. Сучасний стан створення та дослідження таблетованих лікарських засобів. Матеріали X Міжнар. наук.-практ. конф., яка присвячена 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича. Сучасні досягнення фармацевтичної технології, 2023 трав. 10-11; Харків. Харків: НФаУ; 2023. с. 64-5.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- VII науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р.) – *публікація*;
- VII науково-практична дистанційна конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (м. Харків, 23 листопада 2018 р.) – *публікація*;
- VII Міжнародна науково-практична дистанційна конференція «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (м. Харків, 21 березня 2019 р.) – *публікація*;
- XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.) – *публікація*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасна фармація: історія, релігія та перспективи розвитку», присвяченій 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України (м. Харків, 19-20 вересня 2019 р.) – *публікація*;
- VIII науково-практична конференція з міжнародною участю (м. Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р.) – *публікація*;
- IX Міжнародна науково-практична конференція, яка присвячена 45-річчю кафедри аптечної технології ліків «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р.) – *публікація*;
- IX науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 22-23 вересня 2022 р.) – *публікація*;
- VI Міжнародна науково-практична конференція «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво» (м. Шостка, 23-25 листопада 2022 р.) – *публікація*;

- X Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», присвяченій 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича (м. Харків, 10-11 травня 2023 р.) – *публікація*.

ДОДАТОК В

Таблиця В.1 – Допоміжні речовини, що використовувались при експериментальних дослідженнях з розробки

Торгова назва допоміжної речовини (хімічна), фірма-виробник, країна	Характеристика	Функціональне призначення
1	2	3
Мікрокристалічна целюлоза МКЦ 101, Microcel® MC 101 (МКЦ), Blanver Farmaquimica Ltd., Бразилія	Дрібний порошок білого кольору з середнім розміром часток 65 мкм, вологістю до 7 % та насипною густиною 0,26-0,31 г/мл	Поліфункціональна речовина (наповнювач, розпушувач)
Лактоза моногідрат 200 (Pharmatose 200 M), DFE Pharma, Німеччина	Дрібний порошок білого або майже білого кольору. Від 50 % до 65 % проходить через сито з діаметром отворів 45 мкм, від 90 % до 100 % – 100 мкм, від 96 % до 100 % – 150 мкм	Структуроутворювач
Кальцію гідрофосфат дигідрат (тип DI-CAFOS D 9), Chemische Fabrik Budenheim KG, Німеччина	Білий або майже білий кристалічний порошок, дрібнодисперсний, втрата в масі при спалюванні від 24,5 % до 26,5 %, рН 10 % суспензії 7,0-8,0	Наповнювач, зв'язувальна та ковзка речовина
Аеросил 200 (кремнію діоксид колоїдний), Evonik Industries, Німеччина	Пухкий білий або майже білий легкий аморфний порошок (розмір часток 4-40 мкм) з великою питомою поверхнею 50-400 м ² /г	Антифрикційна речовина
Тальк (гідросилікат магнію очищений), Imerys, Італія	Легкий, однорідний порошок білого або майже білого кольору	Антифрикційна речовина
Неусілін, Neusilin US2 (алюмосилікат магнію), Fujii Chemical Industry, Японія	Білий аморфний порошок або гранули. Середній розмір часток від 60 до 120 мкм, насипна густина: 0,15-0,19 г/мл.	Антифрикційна речовина, сорбент
Магнію стеарат, ТОВ НВП «Триалон», Україна	Білий порошок, нерозчинний у воді, розчинний у спирті	Антифрикційна речовина
Кальцію стеарат, ТОВ НВП «Триалон», Україна	Білий порошок без смаку та запаху, практично нерозчинний у воді. Насипна густина: 1,064-1,096 г/мл, питома поверхня: 4,73-8,03 м ² /г	Антифрикційна речовина
Натрію стеарилфумарат (Pruv®), JRS, Німеччина	Білий порошок або плоскі округлі частинки. Насипна густина 1,107 г/мл	Антифрикційна речовина
Гіпромелоза Е5 (ГПМЦ), The Dow Chemical Company, США	Білий, жовто-білий або сірувато-білий порошок, гігроскопічний після висушування. В'язкість від 4,0 до 6,0 мПа*с	Зв'язуюча речовина, зволожуюча речовина
Гіпромелоза Е15 (ГПМЦ), The Dow Chemical Company, США	Білий, жовто-білий або сірувато-білий порошок, гігроскопічний після висушування. В'язкість від 12,0 до 18,0 мПа*с	Зв'язуюча речовина, зволожуюча речовина

Продовження таблиці В.1

1	2	3
ГПМЦ низькозаміщена (L-НПС LH-11), Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd., Японія	Порошок або гранули білого або жовто-білого кольору. Без запаху або з слабким характерним запахом. Містить від 10,0 до 12,9 % гідроксипропоксигруп	Зволожуюча речовина
Гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ) (Klucel EF Pharm), Ashland Specialty Ingredients G.P., США	Порошок або гранули білого або жовтувато-білого кольору, слабо гігроскопічний. Розчинний у холодній воді, утворюючи колоїдний розчин, практично нерозчинний в гарячій воді. рН 5,0-8,0, ротаційна в'язкість 300-600 сР. Містить від 53,4 до 80,5 % гідроксипропоксигруп. Молекулярна маса 80 000 Да	Зволожуюча речовина
ГПЦ (SL-Fine Powder), Nippon Soda Co.,Ltd., Японія	Порошок або гранули білого або жовтувато-білого кольору, слабо гігроскопічний. Розчинний у холодній воді, утворюючи колоїдний розчин, практично нерозчинний в гарячій воді. рН 5,0-8,0, ротаційна в'язкість 3,0-5,9 мПа*с	Зволожуюча речовина
Гума арабіки, Merck KGaA, Німеччина	Порошок, гранули або пластівці від біло-жовтого до янтарного кольору. Запах та виражений смак відсутні. Легко розчиняється навіть у холодній воді. Отримують з акацій видів Senegal і Seyal. Молекулярно еластичний, не залишає присмаку, регулює точку замерзання, утримує вологу	Зволожуюча речовина
Карбопол (Ultrez 21 Polymer), Lubrizol Advanced Materials Europe BVBA, Бельгія	Порошок білого кольору зі специфічним запахом. Гігроскопічний. Структурна в'язкість 45000-65000 мПа*с	Зволожуюча речовина, пролонгатор
Натрію карбоксиметилцелюлоза (КМЦ) (Blanose CMC 7 MF Pharm), Ashland Specialties France SARL, Франція	Білий або майже білий гранульований порошок, гігроскопічний після сушки. Злегка диспергується у воді, утворюючи колоїдний розчин	Зволожуюча речовина
Крохмаль картопляний, Roquette, Франція	Дуже дрібний порошок білого або майже білого кольору, скрипить при розтиранні між пальцями	Наповнювач, розпушувач, ковзна речовина, зволожувач
ГПМЦ 60-4000 (тип-2910) (Metolose 60SH-4000), Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd., Японія	Білий, жовтувато-білий або сірувато-білий порошок або гранули, гігроскопічний після висушування.	Пролонгатор

Продовження таблиці В.1

1	2	3
	Практично нерозчинний у гарячій воді, розчиняється в холодній воді з утворенням колоїдного розчину. рН 5,0-8,0, в'язкість 3000-5600 мПа*с. Містить від 28,0 до 30,0 % метоксигруп, від 7,0 до 12,0 % гідроксипропоксигруп	
ГПМЦ 90-4000 (тип-2910) (Metolose 90SH-4000SR), Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd., Японія	Білий, жовтувато-білий або сірувато-білий порошок або гранули, гігроскопічний після висушування. Практично нерозчинний у гарячій воді, розчиняється в холодній воді з утворенням колоїдного розчину. рН 5,0-8,0, в'язкість 3000-5600 мПа*с. Містить від 19,0 до 24,0 % метоксигруп, від 4,0 до 12,0 % гідроксипропоксигруп	Пролонгатор
ГПМЦ 90-100000 (тип-2208) (Tylopur 90SH-100000SR), Shandong Bolode Bio-Technology Co., Ltd, Китай	Білий, жовтувато-білий або сірувато-білий порошок або гранули, гігроскопічний після висушування. рН 5,0-8,0, в'язкість 75000-140000 мПа*с. Містить від 19,0 до 24,0 % метоксигруп, від 4,0 до 12,0 % гідроксипропоксигруп	Пролонгатор
Натрію КМЦ (Blanose СМC Н Pharm), Ashland Specialties France SARL, Франція	Білий або майже білий гранульований порошок, гігроскопічний після сушки. Злегка диспергується у воді, утворюючи колоїдний розчин	Пролонгатор
ГПЦ (Klucel GF Pharm), Ashland Specialty Ingredients G.P., США	Порошок або гранули білого або жовтувато-білого кольору, слабо гігроскопічний. Розчинний у холодній воді, утворюючи колоїдний розчин, практично нерозчинний в гарячій воді. рН 5,0-8,0. Містить від 53,4 до 80,5 % гідроксипропоксигруп. Молекулярна маса 370 000	Пролонгатор
Гідроксиетилцелюлоза (ГЕЦ) (Cellosize QP-3L), The Dow Chemical Company, США	Порошок або гранули білого, жовтувато-білого або сірувато-білого кольору. Розчинний у гарячій та холодній воді з утворенням колоїдного розчину. рН 6,0-8,0	Пролонгатор
Гума трагаканту, Food Colours Perczak Sp.J., Польща	Природна порошкоподібна напівпрозора речовина з частками неправильної форми, товщиною 0,5-2,5 мм, від білого до жовтуватого кольору, без запаху, зі специфічним смаком.	Пролонгатор

Продовження таблиці В.1

1	2	3
	Складається із суміші розчинних (30-40 %) і нерозчинних (60-70 %) у воді полісахаридів. Молекулярна маса 840 000. рН 1 % водної дисперсії 5-6, кислотне число 2-5, вологовміст ≤ 15 %, 50 % часток мають розмір $\leq 73,7$ мкм, питома вага 1,250-1,385. Практично не розчиняється у воді (у воді швидко набухає, збільшуючись в об'ємі у 10 разів, утворюючи колоїдний золь)	
ГПМЦ+натрію КМЦ (CompactCel SR), Biogrand GmbH, Німеччина	Мікронізована і однорідна суха порошкова суміш ГПМЦ і натрію КМЦ	Пролонгатор
Цукрова пудра, Яреськівський цукровий завод, Україна	Білий абр майже білий кристалічний порошок, або блискучі, безбарвні, або білі, або майже білі кристали. Дуже легко розчинна у воді. Без запаху, солодка на смак	Наповнювач, агент для нанесення покриття, суспендуєчий агент, зв'язуюча речовина, агент для підвищення в'язкості
Крохмаль кукурудзяний, Roquette, Франція	Матовий, від білого до злегка жовтуватого кольору дрібний порошок, без смаку, що скрипить при натисненні між пальцями. Практично не розчинний у холодній воді і спирті	Наповнювач, розпушувач, ковзна речовина, дезінтегрант, зв'язуюча речовина
Мальтодекстрин, Roquette, Франція	Білий або майже білий, без запаху, несолодкий на смак, злегка гігроскопічний порошок або гранули, що легко розчиняються у воді	Зв'язуюча речовина, розріджувач, коригент смаку
Розчин глюкози, висушений розпиленням (GLUCODRY G210 PHARMA, GLUCIDEX IT 210), Roquette, Франція	Білий або майже білий, солодкий на смак, злегка гігроскопічний порошок або гранули, легко розчинні у воді	Зв'язуюча речовина, розріджувач, коригент смаку
Макрогол 20 цетостеариловий ефір (Kolliphor CS20), BASF, Німеччина	Біла або жовтувато-біла, воскоподібна, масляниста маса, пелети, мікрокульки або пластинки	Емульгатор, солюбілізатор, полегшує проникнення та змочування речовин
Макрогол цетостеариловий ефір (Кетомакрогол 1000) CRODA, Німеччина	Біла або жовтувато-біла, воскоподібна, масляниста маса, пелети, мікрокульки або пластинки	Емульгатор, солюбілізатор, полегшує проникнення та змочування речовин
Кислота лимонна безводна, S.A. Citrique Belge N.V., Бельгія	Білий або майже білий, кристалічний порошок, безбарвні кристали або гранули. Добре розчинна у воді, легко розчинна в етанолі (96%)	Антиоксидант, консервант, буферний агент, підкислюючий агент, коригент смаку.
Ароматизатор апельсиновий, Bell Flavors&Fragrances, Німеччина	Білий або жовтуватий порошок з характерним запахом	Ароматизатор

Таблиця В.2 – Продажі гранул для оральної суспензії з німесулідом по регіонах України за 2021 р.

Торгова назва, виробник / Регіон*	Німесил®, Laboratorios Menarini S.A., Іспанія	Аффіда Форт-Німесулід, Fine Foods and Pharmaceuticals Н.Т.М. SPA, Італія	Німід®, Kusum Healthcare Pvt Ltd., Індія	Німедар ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна
Черкаська область	69,93 %	17,49 %	6,47 %	2,24 %
Чернігівська область	70,38 %	13,76 %	10,53 %	2,84 %
Черновецька область	80,27 %	12,29 %	5,13 %	0,86 %
Дніпропетровська область	68,31 %	18,73 %	9,72 %	1,26 %
Івано-Франківська область	80,90 %	12,48 %	4,57 %	1,11 %
Харківська область	62,06 %	27,37 %	6,34 %	0,86 %
Херсонська область	77,02 %	12,62 %	6,33 %	1,01 %
Хмельницька область	64,54 %	18,61 %	6,72 %	1,43 %
Київська область	73,25 %	19,42 %	4,49 %	0,85 %
Львівська область	74,40 %	17,99 %	5,04 %	1,22 %
Миколаївська область	72,79 %	14,67 %	9,34 %	0,95 %
Одеська область	80,32 %	15,86 %	1,91 %	0,40 %
Полтавська область	72,18 %	17,48%	7,24 %	1,46 %
Рівненська область	70,96 %	15,73 %	7,33 %	1,52 %
Сумська область	66,93 %	16,19 %	11,27 %	1,74 %
Тернопільська область	76,78 %	10,62 %	7,67 %	1,31 %
Донецька область	73,81 %	11,89 %	9,29 %	1,48 %
Вінницька область	54,56 %	36,99 %	6,14 %	1,33 %
Волинська область	71,69 %	13,57%	7,89 %	1,33 %
Закарпатська область	83,16 %	7,00 %	7,04 %	1,61 %
Запорізька область	75,18 %	15,16 %	5,72 %	2,08 %
Житомирська область	56,36 %	24,86 %	12,95 %	1,64 %
Кіровоградська область	68,76 %	18,96 %	7,93 %	1,56 %
Примітка. * – дані для Луганської області та АР Крим відсутні.				

