

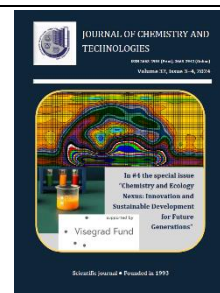


Journal of Chemistry and Technologies

pISSN 2663-2934 (Print), ISSN 2663-2942 (Online).

journal homepage: <http://chemistry.dnu.dp.ua>

editorial e-mail: chem.dnu@gmail.com



STUDY ON SELECTING THE OPTIMAL HUMECTANT IN THE DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND PRODUCTION TECHNOLOGY FOR THE ORIGINAL "NEURONUCLEOS" CAPSULE FORMULATION

Maxsym S. Almakaiev¹, Larysa M. Sidenko², Liudmyla H. Almakaieva³, Olesia I. Symkanych^{3*}

¹ National University of Pharmacy, Valentynivska St. 4, Kharkiv, Ukraine

² BIOLIK PHARMA LLC, Pomirky St. 70, Kharkiv, 61070, Ukraine

³ State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Pidhirna St. 46, Uzhhorod, 88000, Ukraine

Received 30 November 2024; accepted 12 December 2024; available online 25 January 2025

Abstract

The influence of the composition and concentration of binders and other excipients on the physicochemical and pharmaco-technological properties of encapsulation masses, capsule quality indicators, and the "Dissolution" test was studied. The introduction of uridine-5-monophosphate disodium salt and cytidine-5-monophosphate disodium salt into the humectant solution was proposed to improve the uniformity of their distribution. The use of a solution of uridine-5-monophosphate disodium salt and cytidine-5-monophosphate disodium salt in purified water as a humectant was found to be irrational, as the resulting granulate lacked sufficient strength, was easily destroyed, and underwent significant wear. It was demonstrated that using a 10% sorbitol solution with active pharmaceutical ingredients led to delamination of the encapsulation mass. The optimal humectant was identified as an aqueous solution containing active pharmaceutical ingredients and 5% sorbitol. This formulation produced an encapsulation mass that was technologically suitable, exhibited good volumetric characteristics and fluidity, and had a satisfactory fractional composition. This revision improves clarity and maintains a professional tone while correcting grammar and stylistic issues.

Keywords: humectant; composition; capsules; active pharmaceutical ingredients; excipients; quality indicators.

UDC 615.31:615.453.42+661.12

ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИБОРУ ОПТИМАЛЬНОГО ЗВОЛОЖУВАЧА ПРИ РОЗРОБЦІ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ОРИГІНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ «НЕЙРОНУКЛЕОС» У ФОРМІ КАПСУЛ

Максим С. Алмакаєв¹, Лариса М. Сіденко², Людмила Г. Алмакаєва³, Олеся І. Симканич³

¹ Національний фармацевтичний університет, Валентинівська, 4, м. Харків, Україна

² ТОВ "БІОЛІК ФАРМА", Помірки, 70, м. Харків, 61070, Україна

³ Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», вул. Підгірна, 46, Ужгород, 88000, Україна

Анотація

Вивчено вплив складу та концентрації зв'язуючих та інших допоміжних речовин на фізико-хімічні, фармако-технологічні властивості мас для капсулювання, показники якості капсул та тест «Розчинення». Запропоновано введення уридин-5-монофосфату динатрієвої солі, цитидин-5-монофосфату динатрієвої солі до складу розчину зволожувача з метою покращення рівномірності їх розподілу. Використання розчину динатрієвої солі уридин-5-монофосфату та цитидин-5-монофосфату динатрієвої солі в очищеній воді як зволожувача виявилось нераціональним, оскільки отриманий гранулят не мав достатньої міцності, легко руйнувався і стирався. Показано, що під час отримання препарату з використанням 10 %-го розчину сорбітолу та активних фармацевтичних інгредієнтів, маса для капсулювання схильна до розшарування. Встановлено, що оптимальним зволожувачем є водний розчин активних фармацевтичних інгредієнтів та сорбітолу в концентрації 5 %, оскільки маса для капсулювання технологічна, мала хороші об'ємні характеристики та хорошу текучість, задовільний фракційний склад.

Ключові слова: зволожувач; склад; капсули; активні фармацевтичні інгредієнти; допоміжні речовини; показники якості.

*Corresponding author: e-mail: olesia.symkanych@uzhnu.edu.ua

© 2024 Oles Honchar Dnipro National University;

doi: 10.15421/jchemtech.v32i4.316480

Вступ

Проблема полінейропатій (ПНП) згідно зі статистичними даними є досить актуальною у сучасній неврології [1–3]. Лікування ПНП – складний і тривалий багатокомпонентний процес, що включає комплексне поєднання медикаментозних і немедикаментозних методик [4–6]. Мета терапії даного захворювання – симптоматично усунути больовий синдром та патогенетично сприяти покращенню трофіки пошкодженого нервового волокна та відновити його втрачену функцію. Медикаментозно покращити трофіку нерва можливо, застосовуючи вітаміни групи В: тіамін, піридоксин, ціанкобаламін у комбінації з препаратами альфа-ліпоєвої кислоти [7–9]. Важливу роль у клітинному метаболізмі нервового волокна також грають піримідинові нуклеотиди, зокрема уридин і цитидин — низькомолекулярні структурні елементи. Механізм дії уридину та цитидину носить багатофакторний характер і сприяє регенерації периферичних нервів [10–12]. Оскільки нервові клітини не можуть синтезувати ці нуклеотиди, їх треба вводити ззовні, особливо за хронічної нейропатії [13].

Останнім часом увагу дослідників приділено вивченню ефективності комбінації нуклеотидів з вітамінами групи В, для яких характерний досить високий профіль безпеки і добрий регенераторний потенціал [14–16].

На сьогоднішній день у світовій номенклатурі препаратів у формі капсул відсутній лікарський засіб, що містить комбінацію активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) – уридин-5-монофосфат динатрієву сіль (УМФ), цитидин-5-монофосфат динатрієву сіль (ЦМФ), піридоксину гідрохлорид (ПГХ), ліпоєву кислоту та магнію лактат дигідрат [17]. В Україні комбіновані препарати з наведеним складом АФІ також не зареєстровані та не випускаються [18]. Фармакологічний скринінг дозволив обрати терапевтичні дози АФІ розробленого препарату на 1 капсулу: УМФ – 2.0 мг, ЦМФ – 5.0 мг, ПГХ – 50.0 мг, тіоктова кислота – 100.0 мг, магнію лактат дигідрат – 393.0 мг, що відповідає 40 мг магнію. За результатами досліджень було встановлено, що зазначений комбінований склад має більшу нейропатичну активність порівняно з препаратами, що містять одну або дві з діючих речовин – «Кельтиканом», «Магне-В₆» і «Тіоктацидом» [19; 20].

Отримані дані були обґрунтовані безумовної перспективності створення комбінованого лікарського засобу на основі солей піримідинових нуклеотидів, вітаміну В₆, тіоктової кислоти та магнію лактату дигідрату у вигляді лікарської форми для орального застосування – капсул. Використання капсул, що включають кілька компонентів, є своєрідним компромісом між високою ефективністю комбінованої терапії і складністю її практичної реалізації.

Під час фармацевтичної розробки (ФР) твердих лікарських форм (ЛФ) необхідно провести науковий пошук оптимального складу допоміжних речовин, визначити технологію виробництва (прямого змішування чи вологої грануляції), обрати склад зволожувача, що дозволить отримати лікарський препарат з високими характеристиками фармако-технологічних тестів, кінетики вивільнення активних субстанцій, з показниками якості, які відповідатимуть вимогам аналітичної нормативної документації і забезпечать стабільність нового ефективного комбінованого препарату для лікування полінейропатій на протязі всього терміну зберігання.

Мета даної роботи – теоретичне та експериментальне обґрунтування вибору зволожувача та його концентрації для отримання грануляту з оптимальними фармако-технологічними параметрами, та у подальшому – якісного препарату у формі капсул для лікування полінейропатій.

Експериментальна частина

Планування (методологія) досліджень

Загальний методологічний підхід до ФР, який прийнятий на сьогоднішній день у світі, стандартизований у керівництві ICH Q8 та гармонізованому з ним національному керівництві України СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 [21]. Основною концепцією його є «Quality-by-Design» (QbD). Підхід QbD був використаний нами в ході організації процесу ФР лікарського засобу (ЛЗ).

За результатами аналізу ринку, найбільш раціональною ЛФ для розробки вітчизняного препарату лікування полінейропатії на основі рекомендованих ЛЗ (УМФ динатрієвої солі, ЦМФ динатрієвої солі, вітаміну В₆, тіоктової кислоти та магнію лактату дигідрату) і з урахуванням їх фармако-технологічних та

біофармацевтичних властивостей були визначені капсули.

Згідно з концепцією «Quality-by-Design» планування експериментальних випробувань з ФР необхідно здійснювати з урахуванням оцінки можливих ризиків для якості. Результати даних досліджень представлені в нашій роботі [22].

Дизайн експерименту для обґрунтування вибору оптимального зволожувача був наступним:

1. Вивчити фізико-хімічні і технологічні властивості обраних АФІ.

2. Дослідити структурні та технологічні властивості модельної суміші, що містить усі АФІ.

3. На основі вивчення властивостей різних складів маси для капсулювання підібрати найбільш раціональну композицію допоміжних речовин для отримання капсул.

4. Провести дослідження фізико-хімічної сумісності АФІ один з одним та з допоміжними речовинами.

5. Визначити оптимальні концентрації допоміжних речовин та раціональну технологію отримання препарату.

6. Вивчити вплив різних складів зволожувача на гранулювання і характеристики капсульної маси.

7. Дослідити різні способи введення зволожуючого розчину в масу для капсулювання.

8. Вивчити кінетику вивільнення АФІ в умовах тесту «Розчинення» в препараті.