Таблиця В.3 – Дисперсійний аналіз експериментальних даних

пролонгованих таблеток німесуліді на основі латинського кубу другого порядку

Джерело дисперсії	Число ступенів свободи	Суми квадратів	Середні квадрати	$F_{\text{експ.}}$	$F_{0,05}$	Гіпотеза H_0
1	2	3	4	5	6	7
у ₁ , у ₁ ' – втрата в масі при висушуванні грануляту першої та другої серії, %						
Фактор А	2	4,04	2,017	17,27	3,362	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	2	2,97	1,49	12,73	3,362	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	2	4,05	2,03	17,35	3,362	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	8	36,10	4,51	38,64	2,312	$\delta_l \neq 0$
Фактор Е	8	47,75	5,97	51,12	2,312	$\rho_p \neq 0$
Залишок	27	20,44	0,76	6,48		
Помилка всередині комірки	53	6,19	0,12			
Загальна сума	105	121,53				
у ₂ , у ₂ ' – насипна густина порошкової маси першої та другої серії, г/мл						
Фактор А	2	0,077	0,0384	591,35	3,362	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	2	0,002	0,0008	12,98	3,362	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	2	0,014	0,0072	110,06	3,362	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	8	0,055	0,0069	105,71	2,312	$\delta_l \neq 0$
Фактор Е	8	0,071	0,0089	137,13	2,312	$\rho_p \neq 0$
Залишок	27	0,029	0,0011	16,40		
Помилка всередині комірки	53	0,003	0,0001			
Загальна сума	105	0,190				
у ₃ , у ₃ ' – густина після усадки порошкової маси першої та другої серії, г/мл						
Фактор А	2	0,108	0,0538	720,20	3,362	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	2	0,004	0,0019	25,48	3,362	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	2	0,028	0,0140	186,75	3,362	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	8	0,084	0,0105	140,09	2,312	$\delta_l \neq 0$
Фактор Е	8	0,090	0,0113	151,30	2,312	$\rho_p \neq 0$
Залишок	27	0,038	0,0014	18,83		
Помилка всередині комірки	53	0,004	0,0001			
Загальна сума	105	0,280				
у ₄ , у ₄ ' – індекс Карра порошкової маси першої та другої серії, %						
Фактор А	2	3,36	1,68	0,71	3,362	$\alpha_i = 0$
Фактор В	2	30,16	15,08	6,41	3,362	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	2	15,99	8,00	3,40	3,362	$\gamma_k = 0$
Фактор D	8	197,81	24,73	10,52	2,312	$\delta_l \neq 0$
Фактор Е	8	102,51	12,81	5,45	2,312	$\rho_p \neq 0$
Залишок	27	48,39	1,79	0,76		
Помилка всередині комірки	53	124,62	2,35			
Загальна сума	105	522,84				

Продовження таблиці В.3

1	2	3	4	5	6	7
у ₅ , у ₅ ' – текучість порошкової маси першої та другої серії, с/100 г						
Фактор А	2	28,9	14,4	138,5	3,362	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	2	82,3	41,1	394,7	3,362	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	2	20,7	10,4	99,4	3,362	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	8	102,1	12,8	122,4	2,312	$\delta_l \neq 0$
Фактор Е	8	161,5	20,2	193,6	2,312	$\rho_p \neq 0$
Залишок	27	49,7	1,8	17,6		
Помилка всередині комірки	53	5,5	0,1			
Загальна сума	105	450,6				
у ₆ , у ₆ ' – кут природного укусу порошкової маси першої та другої серії, °						
Фактор А	2	2,59	1,30	2,23	3,362	$\alpha_i = 0$
Фактор В	2	22,89	11,45	19,73	3,362	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	2	5,43	2,72	4,68	3,362	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	8	13,12	1,64	2,83	2,312	$\delta_l \neq 0$
Фактор Е	8	7,40	0,93	1,59	2,312	$\rho_p = 0$
Залишок	27	21,69	0,80	1,39		
Помилка всередині комірки	53	30,75	0,58			
Загальна сума	105	103,87				
у ₇ , у ₇ ' – зовнішній вигляд таблеток першої та другої серії, бали						
Фактор А	2	0,59	0,30	1,85	3,362	$\alpha_i = 0$
Фактор В	2	0,59	0,30	1,85	3,362	$\beta_j = 0$
Фактор С	2	0,26	0,13	0,81	3,362	$\gamma_k = 0$
Фактор D	8	5,04	0,63	3,93	2,312	$\delta_l \neq 0$
Фактор Е	8	4,37	0,55	3,41	2,312	$\rho_p \neq 0$
Залишок	27	1,19	0,04	0,27		
Помилка всередині комірки	53	8,50	0,16			
Загальна сума	105	20,54				
у ₈ , у ₈ ' – однорідність маси першої та другої серії, %						
Фактор А	2	0,77	0,38	33,99	3,362	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	2	0,56	0,28	24,94	3,362	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	2	0,80	0,40	35,53	3,362	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	8	2,82	0,35	31,34	2,312	$\delta_l \neq 0$
Фактор Е	8	1,99	0,25	22,09	2,312	$\rho_p \neq 0$
Залишок	27	0,88	0,03	2,91		
Помилка всередині комірки	53	0,60	0,01			
Загальна сума	105	6,64				
у ₉ , у ₉ ' – стійкість до роздавлювання першої та другої серії, Н						
Фактор А	2	1279,26	639,63	100,28	3,362	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	2	599,89	299,94	47,02	3,362	$\beta_j \neq 0$

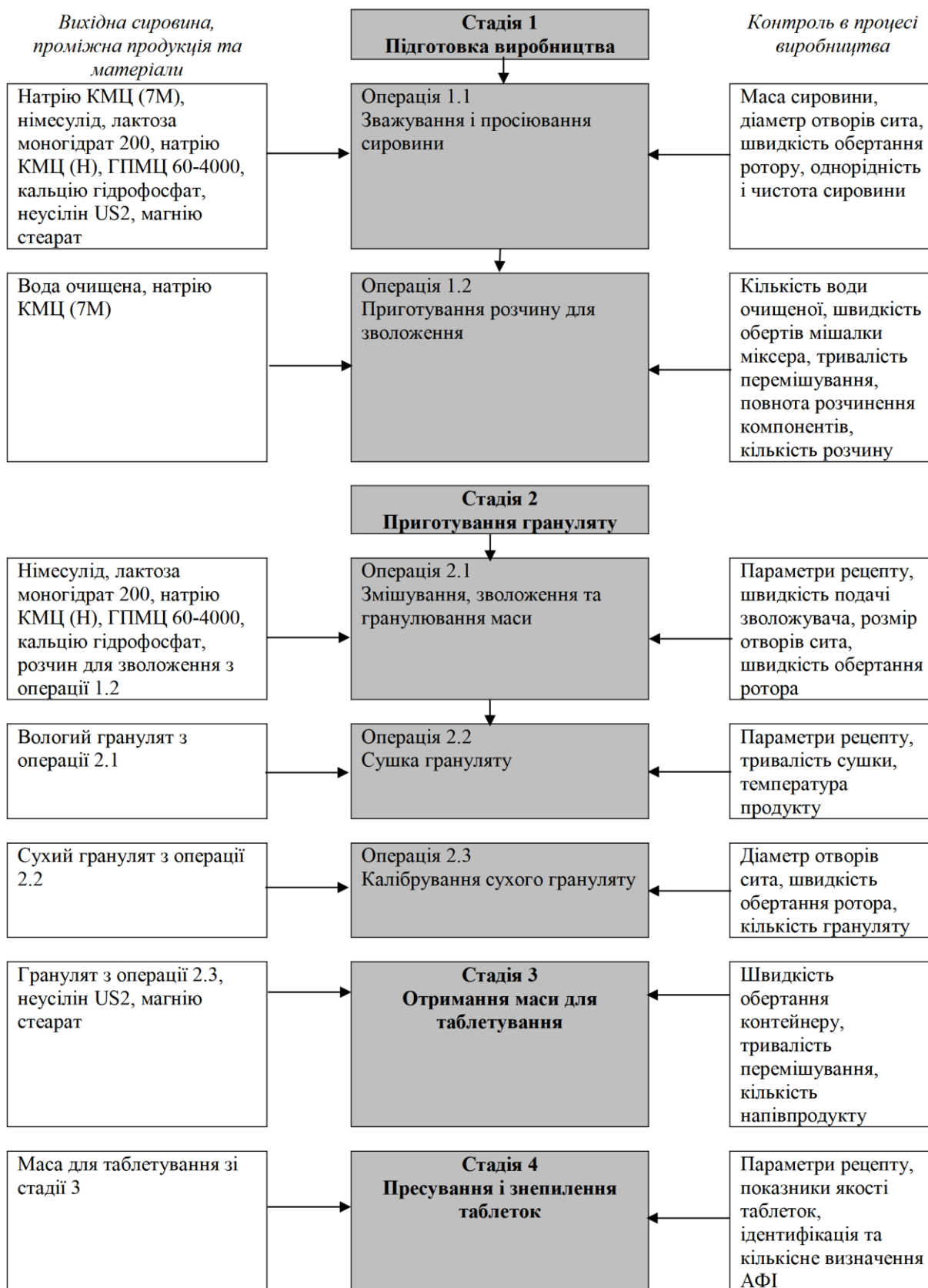
Продовження таблиці В.3

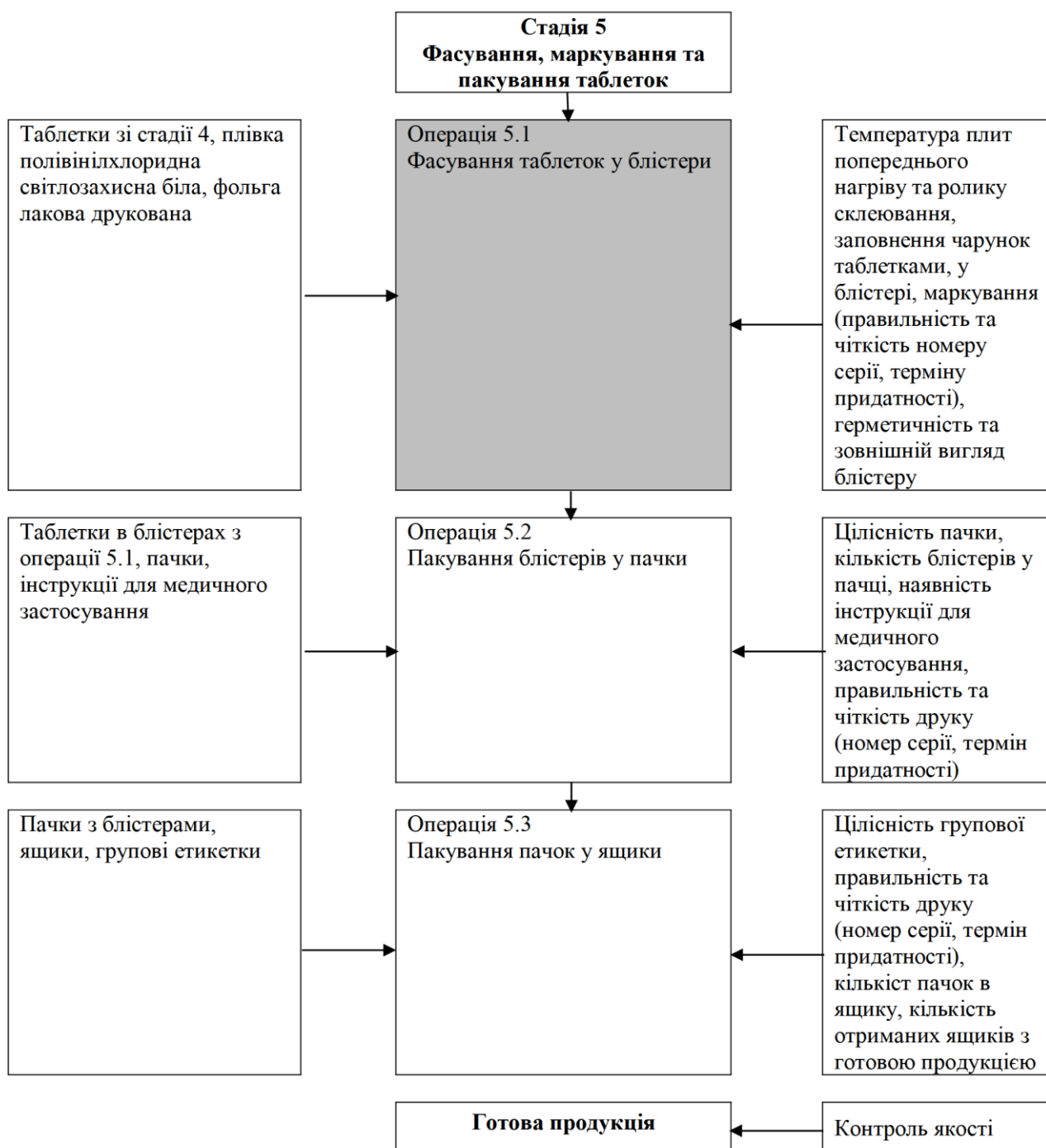
1	2	3	4	5	6	7
Фактор С	2	1152,20	576,10	90,32	3,362	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	8	13101,35	1637,67	256,75	2,312	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	8	16593,07	2074,13	325,18	2,312	$\rho_p \neq 0$
Залишок	27	502,78	18,62	2,92		
Помилка всередині комірки	53	338,056	6,38			
Загальна сума	105	32561,04				
у₁₀, у₁₀' – стираність першої та другої серії, %						
Фактор А	2	0,028	0,014	5,65	3,362	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	2	0,046	0,023	9,25	3,362	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	2	0,004	0,002	0,76	3,362	$\gamma_k = 0$
Фактор D	8	0,032	0,004	1,57	2,312	$\delta_l = 0$
Фактор E	8	0,082	0,010	4,09	2,312	$\rho_p \neq 0$
Залишок	27	0,026	0,001	0,38		
Помилка всередині комірки	53	0,133	0,003			
Загальна сума	105	0,350				
у₁₁, у₁₁' – вивільнення німесуліді через 12 годин, %						
Фактор А	2	2893,83	1446,92	125,12	3,362	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	2	67,93	33,97	2,94	3,362	$\beta_j = 0$
Фактор С	2	2408,69	1204,35	104,14	3,362	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	8	46091,77	5761,47	498,21	2,312	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	8	91342,63	11417,83	987,34	2,312	$\rho_p \neq 0$
Залишок	135	36013,49	266,77	23,07		
Помилка всередині комірки	161	1861,84	11,56			
Загальна сума	321	108653,22				
D, D' – функція бажаності						
Фактор А	2	0,42	0,2102	506,50	3,362	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	2	0,06	0,0310	74,61	3,362	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	2	0,01	0,0051	12,24	3,362	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	8	0,35	0,0431	103,75	2,312	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	8	0,41	0,0514	123,86	2,312	$\rho_p \neq 0$
Залишок	27	0,19	0,0068	16,50		
Помилка всередині комірки	53	0,02	0,0004			
Загальна сума	105	1,09				

ДОДАТОК Г.1

Технологічна схема виготовлення ЛЗ

«Німесулід, таблетки пролонгованого вивільнення, по 200 мг №10»





Примітка. Сірим кольором позначено критичні стадії в процесі виробництва.

Короткий опис виробничого процесу

Стадія 1 Підготовка сировини

Операція 1.1 Зважування та просіювання сировини

Перед початком напрацювання серії для АФІ провести перерахунок на 100 % безводну речовину, всі ДР завантажувати за технічною масою.

Перерахунок АФІ здійснювати за наступною формулою:

$$M = \frac{X \cdot 100 \cdot 100}{(100 - W) \cdot P \cdot 1000} \cdot K,$$

де М – технічна маса німесулідну на серію, кг;

X – кількість німесулідну згідно пропису на 1 таблетку, г;

W – кількісний вміст води в АФІ (згідно протоколу аналізу), %;

P – кількісний вміст основної речовини в АФІ, %;

100 – коефіцієнт перерахунку відсотків;

1000 – коефіцієнт перерахунку грам в кілограми;

K – розмір серії, тис. шт.

Корегування проводити за рахунок кальцію гідрофосфату.

Зважити натрію КМЦ (7M), німесулід, лактозу моногідрат 200, натрію КМЦ (H), ГПМЦ 60-4000, кальцію гідрофосфат, неусілін US2. Магнію стеарат просіяти за допомогою сита-калібратора і відважить необхідну кількість.

Операція 1.2 Приготування розчину для зволоження

В ємність відважити розраховану кількість води. При перемішуванні додати натрію КМЦ (7MF). Розчин перемішувати до повного розчинення компоненту та зважити.

Стадія 2 Приготування грануляту

Операція 2.1 Змішування, зволоження та гранулювання маси

У змішувач-гранулятор завантажують німесулід, лактозу моногідрат 200, кальцію гідрофосфат, ГПМЦ 60-4000 та натрію КМЦ (H). Провести перемішування. Масу зволожити розчином для зволоження. Вивантаження вологого грануляту провести з одночасним калібруванням за допомогою вакуумної системи.

Операція 2.2 Сушка грануляту

Провести процес сушки грануляту в сушарці киплячого шару.

Операція 2.3 Калібрування сухого грануляту

Масу прокалібрувати через сито-гранулятор.

Стадія 3 Отримання маси для таблетування

До грануляту додати неусілін US2 та магнію стеарат. Провести перемішування за допомогою контейнерного змішувача. Отриману масу зважити.

Стадія 4 Пресування і знепилення таблеток

Одержану масу таблетувати відповідно до встановлених параметрів технологічного процесу. В процесі таблетування періодично контролювати опис, масу, стійкість до роздавлювання. Контроль по СП проводити на початку таблетування кожної зміни та після закінчення таблетування всієї серії.

Стадія 5 Фасування, маркування та пакування таблеток

Операція 5.1 Фасування таблеток у блістери

Таблетки фасувати у блістери на термоформовочній блістерній машині. На початку фасування відбирати блістери на контроль герметичності. В процесі фасування контролювати заповнення чарунок таблетками, маркування та зовнішній вигляд блістерів.

Операція 5.2 Пакування блістерів у пачки

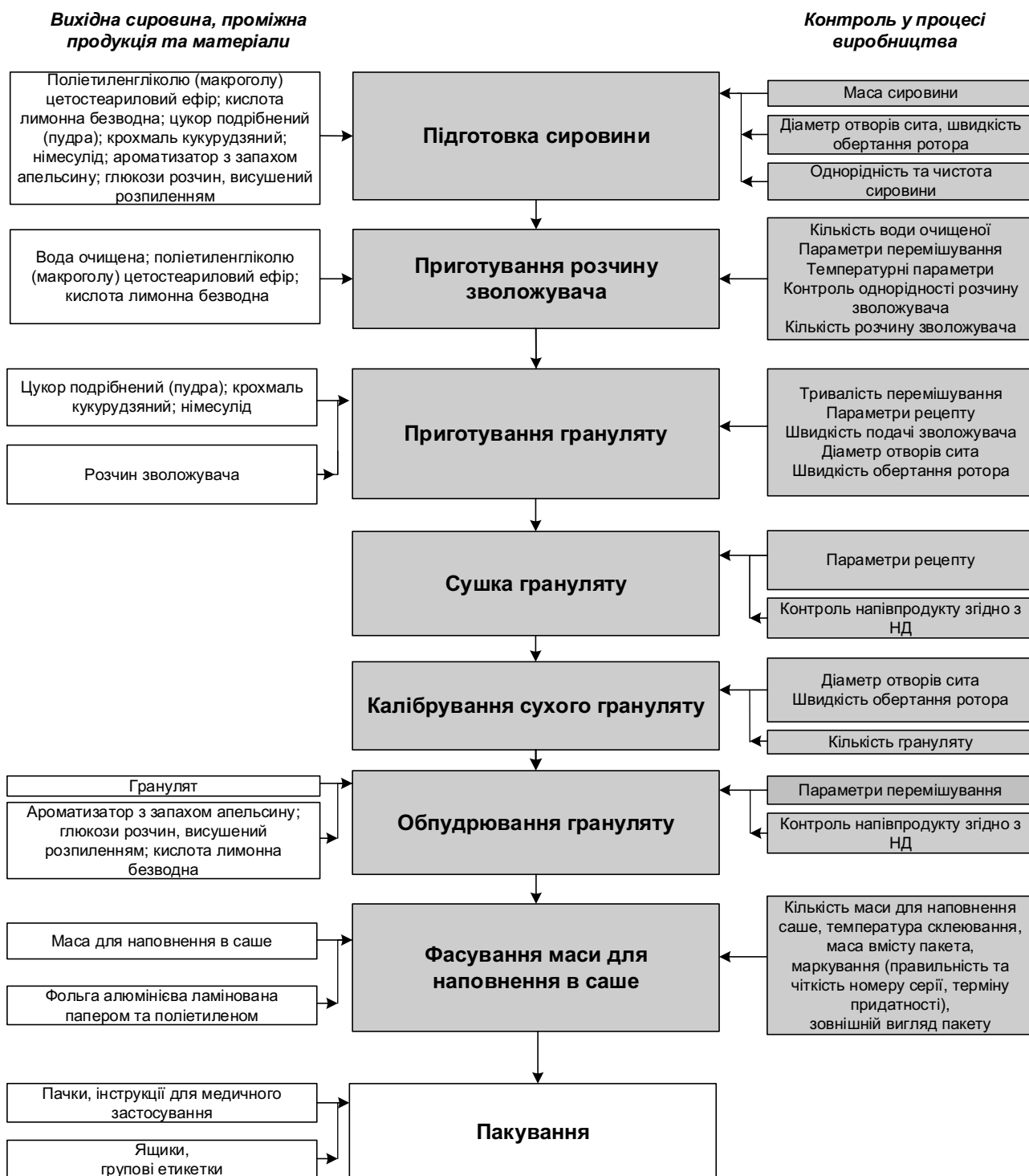
Отримані блістери разом з інструкціями для медичного застосування пакують в пачки.

Операція 5.3 Пакування пачок у ящики

Процес провети вручну на столах ручної упаковки. Промаркувати групові етикетки вручну за допомогою маркувального пристрою. При груповому пакуванні ящики з пачками обклеїти стрічкою, кінець якої закріпити промаркованою груповою етикеткою та зклеїти етикеткою самоклеюкою контролю розкриття верхній шов ящика.

ДОДАТОК Г.2

Технологічна схема виробництва «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2г»



Примітка. Сірим кольором позначені критичні стадії в процесі виробництва.

ДОДАТОК Д

Патент



ДОДАТОК Е

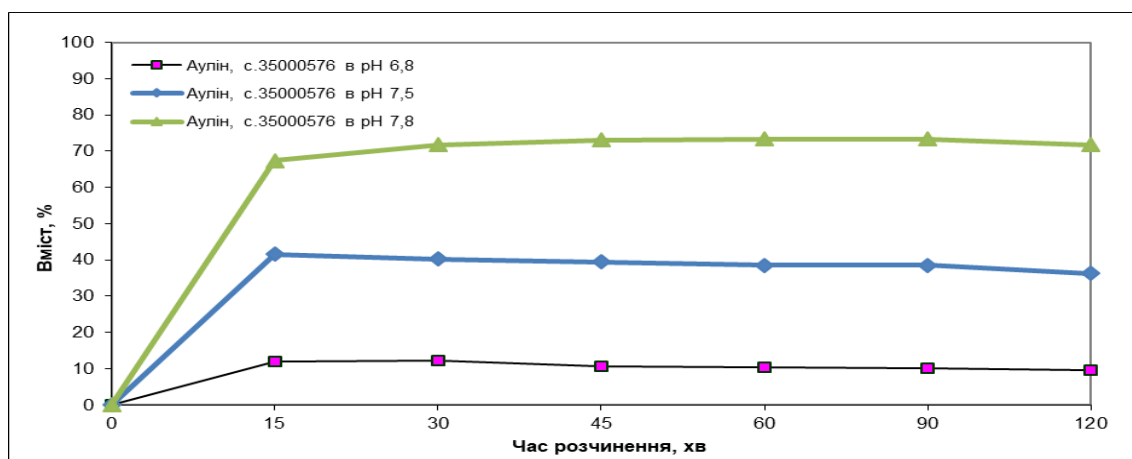


Рисунок Е.1 – Профілі розчинення «Аулін, гранули для оральної суспензії, 100 мг/ 2 г» в середовищах рН 6,8, рН 7,5 та рН 7,8

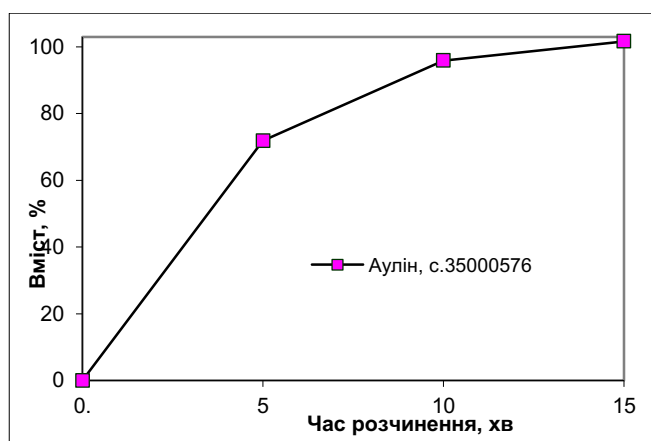


Рисунок Е.2 – Профілі розчинення «Аулін, гранули для оральної суспензії, 100 мг/ 2 г» в середовищі рН 7,4 з додаванням 1 % твіну 80

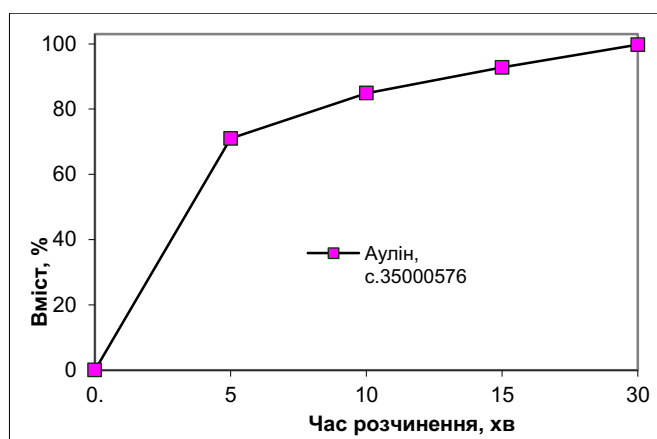


Рисунок Е.3 – Профілі розчинення «Аулін, гранули для оральної суспензії, 100 мг/ 2 г» в середовищі рН 7,4 з додаванням 0,5 % твіну 80

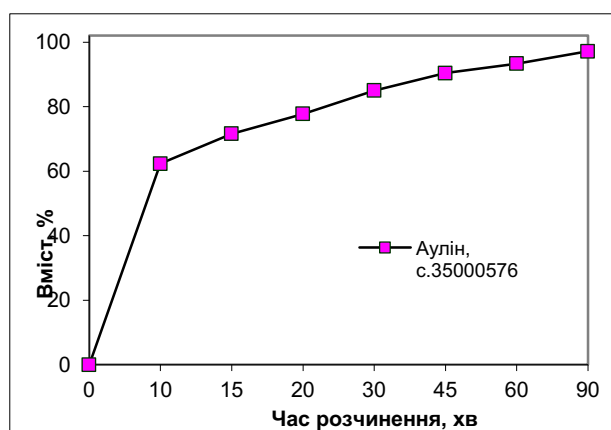


Рисунок Е.4 – Профілі розчинення «Аулін, гранули для оральної суспензії, 100 мг/ 2 г» в середовищі рН 6,8 з додаванням 1 % твіну 80

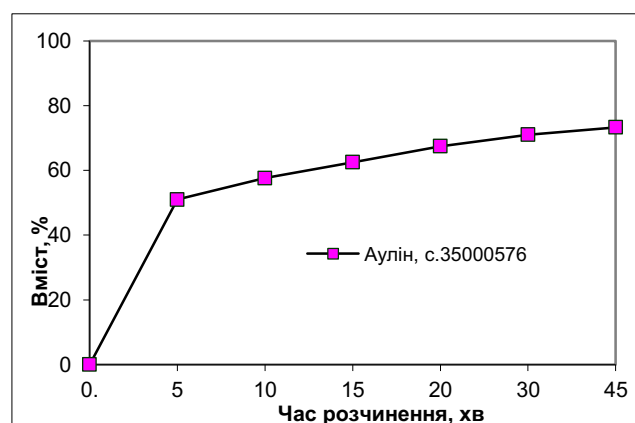


Рисунок Е.5 – Профілі розчинення «Аулін, гранули для оральної суспензії, 100 мг/ 2 г» в середовищі рН 6,8 з додаванням 0,5 % натрію лаурилсульфату

Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г, с.2								
Умови проведення тесту								
в V= 900 мл буферного розчину			рН= 6,8+1% твін 80			при 50 об/хв лопаті □ кошики □		
Зразок/Час, хв	Вивільнення діючої речовини, %							
	0.	10	15	20	30	45	60	90
1 зразок	0	69,6	78,1	83,8	87,8	91,9	91,6	94,6
2 зразок	0	70,4	78,4	83,5	87,9	91,9	92,7	93,5
3 зразок	0	71,6	80,3	84,4	89,4	92,4	93,6	95,6
4 зразок	0	71,5	79,6	84,4	89,1	92,7	93,5	94,7
5 зразок	0	71,5	79,2	84,5	88,7	90,9	93,4	93,5
6 зразок	0	71,4	78,7	83,6	88,0	91,8	92,0	93,7
7 зразок	0	72,6	81,1	85,0	88,3	93,3	94,6	95,8
8 зразок	0	70,5	80,2	85,1	89,6	92,2	94,5	95,7
9 зразок	0	71,8	80,3	84,8	88,9	92,8	92,1	94,9
10 зразок	0	71,3	79,5	83,9	87,7	91,6	92,3	94,4
11 зразок	0	73,1	81,0	84,8	87,7	90,9	93,0	94,6
12 зразок	0	72,6	80,6	84,7	88,2	91,5	91,9	92,9
Середнє значення								
	0	71,5	79,7	84,4	88,4	92,0	92,9	94,5
Відносне стандартне відхилення								
	0	1,4	1,2	0,7	0,8	0,8	1,1	1,0
Фактор подібності (f2)			71,9					
Аулін, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г, с.36000045								
Умови проведення тесту								
в V= 900 мл буферного розчину			рН= 6,8+1% твін 80			при 50 об/хв лопаті □ кошики □		
Зразок/Час, хв	Вивільнення діючої речовини, %							
	0	10	15	20	30	45	60	90
1 зразок	0	66,8	74,9	80,9	85,5	90,8	92,9	96,1
2 зразок	0	65,1	73,7	80,4	86,5	91,2	93,3	95,8
3 зразок	0	67,0	74,4	81,1	85,9	91,8	91,7	95,1
4 зразок	0	63,5	73,0	79,4	85,5	91,4	92,2	93,9
5 зразок	0	66,8	74,6	80,4	85,9	90,8	91,4	94,4
6 зразок	0	67,4	76,6	82,7	86,9	90,7	91,8	92,4
7 зразок	0	65,7	74,4	80,0	85,8	91,7	92,9	94,9
8 зразок	0	65,1	73,7	79,8	85,9	91,0	92,7	97,5
9 зразок	0	66,9	76,0	82,3	87,3	92,4	92,3	97,6
10 зразок	0	64,3	73,2	79,9	85,5	90,4	91,1	96,0
11 зразок	0	63,7	72,4	79,2	84,8	89,6	91,4	95,2
12 зразок	0	66,2	75,1	80,9	85,6	90,3	92,1	93,1
Середнє значення								
	0	65,7	74,3	80,6	85,9	91,0	92,2	95,2
Відносне стандартне відхилення								
	0	2,1	1,7	1,3	0,8	0,8	0,8	1,7

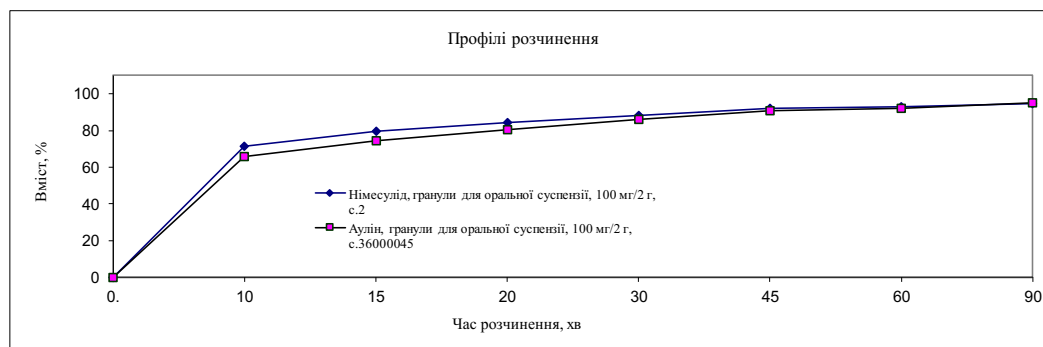


Рисунок Е.6 – Профілі розчинення «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г», з оптимальним складом, в порівнянні з РП, в середовищі рН 6,8 з додаванням 1 % твіну 80

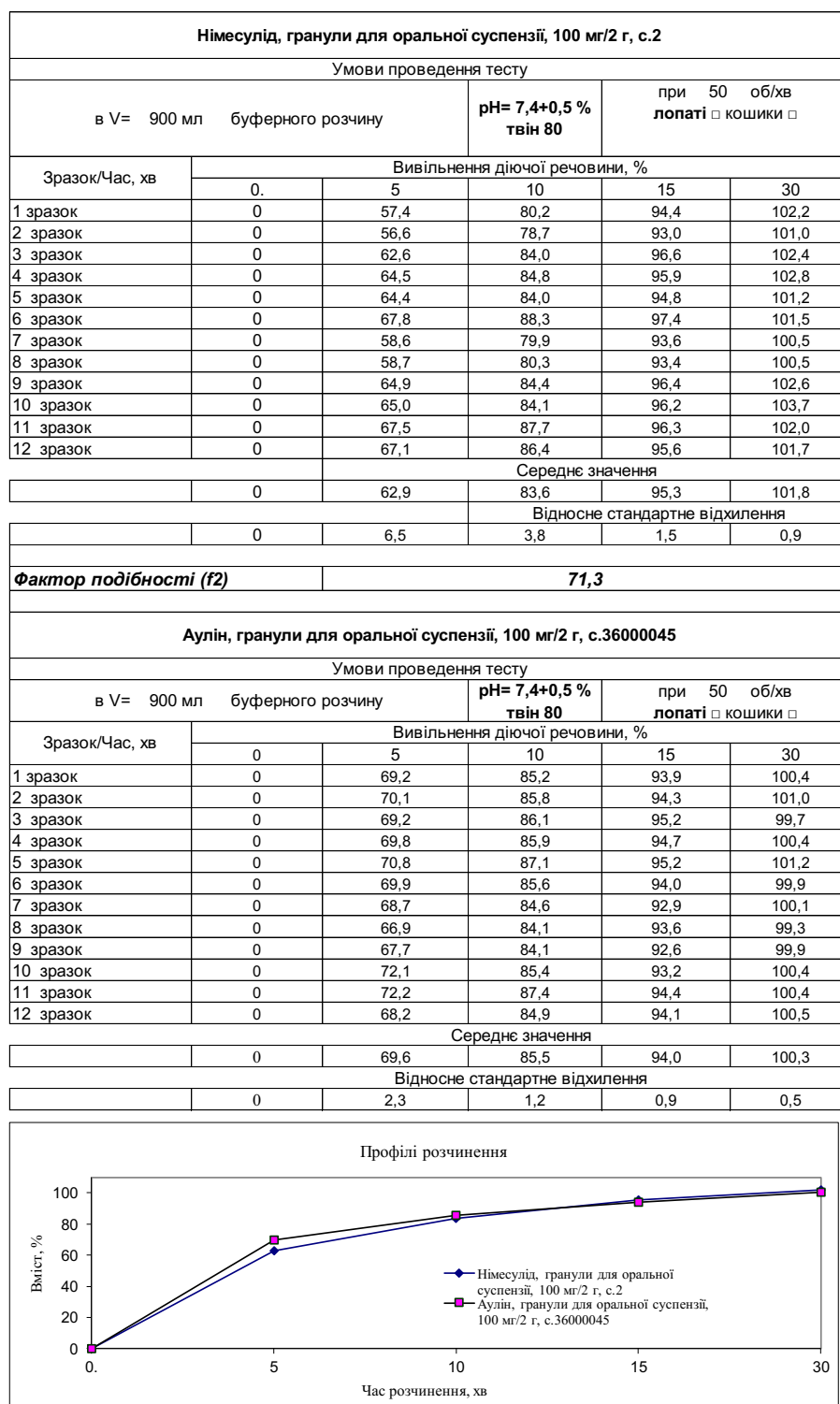


Рисунок Е.7 – Профілі розчинення «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г», з оптимальним складом, в порівнянні з РП, в середовищі рН 7,4 з додаванням 0,5 % твіну 80

ДОДАТОК Ж

Проект Методів контролю якості на препарат «Німесулід, таблетки пролонгованого вивільнення, по 200 мг»

СПЕЦИФІКАЦІЯ

НАЗВА ПОКАЗНИКА	ВИМОГИ НД	МЕТОДИ КОНТРОЛЮ за НД
<u>Опис</u>	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею від жовтуватого до жовтувато-зеленого кольору. На поверхні допускається мармуровість	Візуально
<u>Ідентифікація німесулід</u>	Спектр поглинання випробовуваного розчину, приготованого для кількісного визначення, в області від 265 нм до 320 нм повинен мати максимум поглинання за довжини хвилі (297±2) нм	За п.1 ДФУ*, 2.2.25 (СФ – метод)
<u>Середня маса</u>	Від 0,570 г до 0,630 г	За п. 2 ДФУ*, 2.9.5
<u>Однорідність дозованих одиниць</u>	Має витримувати вимоги	За п. 3 ДФУ*, 2.9.40
<u>Супровідні домішки будь-якої домішки сума домішок</u>	Не більше 0,1 %, не більше 0,5 %	За п.4 ДФУ*, 2.2.29
<u>Розчинення</u> Через 4 год Через 12 год Через 24 год	Від 20 % до 30 % Від 50 % до 70 % Не менше 85 %	За п. 5 ДФУ*, 2.2.29 (метод ВЕРХ)
<u>Кількісне визначення німесулід</u>	Від 190,0 мг до 210,0 мг в перерахунку на середню масу таблеток	За п. 6 ДФУ*, 2.2.25 (СФ-метод)
<u>Мікробіологічна чистота</u>	Критерії прийнятності: - загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) 10^3 КУО; - загальне число дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) 10^2 КУО. Відсутність Escherichia coli в 1 г	ЕФ*, ДФУ*, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4
<u>Упаковка</u>	По 10 таблеток в блістері з плівки полівінілхлоридної світлозахисної білої та фольги лакової друкованої. В картонні коробки з інструкцією для медичного застосування вкладають по 1 або 3 блістери. Пачки поміщають у групову тару	
<u>Маркування</u>	Згідно з оригінал-макетом упаковки	
<u>Умови зберігання</u>	При температурі не вище 25 °С	
<u>Термін придатності</u>	2 роки	
Примітка. * – діюче видання.		

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ

1. Ідентифікація. Спектр поглинання випробовуваного розчину (ДФУ*, 2.2.25), приготованого для кількісного визначення, в області від 265 нм до 320 нм повинен мати максимум поглинання за довжини хвилі (297 ± 2) нм.

2. Середня маса (ДФУ*, 2.9.5). Від 0,570 г до 0,630 г $(0,6 \text{ г} \pm 5 \%)$.

3. Однорідність дозованих одиниць. Визначення проводять відповідно до вимог ДФУ*, 2.9.40 розрахунково-ваговим методом.

Розраховують приймальне число (ДФУ*, 2.9.40) для німесулідю. Вимоги тесту вважаються виконаними, якщо приймальне число L1 менше або дорівнює 15. Якщо приймальне число більше 15 виконують випробування зазначені в ДФУ*, 2.9.40.

4. Супровідні домішки. Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ*, 2.2.29).

Випробовуваний розчин. 0,15 г порошку розтертих таблеток розчиняють у 30 мл метанолу Р, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50,0 мл і фільтрують крізь паперовий фільтр «синя стрічка».

5,0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 10,0 мл.

Розчин використовують свіжоприготованим.

Розчин порівняння. 1,0 мл випробовуваного розчину доводять метанолом Р до об'єму 100,0 мл. 5,0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 50,0 мл.

Розчин використовують свіжоприготованим.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором за таких умов:

- колонка Lichrosper 100 RP18 розміром 4,6×250 мм, заповнена сорбентом із розміром часток 5 мкм, або аналогічна, для якої виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи»;

- рухома фаза: метанол Р – 0,2 % розчин кислоти оцтової льодяної Р (65:35), дегазована будь-яким зручним способом;

- швидкість рухомої фази 1 мл/хв;

- детектування за довжини хвилі 230 нм;

- об'єм проби, що вводиться, 10 мкл.

Хроматографують рухому фазу і розчин порівняння.

Час хроматографування має бути в три рази більший від часу утримування піка німесулідю, що становить близько 20 хв.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо:

- ефективність хроматографічної колонки, обчислена за піком німесулідю, має бути не менше 2000 теоретичних тарілок;

- коефіцієнт асиметрії піка, розрахований для піка німесулідю, має бути не більше 1,5.

Хроматографують випробовуваний розчин.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка будь-якої домішки, крім піка німесулідю і будь-яких піків, отриманих на хроматограмі рухомої фази, не має перевищувати площу піка німесулідю на хроматограмі розчину порівняння (не більше 0,1 %); сума площ всіх домішок, крім піка німесулідю і будь-яких піків, отриманих на хроматограмі рухомої фази, не має перевищувати 5 площ піка німесулідю на хроматограмі розчину порівняння (не більше 0,5 %).

5. Розчинення. Визначення проводять у відповідності до вимог ДФУ*, 2.9.3, використовуючи прилад з кошиком. Середовище розчинення – фосфатний буферний розчин рН 7,4 з 0,5 % твіну 80; об'єм середовища розчинення – 900 мл, швидкість обертання кошику – 100 об/хв, час розчинення – 24 год.

Фосфатний буферний розчин рН 7,4 з 0,5 % твіну 80. 40,8 г калію дигідрофосфату Р, 9,86 г натрію гідроксиду Р та 30 г твіну 80 (полісорбату 80) Р розчиняють у воді Р (в разі необхідності нагрівають) та доводять водою Р до об'єму 6000 мл.