Матеріали та методи

Як об'єкти дослідження використовували діючі субстанції: урідін-5-монофосфат динатрієва сіль та цитидин-5-монофосфат динатрієва сіль виробництва фірми «Шанхай Оріфарм Ко. Лтд.», Китай, які відповідають вимогам DMF фірми-виробника, оскільки дані речовини не описані в зарубіжних фармакопєях, тіоктова кислота виробництва фірми Shanghai Modern Pharmaceutical Co., Ltd., Китай, піридоксину гідрохлорид виробництва фірми DSM Nutritional Product GmbH, Німеччина та магнію лактат виробництва фірми «Моїс Кантабра С.Л.», Іспанія, що відповідають вимогам Європейської фармакопєї 9.0 [23], складу зволожувачів, модельні суміші на їх основі та капсули.

Під час вибору оптимального зволожувача та розробки раціональної технології виготовлення капсул використовували допоміжні речовини, що відповідають

вимогам [23]: сорбітол (EVONIC Degussa GmbH, Німеччина); магнію стеарат («Calmags GmbH», Німеччина); кремнію діоксид колоїдний безводний («EVONIC Degussa GmbH», Німеччина).

У процесі досліджень вивчали такі показники якості: опис, середня маса вмісту та однорідність маси, однорідність дозованих одиниць, текучість, насипна густина, фракційний склад, розчинення, супутні домішки УМФ, ЦМФ, ПГХ, а також кількісний вміст УМФ, ЦМФ, ПГ, тіоктової кислоти та магнію лактату. Для ідентифікації та кількісного визначення УМФ, ЦМФ, ПГХ і тіоктової кислоти в капсулах, що розробляються, використовували метод рідинної хроматографії, згідно з ДФУ, 2.2.29 [24] і реакцію на магній для визначення магнію лактату. Кількісний вміст магнію лактату (у перерахунку на магній) визначали методом комплексонометричного титрування за методикою ДФУ, 2.5.11 [24]. Визначення показника «Однорідність дозованих одиниць» проводили відповідно до вимог ДФУ, 2.9.40, використовуючи розрахунково-ваговий метод [24]. Тест «Розчинення» у препараті проводили відповідно до вимог ДФУ, 2.9.3 [24], використовуючи прилад «Лопасна мішалка», методом рідинної хроматографії (ДФУ, 2.2.29) [24].

Фармако-технологічні властивості маси для капсулювання та готової лікарської форми вивчали згідно з методиками ДФУ [24]. Фракційний склад оцінювали шляхом ситового аналізу за методикою [24].

Для встановлення вивільнення активних речовин в умовах тесту «Розчинення» вивчали кінетику розчинення (профілі розчинення) комбінованого лікарського препарату у трьох середовищах: середовищі 0.1 М розчину хлоридної кислоти (рН 1.2), середовищі з рН 4.5 та буферному розчині з рН 6.8.

Результати та їх обговорення

Згідно з дизайном ФР, першим етапом наших досліджень було вивчення фізико-хімічних, фармако-технологічних показників та кристалографічних властивостей активних субстанцій. Ці дані представлені у нашій роботі [25]. Отримані результати показали, що субстанції діючих речовин препарату мають різні морфологічні властивості: різну форму і розмір кристалів. Дослідження фракційного складу субстанцій показало, що

всі субстанції є кристалічними (тіоктова кислота) або дрібнокристалічними (магнію лактат дигідрат, піридоксину гідрохлорид) порошками. Субстанції АФІ мають частинки як ізометричної форми (магнію лактат дигідрат, піридоксину гідрохлорид, цитидин-5-монофосфат динатрієва сіль), так і анізометричної форми (уридин-5-монофосфат динатрієва сіль, тіоктова кислота). Мають різні об'ємні характеристики, недостатньо добре сипляться. Тому під час розробки складу ЛФ та для забезпечення необхідних технологічних характеристик капсульної маси слід провести вибір технологічних прийомів приготування маси і використовувати допоміжні речовини (ДР), що покращать сипкість.

Крім того необхідно зазначити, що через досить велику терапевтичну концентрацію АФІ та велику насипну масу, суміш порошоків субстанцій діючих речовин, відважених у дозі

на одну капсулу, матиме досить великий об'єм.

Капсульована ЛФ, на відміну від інших, не потребує обов'язкового введення допоміжних речовин, якщо АФІ мають задовільні технологічні характеристики. У складі препарату не всі субстанції діючих речовин мають фармако-технологічні властивості, що забезпечують отримання якісної капсульної маси, але основний компонент її (магнію лактат дигідрат – більше 71 % від маси АФІ) має хороші технологічні якості і теоретично може обумовлювати властивості суміші АФІ. Тому необхідно було дослідити також структурні та технологічні властивості модельної суміші, що містить усі АФІ у терапевтичних концентраціях. Результати вивчення технологічних властивостей модельної суміші АФІ представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Результати дослідження технологічних властивостей модельної суміші АФІ

Table 1

Results of the study of the technological properties of the model mixture of API

Найменування технологічного показника	Одиниця вимірювання	Значення показника
Текучість	г/с	0.450
Насипна густина	г/см ³	0.630
Густина після усадки	г/см ³	0.763
Кут природного укусу	град	43-47

З даних табл. 1 видно, що модельна суміш АФІ, як і передбачалося, має недостатньо прийнятні об'ємні характеристики (текучість, кут укусу, насипна густина). Тому для забезпечення необхідних технологічних характеристик маси для капсулювання необхідно до складу капсульної маси ввести допоміжні речовини, що покращують рухливість маси, розподіл АФІ в масі для капсулювання, забезпечують оптимальний фракційний склад маси для капсулювання.

Допоміжні речовини, використані для розробки складу препарату, були обрані в результаті теоретичного скринінгу та експериментальних досліджень. Було вивчено ряд допоміжних речовин різної хімічної природи, які виконують певні функції. Магнію стеарат використаний як екципієнт-глідант, що забезпечує ковзкі властивості вмісту капсул (рівномірний витік грануляту та відсутність злипання його частинок). Для поліпшення сипучості капсульної маси, для поглинання вологи та зняття електростатичного заряду з частинок грануляту (вмісту капсул) використаний

кремнію діоксид безводний колоїдний. Крім того, ця речовина, не розчиняючись і не набухаючи у воді, утворює в середовищі в'язкі гелі, що забезпечують необхідну швидкість вивільнення діючих речовин з готової лікарської форми.

Необхідною частиною матеріалів реєстраційного досьє та відповідно до вимог ІСН Q 8 є оцінка фізико-хімічної сумісності АФІ одна з одною та з допоміжними речовинами у пропонованій лікарській формі. За даними проведених нами досліджень, які представлені в роботі [26], взаємодії між діючими речовинами та з допоміжними речовинами не виявлено.

Далі були проведені дослідження щодо вибору оптимальних концентрацій допоміжних речовин та раціональної технології отримання препарату. З цією метою напрацьовані зразки мас для капсулювання з різним вмістом стеарату магнію і кремнію діоксиду. Враховуючи, що пряме змішування створює найбільш шадний технологічний режим для активних субстанцій, а також те, що дозування АФІ

складає 95 % від загальної маси капсули, ми дослідження технологічних характеристик спробували одержати капсули методом сухого мас капсулювання представлені в таблиці 2. змішування компонентів. Результати

Таблиця 2

Технологічні властивості мас для капсулювання (АФІ+допоміжні речовини, сухе змішування)

Table 2

Technological properties of encapsulation masses (API + excipients, dry mixing)						
№ суміші	Склад допоміжних речовин	%	Найменування технологічного показника			
			Текучість, г/сек	Кут природного укосу, град.	Насипна густина, г/см ³	Густина після усадки, г/см ³
1	Кремнія діоксид колоїдний безводний	2.0	5	35-40	0.567	0.665
	Магнія стеарат	1.5				
2	Кремнія діоксид колоїдний безводний	1.5	8	25-30	0.567	0.665
	Магнія стеарат	1.0				
3	Кремнія діоксид колоїдний безводний	1.0	8	37-40	0.567	0.665
	Магнія стеарат	0.5				

Результати досліджень (табл. 2) показали, що отримані маси для капсулювання (суміші № 1-3) за показником «Текучість» мають більш прийнятні значення, ніж суміш АФІ (дані таблиці 1).

Введення в масу кремнію діоксиду безводного колоїдного в діапазоні концентрацій 1.0-1.5 % і магнію стеарату в концентраціях від 0.5 до 1.0 % (суміші № 2 та № 3) забезпечує рівномірний витік сухої суміші та відсутність злипання частинок. Однак насипна маса у капсульних масах, приготованих методом сухого змішування, залишається занадто великою і не відповідає середній ємності капсул розміру 00, які вибрані нами для заповнення [27].

Тому подальші дослідження були спрямовані на розробку технології з використанням методу вологого гранулювання. Перемішування зволожених порошків супроводжується деяким ущільненням маси внаслідок витіснення повітря, що дозволяє одержати тверді щільні гранули з меншою насипною масою.

Під час проведення вологої грануляції були досліджені зволожувачі різного складу і на підставі отриманих результатів як зв'язуюча речовина був обраний сорбітол. Необхідність його введення до складу зволожувача та оптимальну кількість визначали експериментально. Правильний вибір має дуже велике значення для отримання якісного продукту: якщо зі зволожуючим розчином ввести недостатню кількість зв'язуючих речовин, то гранули після сушіння будуть розсипатися, якщо надлишкове – маса буде в'язкою, липкою і погано гранульованою.

Був приготовлений ряд розчинів зволожувача, що містять воду очищену, сорбітол, а також розрахункові кількості уридин-5-монофосфат динатрієвої солі і цитидин-5-монофосфат динатрієвої солі. Враховуючи досить велику різницю у відсоткових кількостях діючих речовин, для рівномірного розподілу малих кількостей зазначених АФІ (УМФ – 0.36 % і ЦМФ – 0.91 %), їх доцільно вводити в капсульну масу в вигляді розчину. Склади зволожувачів наведено у таблиці 3.