Випробовуваний розчин. В стакан для розчинення поміщають одну таблетку. Через 4 год, 12 год та 24 год із стакану відбирають по 5 мл розчину та фільтрують крізь паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи першу порцію фільтрату.

Розчин порівняння. 20,0 мг стандартного зразку (СЗ) німесулід (ф. “Sigma-Aldrich”, кат. № PNR1336 або ф. “LGC”) розчиняють в 8 мл ацетонітрилу Р та доводять об’єм розчину водою Р до 20,0 мл.

2,0 мл отриманого розчину доводять відповідним буферним розчином (рН 6,8 з 1% полісорбатом 80 Р або рН 7,4 з 0,5% полісорбатом 80 Р) до об’єму 10,0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором за таких умов:

- колонка Zorbax Eclipse XDB C18, розміром 4,6×150 мм заповнена сорбентом з розміром часток 5 мкм, або аналогічна, для якої виконуються вимоги придатності хроматографічної системи;

- рухома фаза: вода Р – ацетонітрил Р – оцтова кислота льодяна Р (45:55:1).

- швидкість рухомої фази – 1,5 мл/хв;

- детектування за довжини хвилі 300 нм;

- об’єм проби, що водиться – 5 мкл;

Примітка. При проведенні хроматографування обов’язково використовувати режим з промивкою голки інжектора ацетонітрилом Р.

За вказаних умов хроматографують розчин порівняння і випробовуваний розчин.

Хроматографічна система вважається придатною якщо:

- відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піків німесулід, має бути не більше 1,0 %.

Кількість німесулід (X), що перейшла у розчин, у відсотках, розраховують за формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 2 \cdot 900 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot 20 \cdot 10 \cdot a \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 9 \cdot P}{S_0 \cdot a};$$

де S_1 – середнє значення площ піків німесулід, розраховане із хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піків німесулід, розраховане із хроматограм розчину порівняння;

m_0 – маса наважки СЗ німесулід, взятого для приготування розчину порівняння, в грамах;

Р – вміст основної речовини в СЗ німесулід, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

а – номінальний вміст німесулід в саше, в міліграмах (200 мг).

6. Кількісне визначення. Визначення проводять спектрофотометричним методом (ДФУ*, 2.2.25).

Випробовуваний розчин. 150,0 мг порошку розтертих таблеток поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 80 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої у спирті Р, витримують на ультразвуковій бані при температурі 35 °С протягом 30 хв, збовтують протягом 10 хв, доводять об’єм розчину 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої у спирті Р до позначки, перемішують і фільтрують крізь паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи 10 мл фільтрату.

1,0 мл фільтрату доводять 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої у спирті Р до об’єму 25,0 мл.

Розчин порівняння. 20,0 мг СЗ німесулід поміщають у мірну колбу місткістю 100,0 мл, додають 80 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої у спирті Р, витримують на ультразвуковій бані при температурі 35 °С протягом 45 хв, перемішують до повного розчинення, доводять об’єм розчину 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої у спирт Р і до позначки і перемішують.

5,0 мл одержаного розчину доводять 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої у спирті Р до об'єму 50,0 мл і перемішують.

Розчин використовують свіжоприготованим.

Вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину і розчину порівняння на спектрофотометрі за довжини хвилі 297 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої у спирті Р як компенсаційний.

Вміст німесулідру (X_2) в одній таблетці, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X_2 = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 25 \cdot b \cdot P \cdot (100 - W_0)}{A_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot m_1 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot b \cdot P \cdot (100 - W_0)}{A_0 \cdot m_1 \cdot 4000},$$

де A_1 – оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

m_1 – маса наважки порошку розтертих таблеток, у міліграмах;

m_0 – маса наважки СЗ німесулідру, взятого для приготування розчину порівняння, в міліграмах;

b – середня маса таблетки, у міліграмах;

P – вміст основної речовини в СЗ німесулідру в перерахуванні на суху речовину, взятого для приготування розчину порівняння, у відсотках;

W_0 – втрата в масі при висушуванні у СЗ німесулідру, взятого для приготування розчину порівняння, у відсотках.

7. Мікробіологічна чистота.

Випробування проводять згідно вимог ЄФ*, ДФУ*, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4.

10 г порошку розтертих таблеток поміщають у флакон, доводять об'єм до 100 мл буферним розчином із натрію хлоридом і пептоном рН 7,0 та струшують до утворення однорідної суспензії, розведення 1:10 (зразок № 1).

Для визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС) по 1 мл випробовуваного зразка № 1 з розведення 1:10 вносять в дві чашки Петрі, додають по 30 мл розплавленого і охолодженого до температури 45 °С соєво-казеїнового агару.

Для визначення загального числа дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) по 1 мл випробовуваного зразка № 1 з розведення 1:10 вносять в дві чашки Петрі, додають по 30 мл розплавленого і охолодженого до температури 45 °С сабуру-декстрозного агару.

Посіви на соєво-казеїновому агарі інкубують протягом (3-5) діб при температурі (30-35) °С, на сабуру-декстрозному агарі – протягом 5-7 діб при температурі (20-25) °С.

Для виявлення *Escherichia coli* 10 мл випробовуваного зразка № 1 поміщають в 100 мл соєво-казеїнового бульйону, інкубують протягом (18-24) год при температурі (30-35) °С. Після закінчення інкубації струшують флакон і 1 мл його вмісту вносять в 100 мл бульйону Мак-Конки. Інкубують протягом (24-48) год при температурі (42-44) °С. Після закінчення інкубації пересівають на чашку з агаром Мак-Конки. Посіви інкубують протягом (18-72) год при температурі (30-35) °С.

Критерій прийнятності:

- загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) 10^3 КУО/г;

- загальне число дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) 10^2 КУО/г.

Відсутність *Escherichia coli* в 1 г.

ДОДАТОК 3.1



10.08.2022 № 1008/25
 На № _____ от _____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Технічний директор АТ «Фармак»
 А.М. Гой

« 09 » _____ 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

проекту методів контролю якості на препарат «Ремесулід® Рапід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г по 2 г в саше, по 10 саше у пачці»

Методики контролю якості, закладені в проект методів контролю якості на гранули для оральної суспензії на основі німесулід, склад і технологія яких одержані в результаті науково-дослідної роботи: «Розробка складу, технології та дослідження твердих лікарських форм на основі німесулід» Таралон Катериною Володимирівною, аспірантом кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. Грошового Т.А., були розроблені та апробовані в умовах аналітичної лабораторії відділу аналітичної розробки АТ «Фармак». Вони лягли в основу розділу методів контролю якості в реєстраційному досьє на препарат «Ремесулід® Рапід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г по 2 г в саше, по 10 саше у пачці» і використовуються в рутинному контролі.

Висновок: методики контролю якості, що закладені в проект методів контролю якості на гранули для оральної суспензії на основі німесулід, відтворюються в умовах аналітичної лабораторії відділу аналітичної розробки АТ «Фармак» і включено в реєстраційне досьє на препарат «Ремесулід® Рапід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г по 2 г в саше, по 10 саше у пачці».

Начальник відділу аналітичної розробки
 АТ «Фармак», канд. біол. наук

Кондратова Ю.А.

Начальник відділу фармацевтичної
 регуляції, канд. фарм. наук

Качапут О.І.

Керівник департаменту
 досліджень та розробки

Смішко Р.О.

0000169

Акціонерне товариство «ФАРМАК»
 04080, Україна, м. Київ, вул. Кирилівська, 63
 тел.: +38 (044) 239-19-40 | +38 (044) 496-87-87
 e-mail: farmak@farmak.ua | www.farmak.ua

Ми робимо доступним лікування сучасними, якісними
 та ефективними лікарськими препаратами!

Акционерное общество «ФАРМАК»
 04080, Украина, г. Киев, ул. Кирилловская, 63
 тел.: +38 (044) 239-19-40 | +38 (044) 496-87-87
 e-mail: farmak@farmak.ua | www.farmak.ua

Мы делаем доступным лечение современными, качественными
 и эффективными лекарственными препаратами!

ДОДАТОК 3.2



10.08.2022 № 1008/28
 На № _____ от _____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Технічний директор АТ «Фармак»
 А.М.Гой

« 09 » _____ 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень у виробництво

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** фармацевтична розробка складу і технології гранул для оральної суспензії німесулід: «Ремесулід® Рапід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г по 2 г в саше, по 10 саше у пачці».
- 2. Установа, її адреса, виконавці:** АТ «Фармак», вул. Кирилівська, 74, м. Київ, Україна, експерт сектору міжнародної регуляції департаменту досліджень та розробки Тарапон К.В.
- 3. Інформація про об'єкт впровадження:** в департаменті досліджень та розробки Тарапон К.В. були виконані дослідження з розробки складу і технології гранул для оральної суспензії німесулід. Результати досліджень відображені у розділі фармацевтичної розробки реєстраційного досьє, лягли в основу протоколу виготовлення серій та технологічного регламенту препарату «Ремесулід® Рапід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г по 2 г в саше, по 10 саше у пачці».
- 4. Впроваджено:** склад і технологію гранул для оральної суспензії німесулід дозволені до медичного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/17626/01/01 від 30.08.2019) і серійно випускаються підприємством з 2019 року.

Начальник відділу технологічної розробки,
 професор, д.фарм.наук

С.М. Гурєєва

Начальник відділу фармацевтичної регуляції

О.І. Качапут

Керівник департаменту
 досліджень та розробки

Р.О. Смішко

0000165

Акціонерне товариство «ФАРМАК»
 04080, Україна, м. Київ, вул. Кирилівська, 63
 тел.: +38 (044) 239-19-40 | +38 (044) 496-87-87
 e-mail: farmak@farmak.ua | www.farmak.ua
 Ми робимо доступним лікування сучасними, якісними
 та ефективними лікарськими препаратами!

Акционерное общество «ФАРМАК»
 04080, Украина, г. Киев, ул. Кирилловская, 63
 тел.: +38 (044) 239-19-40 | +38 (044) 496-87-87
 e-mail: farmak@farmak.ua | www.farmak.ua
 Мы делаем доступным лечение современными, качественными
 и эффективными лекарственными препаратами!

ДОДАТОК 3.3



10.08.2022 № 1008/27
 На № _____ от _____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Технічний директор АТ «Фармак»

А.М. Гой

2022 р.



АКТ АПРОБАЦІЇ

проекту методів контролю якості на препарат

«Німесулід, таблетки пролонгованого вивільнення, по 200 мг»

Методики контролю якості, закладені в проект методів контролю якості на таблетки пролонгованого вивільнення на основі німесуліду, склад і технологія яких одержані в результаті науково-дослідної роботи: «Розробка складу, технології та дослідження твердих лікарських форм на основі німесуліду» Тарапон Катериною Володимирівною, аспірантом кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. Грошового Т.А., були апробовані в умовах аналітичної лабораторії відділу аналітичної розробки АТ «Фармак».

Висновок апробації: методики контролю якості, що закладені в проект методів контролю якості на препарат «Німесулід, таблетки пролонгованого вивільнення, по 200 мг», відтворюються в умовах аналітичної лабораторії відділу аналітичної розробки АТ «Фармак».

Начальник відділу аналітичної розробки
 АТ «Фармак», канд. біол. наук

Кондратова Ю.А.

Керівник департаменту
 досліджень та розробки

Смішко Р.О.

0000168

Акціонерне товариство «ФАРМАК»
 04080, Україна, м. Київ, вул. Кирилівська, 63
 тел.: +38 (044) 239-19-40 | +38 (044) 496-87-87
 e-mail: farmak@farmak.ua | www.farmak.ua
 Ми робимо доступним лікування сучасними, якісними
 та ефективними лікарськими препаратами!

Акционерное общество «ФАРМАК»
 04080, Украина, г. Киев, ул. Кирилловская, 63
 тел.: +38 (044) 239-19-40 | +38 (044) 496-87-87
 e-mail: farmak@farmak.ua | www.farmak.ua
 Мы делаем доступным лечение современными, качественными
 и эффективными лекарственными препаратами!

ДОДАТОК 3.4



10.08.2022 № 1008/25
 На № _____ от _____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Технічний директор АТ «Фармак»
 А.М. Гой

« 09 » _____ 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**проекту методів контролю якості на препарат «Ремесулід® Рапід,
 гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г по 2 г в саше, по 10 саше у пачці»**

Методики контролю якості, закладені в проект методів контролю якості на гранули для оральної суспензії на основі німесулід, склад і технологія яких одержані в результаті науково-дослідної роботи: «Розробка складу, технології та дослідження твердих лікарських форм на основі німесулід» Тарапон Катериною Володимирівною, аспірантом кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. Грошового Т.А., були розроблені та апробовані в умовах аналітичної лабораторії відділу аналітичної розробки АТ «Фармак». Вони лягли в основу розділу методів контролю якості в реєстраційному досьє на препарат «Ремесулід® Рапід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г по 2 г в саше, по 10 саше у пачці» і використовуються в рутинному контролі.

Висновок: методики контролю якості, що закладені в проект методів контролю якості на гранули для оральної суспензії на основі німесулід, відтворюються в умовах аналітичної лабораторії відділу аналітичної розробки АТ «Фармак» і включено в реєстраційне досьє на препарат «Ремесулід® Рапід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г по 2 г в саше, по 10 саше у пачці».

Начальник відділу аналітичної розробки
 АТ «Фармак», канд. біол. наук

Кондратова Ю.А.

Начальник відділу фармацевтичної
 регуляції, канд. фарм. наук

Качапут О.І.

Керівник департаменту
 досліджень та розробки

Смішко Р.О.

0000169

Акціонерне товариство «ФАРМАК»
 04080, Україна, м. Київ, вул. Кирилівська, 63
 тел.: +38 (044) 239-19-40 | +38 (044) 496-87-87
 e-mail: farmak@farmak.ua | www.farmak.ua

Ми робимо доступним лікування сучасними, якісними
 та ефективними лікарськими препаратами!

Акционерное общество «ФАРМАК»
 04080, Украина, г. Киев, ул. Кирилловская, 63
 тел.: +38 (044) 239-19-40 | +38 (044) 496-87-87
 e-mail: farmak@farmak.ua | www.farmak.ua

Мы делаем доступным лечение современными, качественными
 и эффективными лекарственными препаратами!

ДОДАТОК И

Методика «Профілі розчинення» для препарату «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2г»

Дослідження вивільнення діючої речовини проводять на приладі для розчинення за наступних умов:

- об'єм середовища розчинення: 900 мл;
- температура середовища розчинення: $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$;
- тип приладу: прилад з лопаттю;
- швидкість обертання лопаті: 50 об/хв;
- точки відбору:
10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 хв – для середовища рН 6,8 з 1% полісорбатом 80 Р;
5, 10, 15, 30 хв – для середовища рН 7,4 з 0,5% полісорбатом 80 Р;
- спосіб відбору проб: ручний.