Таблиця 3

Склади розчинів зволожувача

Table 3

Compositions of wetting solutions

№ розчину	Найменування компонентів зволожувача	Кількість на 1 капсулу, мг	Вміст в розчині
			%
1	Уридин-5-монофосфат динатрієва сіль	2.0	0.78
	Цитидин-5-монофосфат динатрієва сіль	5.0	2.00
	Вода очищена	-	97.22
2	Уридин-5-монофосфат динатрієва сіль	2.0	0.78
	Цитидин-5-монофосфат динатрієва сіль	5.0	2.00

3	Сорбітол	30.0	10.00
	Вода очищена	-	87.22
	Уридин-5-монофосфат динатрієва сіль	2.0	0.78
	Цитидин-5-монофосфат динатрієва сіль	5.0	2.00
	Сорбітол	15.00	5.00
	Вода очищена	-	92.22

Подальшим етапом було напрацювання характеристик. Результати наведені в зразків капсульних мас – серій, з таблиці 4. Гранулят одержували в установці використаням отриманих розчинів для грануляції у псевдозрідженому шарі. зволожувачів та дослідження їх технологічних

Таблиця 4

Вплив складу зволожувача на технологічні характеристики гранулятів та мас для капсулювання

Table 4

Influence of the composition of the wetting agent on the technological characteristics of granulates and encapsulation masses

Критерій приємності	Найменування показників, од. вим.					
	№ зразку/№ розчину зволожувача					
	5/1		6/2		7/3	
	гранулят	капсульна маса	гранулят	капсульна маса	гранулят	капсульна маса
Текучість, г/сек						
3.0 – 10.0	8	8	3	7	10	10
Насипна густина, г/см³						
0.5-0.6	0.589	0.594	0.576	0.585	0.601	0.605
Густина після усадки, г/см³						
0.55-0.67	0.643	-	0.622	-	0.660	-
0.55-0.65	-	0.659	-	0.638	-	0.668
Гранулометричний склад, %						
> 710 мкм, не більше 5 %	< 5	< 5	> 5	> 5	< 5	< 5
< 90 мкм, не більше 10 %	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Втрата в масі при висушуванні, %						
2±1	2.3	-	2.5	-	1.3	-

Вивченням зовнішнього вигляду та фармако-технологічними дослідженнями гранулятів і капсульних мас (табл. 4) було встановлено, що гранулят, приготований зі зволожувачем без сорбіту (№ 1), має хорошу сипкість і відповідний вимогам гранулометричний склад, але гранули не мають достатньої міцності, легко руйнуються і стираються, утворюючи дрібніші фракції, що ускладнює отримання якісної капсульної маси.

Гранулят, отриманий з розчином зволожувача № 2, являє собою вологу на вигляд суміш, що під час здавлювання рукою злипається в грудочки, які потім розсипаються за перемішування. На повітрі суміш поглинає вологу, втрачає сипкість, ущільнюється, гранули за розміром більші, що веде до небажаного зменшення насипної маси. Отримана з цього грануляту капсульна маса виявилася схильною до розшарування, що є небезпечним і неприпустимим процесом, який викликає майже повне виділення гранул

із суміші та порушення її дозування. Розшарування відбувається за рахунок різниці в розмірах частинок і значеннях питомої густини лікарських та допоміжних компонентів, що входять до її складу.

Гранулят, отриманий з розчином зволожувача № 3, має ряд переваг перед описаними вище гранулятами: більш округла форма гранул, краща сипкість, більш збалансований фракційний склад. Маса для капсулювання представленого складу технологічна, має хороші об'ємні характеристики та хорошу текучість, задовільний фракційний склад. Можна вважати цей зволожувач оптимальним.

Проведені дослідження дозволили визначити експериментальний склад капсул (таблиця 5).

Для підтвердження зробленого припущення з вибору зволожувача були напрацьовані зразки капсул з обраною концентрацією зволожувача з використаням гранулювання методом псевдозрідженого

шару та вивчено технологічні характеристики маси для капсулювання, фармако-технологічні показники капсул та результати тесту «Розчинення». Для вивчення кінетики розчинення комбінованого лікарського засобу у вигляді капсул згідно з попередньо проведеними дослідженнями, п'ять АФІ (УМФ, ЦМФ, ПГХ, тіоктова кислота і магнію лактат дигідрат), що входять до складу капсул, були розділені на три групи речовин, які відрізняються розчинністю. Для 1-ої групи АФІ (УМФ, ЦМФ, ПГХ), згідно з біофармацевтичною класифікацією лікарських засобів (БСК), як для легкорозчинних речовин, було показано, що в розчин переходить більше 90 % АФІ протягом 45 хвилин у всіх трьох середовищах. Для другої групи АФІ (магнію лактат дигідрат) було показано, що в розчин переходить понад 90 % АФІ протягом 45 хв у всіх трьох середовищах. До третьої групи АФІ відноситься тіоктова кислота, яка є найменш розчинним компонентом капсул. Тому тест «Розчинення» рекомендовано проводити по тіоктовій кислоті, використовуючи апарат «Лопастна мішалка» з наступним нормуванням: через 45 хв у розчин має перейти не менше 75 % (Q) тіоктової кислоти від заявленої кількості. Результати проведених досліджень представлені у табл.5.

Таблиця 5

Склад та результати дослідження отриманих капсул (n=5)

Table 5

Composition and results of the study of the obtained capsules (n = 5)

Склад на 1 капсулу		Найменування технологічного параметра та/або показника	Значення
Найменування компонента	%		
Технологічні властивості маси для капсулювання			
Уридин-5-монофосфат динатрієва сіль	0.35	Насипна густина, г/см ³	0.605±0.01
Цитидин-5-монофосфат динатрієва сіль	0.87	Густина після усадки, г/см ³	0.668±0.01
Пірідоксина гідроклорид	8.65		
Тіоктова кислота	17.30	Текучість, г/с	10.0±0.05
Магнія лактат дигідрат	67.99	Кут природного укусу, град.	25-30
Сорбітол	2.68		
Кремнія діоксид колоїдний безводний	1.30	Коефіцієнт Гауснера	1.1
Магнія стеарат	0.86		
		Індекс Карра, %	9.4
Фармако-технологічні показники			
Опис (Тверді желатинові капсули №00 з білим корпусом та білою кришечкою. Вміст капсул – дрібний гранульований порошок світло-жовтого кольору.)		Відповідає	
Супутні домішки (цитидин - ≤ 0.3 %; уридин - ≤ 0.3 %; домішки пірідоксина: домішка А - ≤ 0.3 %, домішка В (дезоксипірідоксин) - ≤ 0.3 %)		Цитидин - 0.04%; Уридин - 0.06 %; домішка А - 0.01 %; домішка В - не виявлено	
Середня маса вмісту та однорідність маси, g (від 0.5202 г до 0.6358 г)		0.5752	
Однорідність дозованих одиниць, % (приймальне число L1 ≤ 15)		AV (УМФ) = 10.6; AV (ЦМФ) = 11.0; AV (ПГХ) = 7.9	
Кількісне визначення у перерахунку на середню масу 1 капсули			
УМФ (від 0.0019 г до 0.0022 г)		0.0021	
ЦМФ (від 0.0048 г до 0.0055 г)		0.0052	
ПГХ (від 0.0480 г до 0.0550 г)		0.0497	
Тіоктова кислота (від 0.0925 г до 0.1075 г)		0.1000	
Магнія лактат (від 0.0383 г до 0.0417 г)		0.0410	
Результати тесту «Розчинення» по тіоктовій кислоті			
Час, хв	pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8
15	37.8 %	34.5 %	54.1 %
30	63.9 %	59.6 %	71.5 %
45	84.2 %	81.6 %	85.5 %

У результаті досліджень (табл. 6) було встановлено, що зразки за технологічними властивостями та показниками якості відповідали проекту аналітичної нормативної документації. Обраний склад і технологія забезпечують також відповідність зразків необхідним нормам щодо вивільнення активних речовин в умовах тесту «Розчинення». У розчин переходить понад 80 % АФІ протягом 45 хв у всіх трьох середовищах розчинення (за pH 1.2; 4.5; 6.8). Обраний склад допоміжних речовин, склад

зволожувача, їх концентрації не впливають на біодоступність препарату та його дію.

В процесі приготування зразків досліджували режими отримання зволожувача та грануляту. Було визначено параметри технологічного процесу: порядок та спосіб введення активних інгредієнтів та допоміжних речовин у капсульну масу, кількість зволожувача, розмір сит для просіювання вихідних інгредієнтів та грануляту, тривалість перемішування, час сушіння грануляту, тобто визначено оптимальні умови гранулювання для отримання продукту з необхідними технологічними властивостями та фракційним складом.

Результати та їх обговорення

Проведений огляд літературних джерел з питань фармацевтичної розробки препаратів у формі твердих лікарських форм показав, що останнім часом з'являється багато публікацій як вітчизняних так і іноземних науковців. Більшість переглянутих робіт, до яких можна віднести [28; 29] присвячені дослідженням саме для конкретних лікарських засобів. Проведення досліджень з вибору оптимального зволожувача для отримання якісних капсул, що містять запропоновану комбінацію уридин-5-монофосфат динатрієвої солі, цитидин-5-монофосфат динатрієвої солі, піридоксину гідрохлориду, тіоктової кислоти та магнію лактат дигідрат в літературі не описано та проводилися нами вперше. З наведених даних (табл. 6) обраний розчин зволожувача, що містить сорбітол 5 % та діючі субстанції УМФ та ЦМФ є найбільш раціональним.