Середовища розчинення:

1) фосфатний буферний розчин рН 6,8 з 1% полісорбатом 80 Р, приготований наступним чином:

40,8 г калію дигідрофосфату Р, 5,2 г натрію гідроксиду Р та 60 г полісорбату 80 Р розчиняють у воді Р (в разі необхідності нагрівають) та доводять водою Р до об'єму 6000 мл;

2) фосфатний буферний розчин рН 7,4 з 0,5% полісорбатом 80 Р, приготований наступним чином:

40,8 г калію дигідрофосфату Р, 9,86 г натрію гідроксиду Р та 30 г полісорбату 80 Р розчиняють у воді Р (в разі необхідності нагрівають) та доводять водою Р до об'єму 6000 мл;

Визначення проводиться методом високоефективної рідинної хроматографії (ДФУ*, 2.2.29) на хроматографі зі спектрофотометричним детектором.

Випробовуваний розчин. В стакан для розчинення поміщають вміст одного саше. Через зазначені проміжки часу із стакану відбирають по 5 мл і фільтрують крізь паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи першу порцію фільтрату.

Розчин порівняння. 20,0 мг СЗ німесуліду розчиняють в 8 мл ацетонітрилу Р та доводять об'єм розчину водою Р до 20,0 мл.

1,0 мл отриманого розчину доводять відповідним буферним розчином (рН 6,8 з 1% полісорбатом 80 Р або рН 7,4 з 0,5% полісорбатом 80 Р) до об'єму 10,0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором за таких умов:

- колонка Zorbax Eclipse XDB C18, розміром 4,6×150 мм заповнена сорбентом з розміром часток 5 мкм, або аналогічна, для якої виконуються вимоги придатності хроматографічної системи;

- рухома фаза: вода Р – ацетонітрил Р – оцтова кислота льодяна Р (45:55:1). Термін придатності рухомої фази – 3 місяці;

- швидкість рухомої фази – 1,5 мл/хв;

- детектування за довжини хвилі 300 нм;

- об'єм проби, що водиться – 20 мкл;

Примітка. При проведенні хроматографування обов'язково використовувати режим з промивкою голки інжектора ацетонітрилом Р.

За вказаних умов хроматографують розчин порівняння і випробовуваний розчин.

Хроматографічна система вважається придатною якщо:

- відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піків німесуліду, має бути не більше 1,0 %.

Кількість німесулідру (X), що перейшла у розчин, у відсотках, розраховують за формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 900 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot 20 \cdot 10 \cdot a \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 4,5 \cdot P}{S_0 \cdot a};$$

де S_1 – середнє значення площ піків німесулідру, розраховане із хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піків німесулідру, розраховане із хроматограм розчину порівняння;

m_0 – маса наважки СЗ німесулідру, взятого для приготування розчину порівняння, в грамах;

P – вміст основної речовини в СЗ німесулідру, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

a – номінальний вміст німесулідру в саше, в міліграмах (100 мг).

ДОДАТОК К

Методи контролю якості на препарат «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2г»

СПЕЦИФІКАЦІЯ

НАЗВА ПОКАЗНИКА	ВИМОГИ НД	МЕТОДИ КОНТРОЛЮ за НД
<u>Опис</u>	Гранульований порошок світло-жовтого кольору з запахом апельсину	За п. 1 (органолептично)
<u>Ідентифікація німесулід</u>	На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаній в розділі «Кількісне визначення», час утримування основного піку, має співпадати з часом утримування піку німесулід у розчині порівняння з точністю $\pm 2\%$ Ультрафіолетовий спектр поглинання випробовуваного розчину, в області від 265 нм до 320 нм повинен мати максимум за довжини хвилі (297 ± 2) нм	За п. 2.1, ДФУ*, 2.2.29, 2.2.46 За п. 2.2, ДФУ*, 2.2.25
<u>pH</u>	Від 2,5 до 3,5	За п. 3, ДФУ*, 2.2.3
<u>Середня маса вмісту саше</u>	Від 1,850 г до 2,150 г ($2,0 \text{ г} \pm 7,5\%$)	За п. 4, ДФУ*, 2.9.5
<u>Однорідність дозованих одиниць</u>	Має витримувати вимоги	За п. 5, ДФУ*, 2.9.40, 2.2.29, 2.2.46
<u>Супровідні домішки німесулід</u> домішка С німесулід домішка D будь-якої неідентифікованої домішки сума домішок	не більше 0,2 % не більше 0,2 % не більше 0,2 % не більше 1,0 %	За п. 6, ДФУ*, 2.2.29, 2.2.46
<u>Мікробіологічна чистота</u>	Критерій прийнятності: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) 10^3 КУО/г; загальне число дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) 10^2 КУО/г. Відсутність Escherichia coli в 1 г.	За п. 7, ДФУ*, ЄФ*, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4
<u>Кількісне визначення німесулід</u>	Від 95,0 мг до 105,0 мг в перерахуванні на середню масу вмісту саше	За п. 8, ДФУ*, 2.2.29, 2.2.46

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ

1. Опис. Гранульований порошок світло-жовтого кольору з запахом апельсину.

2. Ідентифікація. 2.1 На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаній в розділі «Кількісне визначення», час утримування основного піку, має співпадати з часом утримування піка німесулід у розчині порівняння з точністю $\pm 2\%$ (ДФУ*, 2.2.29, 2.2.46).

2.2 Визначення проводять методом адсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях (ДФУ*, 2.2.25).

Випробовуваний розчин. 200,0 мг порошку розтертого вмісту саше поміщають в мірну колбу місткістю 100 мл, додають 80 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої у спирті Р, витримують на ультразвуковій бані при температурі 35 °С протягом 30 хв, збовтують протягом 10 хв, термостатують та доводять об'єм розчину 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої у спирті Р до позначки, перемішують і фільтрують крізь паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші порції фільтрату.

5,0 мл одержаного фільтрату доводять 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої у спирті Р до об'єму 25,0 мл.

Вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину на спектрофотометрі в області від 265 нм до 320 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої у спирті Р в якості компенсаційного.

Ультрафіолетовий спектр поглинання випробовуваного розчину, в області від 265 нм до 320 нм повинен мати максимум за довжини хвилі (297±2) нм.

3. рН (ДФУ*, 2.2.3). Від 2,5 до 3,5.

2 г препарату перемішують в 100 мл води Р. Вимірюють рН одержаної суспензії.

4. Середня маса вмісту саше (ДФУ*, 2.9.5). Від 1,850 г до 2,150 г (2,0 г ± 7,5 %).

Випробування проводять з 20 пакетів.

5. Однорідність дозованих одиниць. Визначення проводять відповідно до вимог ДФУ*, 2.9.40 методом прямого визначення.

Випробовуваний розчин. Вміст одного саше поміщають в мірну колбу місткістю 100 мл, додають 40 мл ацетонітрилу Р, струшують протягом 30 хв та доводять об'єм розчину водою Р до 100,0 мл, перемішують і фільтрують крізь мембранний фільтр с розміром пор 0,45 мкм, відкидаючи перші порції фільтрату.

1,0 мл отриманого фільтрату доводять рухомою фазою, приготованою у розділі «Супровідні домішки» до 50,0 мл.

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ*, 2.2.29, 2.2.46) за умов, зазначених у розділі «Кількісне визначення».

Хроматографують по 20 мкл розчину порівняння, приготованого в розділі «Кількісне визначення» та випробовуваного розчину.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо:

- коефіцієнт симетрії, розрахований для піка німесуліді із хроматограм розчину порівняння, має бути не більше 1,5;

- відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піків німесуліді із хроматограм розчину порівняння, має бути не більше 1 %.

Вміст німесуліді (X_1) в одному саше, у відсотках, розраховують за формулою:

$$X_1 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 50 \cdot P_0 \cdot (100 - W_0) \cdot 100}{S_0 \cdot 20 \cdot 50 \cdot a \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P_0 \cdot (100 - W_0)}{S_0 \cdot a \cdot 20},$$

де S_1 – середнє значення площ піків німесуліді, розраховане із хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піків німесуліді, розраховане із хроматограм розчину порівняння, приготованого в розділі «Кількісне визначення»;

m_0 – маса наважки СЗ німесуліді, взятого для приготування розчину порівняння, описаного в розділі «Кількісне визначення», в міліграмах;

a – номінальний вміст німесуліді в пакеті, у міліграмах (100 мг);

W_0 – втрата в масі при висушуванні у СЗ німесуліді, взятого для приготування розчину порівняння, описаного в розділі «Кількісне визначення», у відсотках;

P_0 – вміст основної речовини в СЗ німесуліді, взятому для приготування розчину порівняння, описаного в розділі «Кількісне визначення», у відсотках.

Розраховують приймальне число (ДФУ*, 2.9.40). Вимоги тесту вважаються виконаними, якщо приймальне число менше або дорівнює 15. Якщо приймальне число більше 15 виконують випробування зазначені у ДФУ*, 2.9.40.

6. Супровідні домішки. Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ*, 2.2.29).

Розчин А. 1,15 г амонію дигідрофосфату Р розчиняють у 900 мл води Р, доводять розчином аміаку розведеним Р1 рН до значення $(7,0 \pm 0,1)$ і доводять об'єм розчину водою Р до 1000,0 мл. Термін придатності розчину А – 7 діб.

Контрольний розчин. 4 мл ацетонітрилу Р доводять водою Р до об'єму 10,0 мл.

Випробовуваний розчин. До 1000,0 мг порошку розтертого вмісту 10 саше додають 40 мл ацетонітрилу Р, струшують протягом 30 хв та доводять об'єм розчину водою Р до 100,0 мл, перемішують і фільтрують крізь мембранний фільтр с розміром пор 0,45 мкм, відкидаючи перші порції фільтрату.

Термін придатності розчину – 12 годин.

Розчин порівняння (а). 5,0 мг 2-феноксіаніліну Р (німесулід домішки С) (ф. Sigma-Aldrich, кат. № 346683 або аналогічної якості) та 5,0 мг СЗ німесулід домішки D (ФСЗ ДФУ, ф. LGC або аналогічної якості) розчиняють в 10 мл ацетонітрилу Р та доводять об'єм розчину водою Р до 25,0 мл. 1,0 мл отриманого розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100,0 мл.

Розчин порівняння (б). 1,0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою, до об'єму 100,0 мл і перемішують. 2,0 мл отриманого розчину доводять тим самим розчинником до об'єму 10,0 мл і перемішують.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка: XTerra RP-18, розміром 150 мм x 3,9 мм, з розміром часток 5 мкм або аналогічна, для якої виконуються вимоги тесту придатності хроматографічної системи;

- рухома фаза: ацетонітрил Р – розчин А (35:65). Термін придатності рухомої фази – 1 місяць;

- швидкість рухомої фази: 1,3 мл/хв;

- детектування за довжини хвилі: 230 нм;

- об'єм проби, що вводиться: 20 мкл;

- температура автосамплера: 25 °С;

- час хроматографування контрольного та випробовуваного розчинів становить 35 хв.

Хроматографують розчин порівняння (а) та розчин порівняння (б).

Хроматографічна система вважається придатною, якщо:

- ступінь поділу піків німесулід домішки С і німесулід домішки D на хроматограмі розчину порівняння (а) становить не менше 2;

- відносне стандартне відхилення площ піків німесулід, розраховане з хроматограм розчину порівняння (б), має становити не більше 3 %.

Відносний час утримування домішок по відношенню до піку німесулід, час утримування якого близько 5 хв, становить:

Назва домішки	Відносний час утримування
Домішка С	близько 2,4
Домішка D	близько 3,5

При необхідності можливе варіювання параметрів хроматографічної системи (ДФУ*, 2.2.46) за умови виконання критеріїв придатності системи.

Хроматографують контрольний розчин та випробовуваний розчин.

Поправковий коефіцієнт – для розрахунку вмісту домішки С площу відповідного піку множать на 0,7.

Нормування домішок:

- домішка С: площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0,2 %);

- домішка D: площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0,2 %);

- будь-якої неідентифікованої домішки, площа будь-якої неідентифікованої домішки, не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (не більше 0,2 %);

- сума домішок: не має перевищувати 1,0 %.

В розрахунок не включаються піки контрольного розчину, піки з відносним часом утримування до 0,3 та пік з відносним часом утримування близько 12 хв (піки плацебо). Не враховують домішки менше 0,1 %.

7. Мікробіологічна чистота. Випробування проводять згідно вимог ДФУ*, ЕР*, р. 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4.

10 г препарату поміщають у флакон, доводять об'єм до 100 мл буферним розчином із натрію хлоридом і пептоном рН 7,0, струшують до утворення однорідної суспензії, розведення 1:10 (зразок №1).

10 мл підготовленого зразка №1 поміщають у флакон, доводять об'єм до 100 мл тим же розчинником та струшують, розведення 1:100 (зразок № 2).

Для визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС) по 1 мл випробовуваного зразка №2 з розведення 1:100 вносять в дві чашки Петрі і додають по 30 мл розплавленого і охолодженого до 45°C соєво-казеїнового агару.

Для визначення загального числа дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) по 1 мл випробовуваного зразка №1 з розведення 1:10 вносять в дві чашки Петрі і додають по 30 мл розплавленого і охолодженого до 45° С сабуру-декстрозного агару.

Посіви на соєво-казеїновому агарі інкубують протягом 3-5 діб при температурі (30-35) °С, сабуру-декстрозному агарі протягом 5-7 діб при температурі 20-25°C.

Для виявлення *Escherichia coli* 10 мл випробовуваного зразка №1 поміщають в 100 мл соєво-казеїнового бульйону, інкубують від 18 до 24 годин при температурі (30-35) °С. Після закінчення інкубації струшують флакон і 1 мл його вмісту вносять в 100 мл бульйону Мак-Конки. Інкубують від 24 до 48 годин при температурі (42-44) °С. Після закінчення інкубації пересівають на чашку з агаром Мак-Конки. Посіви інкубують від 18 до 72 годин при температурі (30-35) °С.

Критерій прийнятності: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) 10^3 КУО/г; загальне число дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) 10^2 КУО/г.

Відсутність *Escherichia coli* в 1 г.

8. Кількісне визначення. Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ*, 2.2.29, 2.2.46).

Випробовуваний розчин. 2,0 мл випробовуваного розчину, приготованого в розділі «Супровідні домішки» доводять рухомою фазою, приготованою в розділі «Супровідні домішки», до об'єму 50,0 мл.

Розчин порівняння. 20,0 мг СЗ німесулід (ФСЗ ДФУ, СЗ фірми "Sigma-Aldrich", кат. № PHR1336 або фірми "LGC", РСЗ ПАТ «Фармак» або аналогічної якості) розчиняють в 8 мл ацетонітрилу Р та доводять об'єм розчину водою Р до 20,0 мл.

1,0 мл отриманого розчину доводять рухомою фазою, приготованою в розділі «Супровідні домішки», до об'єму 50,0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за умов, описаних у розділі «Супровідні домішки».

Рухома фаза: ацетонітрил Р – розчин А (50:50). Термін придатності рухомої фази – 1 місяць.

Хроматографують по 20 мкл розчину порівняння та випробовуваного розчину.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо:

- коефіцієнт симетрії, розрахований для піка німесулід із хроматограм розчину порівняння, має бути не більше 1,5;

- відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піків німесулід із хроматограм розчину порівняння, має бути не більше 1 %.

Вміст німесулід (X_2) в одному саше, у міліграмах, розраховують за формулою:

$$X_2 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 50 \cdot b \cdot P_0 \cdot (100 - W_0)}{S_0 \cdot 20 \cdot 50 \cdot m_1 \cdot 2 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot b \cdot P \cdot (100 - W_0)}{S_0 \cdot m_1 \cdot 4000},$$

де S_1 – середнє значення площ піків німесулідy, розраховане із хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піків німесулідy, розраховане із хроматограм розчину порівняння;

m_0 – маса наважки СЗ німесулідy, взятого для приготування розчину порівняння, у міліграмах;

m_1 – маса наважки препарату, взятого для приготування випробовуваного розчину, у міліграмах;

b – середня маса вмісту саше, у міліграмах;

P_0 – вміст основної речовини в СЗ німесулідy, у відсотках.

W_0 – втрата в масі при висушуванні у СЗ німесулідy, взятого для приготування розчину порівняння, у відсотках.

Вміст німесулідy ($C_{13}H_{12}N_2O_5S$) в перерахуванні на середню масу вмісту саше має бути від 95,0 мг до 105,0 мг.

ДОДАТОК Л

Таблиця Л.1 – Дослідження стабільності препарату «Німесулід, таблетки пролонгованого вивільнення, по 200 мг» при довгостроковому зберіганні: температура $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$, відносна вологість $(60 \pm 5) \%$

Серія	Опис Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею від жовтуватого до жовтувато-зеленого кольору. На поверхні допускається мармуровість	Ідентифікація** Має відповідати вимогам	Середня маса* Від 0,570 г до 0,630 г	Однорідність дозованих одиниць** Має витримувати вимоги	Розчинення			Мікробіологічна чистота* Має відповідати вимогам	Кількісне визначення Від 190,0 мг до 210,0 мг в перерахунку на середню масу таблеток	Супровідні домішки		Термін вивчення	Висновки по зберіганню
					Через 4 год – від 20% до 30%	Через 12 год – від 50% до 70%	Через 24 год – не менше 85%			Будь-якої неідентифікованої домішки не більше 0,1 %	сума домішок не більше 0,5 %		
					6	7	8			11	12		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	Відповідає	Відпов.	0,605	Витримує	23,1	59,0	89,9	Відпов.	201,8	0,02	0,02	-	Придатний
	Відповідає	-	-	-	23,7	61,5	92,3	-	200,6	0,01	0,02	3 міс	Придатний
	Відповідає	-	-	-	22,4	62,9	88,6	-	201,0	0,02	0,02	6 міс	Придатний
	Відповідає	-	-	-	21,9	63,7	87,2	-	203,4	0,02	0,02	9 міс.	Придатний
	Відповідає	-	-	-	23,6	64,1	89,3	-	202,6	0,02	0,02	12 міс.	Придатний
2	Відповідає	Відпов.	0,611	Витримує	25,6	54,3	93,4	Відпов.	203,4	Н.м.в.	Н.м.в.	-	Придатний
	Відповідає	-	-	-	26,8	56,1	90,0	-	203,9	Н.м.в.	Н.м.в.	3 міс	Придатний
	Відповідає	-	-	-	25,2	56,9	95,7	-	204,6	Н.м.в.	Н.м.в.	6 міс	Придатний
	Відповідає	-	-	-	24,4	59,3	94,3	-	203,0	Н.м.в.	Н.м.в.	9 міс.	Придатний
	Відповідає	-	-	-	24,9	57,2	95,9	-	204,8	Н.м.в.	Н.м.в.	12 міс.	Придатний
3	Відповідає	-	0,596	Витримує	28,0	59,3	91,0	Відпов.	199,3	Н.м.в.	Н.м.в.	-	Придатний
	Відповідає	-	-	-	26,9	58,5	87,9	-	198,0	Н.м.в.	Н.м.в.	3 міс	Придатний
	Відповідає	-	-	-	27,6	63,3	90,0	-	198,9	Н.м.в.	Н.м.в.	6 міс	Придатний
	Відповідає	-	-	-	27,3	57,2	87,8	-	200,0	0,01	0,01	9 міс.	Придатний
	Відповідає	-	-	-	28,9	57,0	88,2	-	201,3	0,02	0,03	12 міс.	Придатний

Примітка. * – показники контролюються на початку та в кінці терміну придатності. ** – показники контролюються на початку терміну придатності; н.м.в. – нижче межі визначення. **Висновок:** препарат відповідає вимогам СП за перевіреними показниками.

Таблиця Л.2 – Дослідження стабільності препарату «Німесулід, таблетки пролонгованого вивільнення, по 200 мг» при прискореному зберіганні: температура $(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$, відносна вологість $(75 \pm 5) \%$

Серія	Опис Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею від жовтуватого до жовтувато-зеленого кольору. На поверхні допускається мармуровість	Ідентифікація** Має відповідати вимогам	Середня маса* Від 0,570 г до 0,630 г	Однорідність дозованих одиниць** Має витримувати вимоги	Вимоги НД			Мікробіологічна чистота* Має відповідати вимогам	Кількісне визначення Від 190,0 мг до 210,0 мг в перерахунку на середню масу таблеток	Супровідні домішки		Термін вивчення	Висновки по зберіганню
					Розчинення					Будь-якої неідентифікованої домішки не більше 0,1 %	сума домішок не більше 0,5 %		
					Через 4 год – від 20% до 30%	Через 12 год – від 50% до 70%	Через 24 год – не менше 85%						
1	Відповідає	Відпов.	0,605	Витримує	23,1	59,0	89,9	Відпов.	201,8	0,02	0,02	-	Придатний
	Відповідає	-	-	-	22,4	53,8	86,7	-	202,3	0,01	0,01	3 міс	Придатний
	Відповідає	Відпов.	0,607	-	21,9	53,9	87,4	-	202,8	0,03	0,03	6 міс	Придатний
2	Відповідає	Відпов.	0,611	Витримує	25,6	54,3	93,4	Відпов.	203,4	Н.м.в.	Н.м.в.	-	Придатний
	Відповідає	-	-	-	24,5	57,8	91,1	-	200,2	0,01	0,02	3 міс	Придатний
	Відповідає	Відпов.	0,603	-	25,0	57,2	88,9	-	198,6	0,02	0,04	6 міс	Придатний
3	Відповідає	Відпов.	0,596	Витримує	28,0	59,3	91,0	Відпов.	199,3	Н.м.в.	Н.м.в.	-	Придатний
	Відповідає	-	-	-	26,7	56,7	86,2	-	200,9	0,02	0,02	3 міс	Придатний
	Відповідає	Відпов.	0,613	-	24,9	55,8	85,4	-	199,3	0,03	0,04	6 міс	Придатний

Примітка. * – показники контролюються на початку та в кінці терміну придатності. ** – показники контролюються на початку терміну придатності; н.м.в. – нижче межі визначення

Висновок: препарат відповідає вимогам СП за перевіреними показниками.

Таблиця Л.3 – Дослідження стабільності препарату «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г» при довгостроковому зберіганні: $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$, відносна вологість $(60 \pm 5) \%$

Серія	Вимоги НД												Термін вивчення	Висновки по зберіганню
	Опис Гранульований порошок світло-жовтого кольору з запахом апельсину	Ідентифікація** Має відповідати вимогам	Середня маса вмісту саше** Від 1,850 г до 2,150 г ($2,0 \pm 7,5 \%$)	pH Від 2,5 до 3,5	Однорідність дозованих одиниць** Має витримувати вимоги	Втрата в масі при висушуванні Не більше 1 %	Мікробіологічна чистота* Має відповідати вимогам	Кількісне визначення Німесулід Від 95,0 мг до 105,0 мг	Супровідні домішки					
									німесулід домішка С не більше 0,2 %	німесулід домішка D не більше 0,2 %	будь-якої неідентифікованої домішки не більше 0,2 %	сума домішок не більше 1,0 %		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	Відповідає	Відпов.	2,021	3,3	Витримує	0,79	Відпов.	99,9	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	-	Придат.
	Відповідає	-	-	3,3	-	0,62	-	103,3	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	3 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	3,4	-	0,80	-	99,4	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	6 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	3,3	-	0,60	-	95,8	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	9 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	2,7	-	0,60	-	97,4	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	12 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	3,3	-	0,67	-	99,2	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.в.	18 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	3,3	-	0,70	Відпов.	97,9	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.в.	24 міс	Придат.
2	Відповідає	Відпов.	2,003	3,3	Витримує	0,59	Відпов.	98,9	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	-	Придат.
	Відповідає	-	-	3,3	-	0,74	-	99,1	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	3 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	3,4	-	0,50	-	99,8	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.в.	6 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	3,2	-	0,42	-	97,0	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	9 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	2,6	-	0,60	-	97,4	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	12 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	3,2	-	0,69	-	98,1	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.в.	18 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	3,3	-	0,70	Відпов.	99,2	Н.м.в.	Н.м.в.	0,07	0,11	24 міс	Придат.
3	Відповідає	Відпов.	2,007	3,2	Витримує	0,44	Відпов.	100,4	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	-	Придат.
	Відповідає	-	-	3,3	-	0,29	-	100,6	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	3 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	3,3	-	0,50	-	103,6	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	6 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	3,3	-	0,30	-	102,2	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	9 міс	Придат.

Продовження таблиці Л.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	Відповідає	-	-	3,3	-	0,31	-	99,1	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	12 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	3,2	-	0,39	-	99,4	Н.м.в.	Н.м.в.	0,11	0,20	18 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	3,2	-	0,30	Відпов.	97,6	Н.м.в.	Н.м.в.	0,10	0,10	24 міс	Придат.
4	Відповідає	Відпов.	2,037	3,2	Витримує	0,40	Відпов.	96,7	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	-	Придат.
	Відповідає	-	-	3,3	-	0,32	-	100,1	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	3 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	3,2	-	0,30	-	99,2	Н.м.в.	Н.м.в.	0,07	0,1	6 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	3,2	-	0,26	-	96,7	Н.м.в.	Н.м.в.	0,09	0,1	9 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	3,2	-	0,20	-	98,3	Н.м.в.	Н.м.в.	0,08	0,2	12 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	3,2	-	0,40	-	97,3	Н.м.в.	Н.м.в.	0,10	0,10	18 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	3,3	-	0,26	Відпов.	95,6	Н.м.в.	Н.м.в.	0,10	0,20	24 міс	Придат.
Примітка. * – показники контролюються на початку та в кінці терміну придатності. ** – показники контролюються на початку терміну придатності; н.м.в. – нижче межі визначення; н.м.к.в. – нижче межі кількісного визначення.														

Висновок: препарат відповідає вимогам СП за перевіреними показниками.

Таблиця Л.4 – Дослідження стабільності препарату «Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г» при прискореному зберіганні: температура $(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$, відносна вологість $(75 \pm 5) \%$

Серія	Опис Гранульований порошок світло-жовтого кольору з запахом апельсину	Ідентифікація** Має відповідати вимогам	Середня маса вмісту саше** Від 1,850 г до 2,150 г (2,0 г \pm 7,5 %)	рН Від 2,5 до 3,5	Однорідність дозованих одиниць** Має витримувати вимоги	Втрата в масі при висушуванні Не більше 1 %	Мікробіологічна чистота* Має витримувати вимоги	Кількісне визначення Німесулід Від 95,0 мг до 105,0 мг	Супровідні домішки				Термін вивчення	Висновки по зберіганню
									німесулід домішка С не більше 0,2 %	німесулід домішка D не більше 0,2 %	будь-якої неідентифікованої домішки не більше 0,2 %	сума домішок не більше 1,0 %		
1	Відповідає	Відпов.	2,021	3,3	Витрим.	0,79	Відпов.	99,9	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	-	Придат.
	Відповідає	-	-	3,3	-	0,80	-	102,2	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	3 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	3,5	-	0,70	Відпов.	98,3	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	6 міс	Придат.
2	Відповідає	Відпов.	2,003	3,3	Витрим.	0,59	Відпов.	98,9	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	-	Придат.
	Відповідає	-	-	3,4	-	0,89	-	98,7	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	3 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	3,6	-	0,80	Відпов.	99,6	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	6 міс	Придат.
3	Відповідає	Відпов.	2,007	3,2	Витрим.	0,44	Відпов.	100,4	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	-	Придат.
	Відповідає	-	-	3,3	-	0,35	-	100,9	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	3 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	3,3	-	0,60	Відпов.	103,3	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	6 міс	Придат.
4	Відповідає	Відпов.	2,037	3,2	Витрим.	0,40	Відпов.	96,7	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	-	Придат.
	Відповідає	-	-	3,3	-	0,37	-	99,0	Н.м.в.	Н.м.в.	Н.м.к.в.	Н.м.к.в.	3 міс	Придат.
	Відповідає	-	-	3,3	-	0,40	Відпов.	98,6	Н.м.в.	Н.м.в.	0,07	0,1	6 міс	Придат.

Примітка. * – показники контролюються на початку та в кінці терміну придатності; ** – показники контролюються на початку терміну придатності; н.м.в. – нижче межі визначення; н.м.к.в. – нижче межі кількісного визначення.

Висновок: препарат відповідає вимогам СП за перевіреними показниками.