Було розроблено технологію приготування розчину зволожувача: у ємність завантажували розраховану кількість води очищеної за температури (20 ± 5) °С. У цю ж ємність додавали відважені уридин-5-монофосфат динатрієву сіль і цитидин-5-монофосфат динатрієву сіль, перемішували до розчинення протягом 5 ± 2 хв. Потім завантажували сорбітол і перемішували до розчинення протягом 10 ± 5 хв.

Проводили контроль ваги розчину, температури та тривалості перемішування та повноти розчинення (візуально, за відсутністю видимих частинок у розчині).

Розчин зволожувача фільтрували через сито з розміром комірки 200 мкм і передавали

у резервуар для гранулюючої рідини апарата для гранулювання.

Проведені дослідження з швидкості подачі повітря та розчину зволожувача в грануляційну колону в різних температурних режимах.

Відзначено, що збільшення швидкості подачі розчину зволожувача і температури вхідного повітря приводить до отримання крупного грануляту, який може мати хороші технологічні характеристики, але слід врахувати, що дрібніші гранули за розміром більше відповідають частинкам кислоти тіоктової, яку вводили в капсульну масу на другому етапі приготування, отримані гранули більш міцні, менше схильні до стирання, мають кращу сипкість. Обрано режим грануляції: швидкість подачі розчину зволожувача – не більше 15 г/хв; температура вхідного повітря – не вище 60 °С; тривалість процесу грануляції не більше 55 хв; тривалість сушіння грануляту не більше 90 °С; температура продукту не більше 41 ± 1 °С.

Отриманий гранулят просіювали через сито з розміром комірок 800 мкм. Агломерати, що залишилися, і великі кристали протирали через це ж сито.

Таким чином, в результаті проведених досліджень обраний оптимальний склад допоміжних речовин та склад зволожувача і його кількість, необхідного для одержання маси, яка придатна для вологого гранулювання, метод отримання грануляту та отримання якісних капсул. Це свідчить про досягнення мети розробки та можливість промислового випуску нового оригінального лікарського засобу для лікування неврологічних патологій.

Висновки

1. Проведено дослідження впливу складу зволожувача на фармако-технологічні властивості грануляту та показники якості комбінованого препарату у формі капсул.

2. Обґрунтовано введення УМФ, ЦМФ до складу розчину зволожувача для покращення рівномірності їх розподілу, що особливо важливо за наявності значної різниці у відносних кількостях АФІ у складі.

3. Встановлено, що використання в якості зволожувача розчину УМФ і ЦМФ у воді очищеній є нераціональним, оскільки отриманий гранулят не має достатньої міцності, легко руйнується і стирається.

4. Обґрунтовано склад та раціональну технологію отримання маси для капсулювання з використанням методу вологої грануляції. На підставі фармако-технологічних досліджень гранульованих сумішей та готових капсул на їх основі як зволожувач був обраний розчин, що містить сорбітол 5 %, УМФ та ЦМФ.

5. Тест «Розчинення» рекомендовано проводити за тіктовою кислотою як менш розчинною субстанцією в капсульній лікарській формі з наступним нормуванням: через 45 хв у розчин має перейти не менше 75 % (Q) тіктової кислоти від заявленої кількості, що є підтвердженням необхідних норм з вивільнення.