ДОДАТОК М.1



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** проведені маркетингові дослідження пролонгованих препаратів дозволили охарактеризувати структуру асортименту ринку України за фармакотерапевтичними групами, країнами виробниками та лікарськими формами. У результаті проведених досліджень був визначений сучасний асортимент НПЗЗ пролонгованої дії. Технології створення препаратів з пролонгованим вивільненням є одним із засобів, що сприяє підвищенню ефективності та безпечності фармакотерапії. Пролонгація збільшує тривалість дії препаратів із застосуванням менших доз, покращує дотримання терапії пацієнтом. Тому розробка препаратів пролонгованої дії з використанням відомих діючих речовин та розширення асортименту вітчизняного фармацевтичного ринку на сьогодні є актуальними завданнями.
2. **Установа, автори:** АТ «Фармак» вул. Кирилівська, 63, м. Київ, 04080, аспірант АТ «Фармак» К. В. Тарапон, к.фарм.н, доц.АТ «Фармак» О. В. Тригубчак
3. **Джерело інформації:** Дослідження лікарських препаратів пролонгованої дії на фармацевтичному ринку України. / К. В. Тарапон, О. В. Тригубчак /Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2021. – Т. 7, № 3, ст.1-10. УДК 615.453.6:615.31: 614.272
4. **Де впроваджено:** в освітній процес кафедри фармацевтичних дисциплін Ужгородського національного університету
5. **Форма впровадження:** освітній процес
6. **Термін впровадження:** 2023-2024 р.
7. **Ефективність впровадження:** Пролонгація збільшує тривалість дії препаратів із застосуванням менших доз, покращує дотримання терапії пацієнтом. Тому розробка препаратів пролонгованої дії з використанням відомих діючих речовин та розширення асортименту вітчизняного фармацевтичного ринку на сьогодні є актуальними завданнями.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
фармацевтичних дисциплін
Ужгородського національного університету
к.фарм.н., доцент

 Олег ДЕВІНЯК

ДОДАТОК М.2



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Метою роботи було встановлення оптимальних умов визначення профілів розчинення Німесулід, гранул для оральної суспензії (що містять 100 мг діючої речовини німесулід), та дослідження впливу змінних складу допоміжних речовин на вивільнення АФІ.
- 2. Установа, автори:** АТ «Фармак» вул. Кирилівська, 63, м. Київ, 04080, аспірант АТ «Фармак» К. В. Тарапон, д.фарм.н, доц.АТ «Фармак» О. В. Тригубчак
- 3. Джерело інформації:** ВПЛИВ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ПРОФІЛІ РОЗЧИНЕННЯ ГРАНУЛ ДЛЯ ОРальної СУСПЕНЗІЇ З НІМЕСУЛІДОМ. / К. В. Тарапон, О. В. Тригубчак /ISSN 0367-3057, Фармацевтичний журнал, 2022, Т. 77, № 3, ст 61-70. УДК 615.2:615.453.3 DOI: 10.32352/0367-3057.3.22.07
- 4. Де впроваджено:** в освітній процес кафедри фармацевтичних дисциплін Ужгородського національного університету
- 5. Форма впровадження:** освітній процес
- 6. Термін впровадження:** 2023-2024 р.
- 7. Ефективність впровадження:** У цій роботі як модельну речовину обрано німесулід, щоє малорозчинною речовиною II класу БСК, коли біодоступність обмежується тільки розчиненням [11–13]. Німесулід є одним із найзастосовуваніших на практиці нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЗ), що використовують для купування болю, запалення, лихоманки, у разі терапії хронічного больового синдрому та захворювань опорнорухового апарату. Метою роботи було встановлення оптимальних умов визначення профілів розчинення Німесулід, гранул для оральної суспензії (що містять 100 мг діючої речовини німесулід), та дослідження впливу змінних складу допоміжних речовин на вивільнення АФІ.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
фармацевтичних дисциплін
Ужгородського національного університету
к.фарм.н., доцент

 Олег ДЕВІНЯК

ДОДАТОК М.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи та інновацій
 Національного медичного університету
 імені О. О. Богомольця,
 д.мед.н., проф. С. В. Земсков

« 20 » р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології та дослідження твердих лікарських форм на основі німесулідю

2. Установа, її адреса, виконавці: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків, 46001, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1.; асп. К.В. Тарапон.

3. Джерела інформації:

1. Тарапон К.В., Тригубчак О.В. Дослідження фармацевтичних факторів на профілі розчинення гранул для оральної суспензії з німесулідом. Фармацевтичний журнал. 2022;77(3):61-70

2. Тарапон К.В., Тригубчак О.В. Розробка та валідація методики визначення супровідних домішок у гранулах для оральної суспензії з німесулідом. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022;3(40):259-65

3. Тарапон К.В., Тригубчак О.В. Дослідження лікарських препаратів пролонгованої дії на фармацевтичному ринку України. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2021;7(3):64-72

4. Tarapon K.V., Tryhubchak O.V. Development of extended-release formulation based on the quality by design approach. Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research. 2022;79(2):231-44

4. Впроваджено: в освітній процес кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, у лекційний курс при вивченні тем «Технологія таблетованих лікарських препаратів», «Технологія гранул».

5. Термін впровадження: 2022- 2023 н. р.

Затверджено на засіданні кафедри, протокол №1 від «12» січня 2023 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі аптечної та промислової технології ліків		

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кафедри аптечної та промислової технології ліків, д.фарм.н., проф.



Ж. М. Полова

ДОДАТОК М.4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Розробка складу, технології та дослідження гранул для оральної суспензії з німесулідом.

2. Установа-розробник: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків, 46000, м.Тернопіль, вул. Руська, 36; аспірантка Таранон К.В., д.фарм.н., проф. Трошовий Т.А..

Джерела інформації:

1. Таранон К. В., Тригубчак О. В. Вплив фармацевтичних факторів на профілі розчинення гранул для оральної суспензії з німесулідом. Фармацевтичний журнал. 2022. Т. №3. С.63-70.
2. Таранон К. В., Тригубчак О. В. Дослідження лікарських препаратів пролонгованої дії на фармацевтичному ринку України. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2021. № 3. С.1-9.
3. Таранон К. В., Тригубчак О. В. Розробка та валідація методики визначення супровідних домішок у гранулах для оральної суспензії з німесулідом. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. №3. С.259-265.
4. Kateryna Tararon, Oksana Tryhubchak Development of extended-release formulation based on the quality by design approach. Polish Pharmaceutical Society. 2022. №2. P.231-244.

Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра фармації.

3. **Результати застосування** пропозиції за період з вересень-жовтень 2022 р. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри фармації на практичних заняттях.
4. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо тем «Тверді лікарські засоби».
5. **Зауваження, пропозицій:** не вносилися.
6. **Затверджено** на засіданні кафедри 02. 02. 2023 р. (протокол № 11).

Відповідальна за впровадження:

завідувач кафедри фармації,
 д. фарм. н., проф.

Олена КРИВОВ'ЯЗ

ДОДАТОК М.5

ЗАТВЕРДЖУЮ



Проректор з наукової роботи
Запорізького державного медичного
університету
проф. Гуманський В.О.

« 07 » 03 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка та валідація методики визначення супровідних домішок у гранулах для оральної суспензії з німесулідом.
2. **Установа-розробник, адреса, ПІБ авторів:** АТ «Фармак», м. Київ, Україна
Тарапон К. В., Тригубчак О. В.
3. **Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані):**
Розробка та валідація методики визначення супровідних домішок у гранулах для оральної суспензії з німесулідом/ К. В. Тарапон, О. В. Тригубчак//Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 3(40). С. 259–265
4. **Впроваджено:** кафедра фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** 01.11.2022 – 30.01.2023.
6. **Ефективність впровадження:** методика, подана до впровадження, використана при формуванні інформаційного забезпечення науково-педагогічного процесу кафедри.
7. **Пропозиції та зауваження:** немає

Завідувач кафедри фармацевтичної,
органічної та біоорганічної хімії
Запорізького державного медичного університету
д.фарм.н., професор

 Л.І. Кучеренко

ДОДАТОК М.6

ЗАТВЕРДЖУЮ




Проректор з наукової роботи
Запорізького державного медичного
університету
проф. Гуманський В.О.

« 03 » _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Вплив фармацевтичних факторів на профілі розчинення гранул для оральної суспензії з німесулідом.
2. **Установа-розробник, адреса, ПІБ авторів:** АТ «Фармак», м. Київ, Україна
Тарапон К. В., Тригубчак О. В.
3. **Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані):**
Вплив фармацевтичних факторів на профілі розчинення гранул для оральної суспензії з німесулідом/ К. В. Тарапон, О. В. Тригубчак//Фармацевтичний журнал, 2022, Т. 77, № 3. С. 61–70.
4. **Впроваджено:** кафедра фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** 01.12.2022 – 03.03. 2023р.
6. **Ефективність впровадження:** методика, подана до впровадження, використана при формуванні інформаційного забезпечення науково-педагогічного процесу кафедри.
7. **Пропозиції та зауваження:** немає

Завідувач кафедри фармацевтичної,
органічної та біоорганічної хімії
Запорізького державного медичного університету
д.фарм.н., професор

 Л.І. Кучеренко

ДОДАТОК М.7

ЗАТВЕРДЖУЮ



Проректорз наукової роботи
Запорізького державного медичного
університету
проф. Туманський В.О.

« 07 » / 03 / 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Development of extended-release formulation based on the quality by design approach.
2. **Установа-розробник, адреса, ПІБ авторів:** АТ «Фармак», м. Київ, Україна
Таракон К. В., Тригубчак О. В.
3. **Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані):**
Development of extended-release formulation based on the quality by design approach./ К. В. Таракон, О. В. Тригубчак//ActaPoloniaePharmaceutica – DrugResearch, Vol. 79 No. 2 pp. 231-244, 2022
4. **Впроваджено:** кафедра фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** 24.10.2022 – 06.02. 2023.
6. **Ефективність впровадження:** методика, подана до впровадження, використана при формуванні інформаційного забезпечення науково-педагогічного процесу кафедри.
7. **Пропозиції та зауваження:** немає

Завідувач кафедри фармацевтичної,
органічної та біоорганічної хімії
Запорізького державного медичного університету
д.фарм.н., професор

 Л.І. Кучеренко

ДОДАТОК М.8



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор з науково-педагогічної роботи
 Національного університету
 «Львівська політехніка»

Давидчак О.Р.
 01 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Дослідження асортименту лікарських засобів пролонгованої дії, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

м. Київ, вул. Кирилівська, 63, АТ «Фармак»
 аспірант Тарапон К.В.

3. Джерело інформації:

1. Тарапон К.В., Тригубчак О.В. Дослідження лікарських препаратів пролонгованої дії на фармацевтичному ринку України. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т.15, №3(40). с. 259-265. Social Pharmacy in Health Care. – 2021. – Vol. 7, No. 3.
2. Тарапон К.В., Тригубчак О.В. Вплив фармацевтичних факторів на профілі розчинення гранул для оральної суспензії з німесулідом. Фармацевтичний журнал, 2022, Т. 77, № 3.
4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у навчально-дослідницькій процесі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології при вивченні дисципліни «Менеджмент і маркетинг у фармації».

5. Термін впровадження: з 01.02.2023 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Проведено маркетингові дослідження пролонгованих препаратів, що дозволило охарактеризувати структуру асортименту ринку України за фармакотерапевтичними групами, країнами виробниками та лікарськими формами. У результаті проведених досліджень був визначений сучасний асортимент нестероїдних протизапальних лікарських засобів пролонгованої дії. Дані маркетингові дослідження пролонгованих препаратів застосовуються у навчально-дослідній роботі студентів та науковій роботі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, а також бути використані у інших галузях фармації.		

7. **Зауваження, пропозиції:** Унаслідок наявності великої кількості лікарських препаратів пролонгованої дії групи НПЗЗ іноземного виробництва доцільна розробка нового вітчизняного препарату зазначеної фармакотерапевтичної дії.

Завідувач кафедри технології
 біологічно активних сполук,
 фармації та біотехнології

В.І. Лубенець

ДОДАТОК М.9



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:**

Розробка та валідація методики визначення супровідних домішок у гранулах для оральної суспензії з німесулідом.

2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**

м. Київ, вул. Кирилівська, 63, АТ «Фармак»
аспірант Тарапон К.В.

3. **Джерело інформації:**

1. Тарапон К.В., Тригубчак О.В. Розробка та валідація методики визначення супровідних домішок у гранулах для оральної суспензії з німесулідом. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т.15, №3(40). с. 259-265.
2. Tarapon K., Tryhubchak O. Development of extended-release formulation based on the quality by design approach. Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research, Vol. 79 No. 2 pp. 231-244, 2022.

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у навчально-дослідницькій процес кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології при вивченні дисциплін «Промислова технологія фармацевтичних виробництв» та «Фармацевтична хімія».

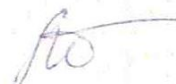
5. **Термін впровадження:** з 01.02.2023 р.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
<p>Розроблено аналітичну методику визначення супровідних домішок у препараті з німесулідом у формі гранул для оральної суспензії. Результати валідації показали, що методика придатна для здійснення аналізу.</p> <p>Встановлено нормування вмісту домішок для специфікації контролю готового продукту. Дана розробка аналітичних методик контролю якості лікарських засобів застосовується у навчально-дослідній роботі студентів та науковій роботі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, а також бути використані у інших галузях фармацевтичних виробництв.</p>		

7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по розробленню аналітичних методик для контролю якості лікарських засобів як одних із ключових етапів фармацевтичної розробки.

Завідувач кафедри технології
біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології

 В.І. Лубенець

ДОДАТОК М.10

ЗАТВЕРДЖУЮ



Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького,
доц. Солонинко І. І.

« 17 » 01 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: результати вивчення ринку України лікарських засобів з активним фармацевтичним інгредієнтом німесулід за лікарською формою та виробником, а також якісного складу оригінального та генеричних препаратів.

2. Установа-розробник, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; АТ «Фармак», м. Київ, Україна; Дар'я Дикун, Катерина Тарапон, Оксана Тригубчак.

3. Джерело інформації: Дикун Д., Тарапон К., Тригубчак О. Аналіз ринку лікарських засобів на основі німесуліду. Український науково-медичний молодіжний журнал, 2022. 134 (4), 71-79. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(134\).2022.71-79](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(134).2022.71-79).

4. Ким впроваджено: кафедра організації і економіки фармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

5. Дата початку впровадження: 02.02.2023 р., протокол № 6.

6. Ефективність впровадження: подані до впровадження результати наукового дослідження використані при формуванні інформаційного забезпечення освітньо-наукового процесу кафедри.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри організації і економіки фармації

проф. Громовик Б. П.