References

- [1] Alkandari, M., Hollywood, A. (2023). People's experiences living with peripheral neuropathy: a qualitative study. *Front. Pain Res.*, (4), 1162405. <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1162405>
- [2] Coraci, D., Romano, M., Ragazzo, L., Restivo, D. A., Cipriani, M., Gottardello, F., Pizzolato, M., Maccarone, M.C., Masiero, S. (2023). Rehabilitation of Peripheral Neuropathies: From Lexical Analysis of the Literature to Identification of Clinical Protocols. *J. Clin. Med.*, (12), 5879. <https://doi.org/10.3390/jcm12185879>
- [3] Hanewinkel, R., Oijen, M., Ikram, M. A., Doorn, P. A. (2016). The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol.*, (31), 5–20. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0094-6>
- [4] Peltier, A. C. (2022). *Treatment of diabetic polyneuropathy*. In M. Tavakoli (Ed.). Amsterdam, Netherlands: Elsevier.
- [5] Yang, K., Wang, Y., Chen, Y.-Li. Y., Xing, N., Lin, H., Lin H.B., Zhou, P., Yu, X. P. (2022). Progress in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Biomedicine Pharmacotherapy*, (148), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112717>
- [6] Ziegler, D., Papanas, N., Schnell, O., Nguyen, B. D. T., Nguyen, K. T., Kulkantrakorn, K., Deerochanawong, C. (2021). Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *J. Diabetes. Investig.*, 12(4), 464–475. <https://doi.org/10.1111/jdi.13401>
- [7] Ziegler, D., Tesfaye, S., Spallone, V., Gurieva, I., Kaabi, J.A., Mankovsky, B., Martinka, E., Radulian, G., Nguyen, K.T., Stirban, A.O., Tankova, T., Varkonyi, T., Freeman, R., Kempler, P., Boulton, A. (2022). Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Research and Clinical Practice*, (186), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109063>
- [8] Rotaru, A., Târtea, G. C., Iancău, M. (2020). The Neuroprotective Role of Alpha Thioctic Acid and Vitamin B Complex in Diabetic Neuropathy - an Experimental Study. *Current Health Sciences Journal*, 46(2), 150–155. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.46.02.08>
- [9] Boghdadi, M. A., Afify, H. E., N. Sabri, K. Makboul, M. (2017). Elmazar Boghdadi. Comparative Study of Vitamin B Complex Combined with Alpha Lipoic Acid versus Vitamin B Complex in Treatment of Diabetic Polyneuropathy in Type 2 Diabetic Patients. *Clin. Exp. Pharmacol.*, 7(4), 1–7. <https://doi.org/10.4172/2161-1459.1000241>
- [10] Manhães, M., Cesar, M., Justo, R., Geller, M., Suchmacher, M., Cisne, R., Manhães, M., Cesar, M., Justo, R., Geller, M. (2017). *The Role of Nucleotides in Glial Cells during Peripheral Nerve Trauma and Compressive Disorders*. London, UK: IntechOpen.
- [11] Skrypko, L., Gryb, V., Skrypko, V. (2016). Efficiency of pyrimidine nucleotides in the complex treatment of patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic polyneuropathy. *The Pharma Innovation Journal*, 5(9), 68–71.
- [12] Seck, L. B., Basse, A., Cissé, El. H., Diedhiou, D., Touré, K., Ndiaye, M., Diop, S. N., Ndiaye, M. (2015). Efficacy and tolerance of combination of Cytidine 5 ' monophosphate (CMP) and Uridine-5 ' Triphosphate Trisodium (UTP) in patients with diabetic neuropathy: results of a study conducted in Dakar-Senegal. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 5(8), 284–287.
- [13] Chistik, T.V. (2017). [The role of pyrimidine nucleotides in the therapy of peripheral neuropathies of different etiology (literature review)]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal - International Neurological Journal*, 8(94), 79–84 (in Ukrainian).
- [14] Goldberg, H., Mibielli, M.A., Nunes, C.P., Goldberg, S.W., Buchman, L., Mezitis, S.G., Rzetelna, H., Oliveira, L., Geller, M., Wajnsztajn, F. (2017). A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias. *Journal of Pain Research*, (10), 397–404. <https://doi.org/10.2147/JPR.S123045>
- [15] Fister, N. I., Oros, M. M. (2020). [The use of nucleotides in diseases of the peripheral nervous system]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal - International Neurological Journal*, 16(8), 33–36 (in Ukrainian) <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.8.2020.221958>
- [16] Pankiv, V. I. (2021). Treatment of neurological complications in patients with type 2 diabetes mellitus at the stage of rehabilitation after COVID-19. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal - International Journal of Endocrinology*, 17(6), 491–495 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.6.2021.243214>
- [17] Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations | Orange Book <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>
- [18] State Register of Medicinal Products of Ukraine <http://www.drlez.kiev.ua/>.
- [19] Makarchuk, H. R., Martyniuk, L. P. (2018). Features of the influence of keltican and polarizing light on signs of neuropathic pain in combination therapy of diabetic polyneuropathy. *Praktychna medytsyna - Practical medicine*, 8(2), 111–116 (in Ukrainian). doi: 10.22141/2224-1507.8.2.2018.137193
- [20] Rotaru, A., Albu, C. V., Tudorasu, D. R., Catalin, B., Gheonea, M., Udristoiu, I., Iancău, M. (2019) Thioctic Acid and Vitamin B Complex Improves Clinical Signs in Diabetic Peripheral Neuropathy. *REV.CHIM.*, 70(10), 3614–3617.
- [21] Lyapunov, M., Bezugla, O., Podpruzhnikov, Y. (2012). [ST-N MOZU 42-3.0:2011. Medicinal products.

- Pharmaceutical development (ICH Q8). Standardization of pharmaceutical products*. Ministry of Health of Ukraine: MORION (in Ukrainian).
- [22] Almakaiev, M. S., Bashura, O. G., Sidenko, L. M. (2021). The risk assessment of the combined medicine in the capsule dosage form at the pharmaceutical development stage. *Visnyk Farmatsii – Journal of Pharmacy*, (102), 75–84 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.24959/nphj.21.54>
- [23] European Pharmacopoeia. (2018). *European Pharmacopoeia* (9th ed.). Strasbourg, France: European Department for the Quality of Medicines.
- [24] State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 volumes. (2015). *State Enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicinal Products"*. Kharkiv, Ukraine: State Enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Centre for Quality of Medicines"(in Ukrainian).
- [25] Almakaiev, M.S. (2015). Study of technological properties of active pharmaceutical ingredients for developing the combined medicine for neurofathy complex treatment. *Jornal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(3), 1231–1235.
- [26] Almakaiev, M. S., Sidenko, L. N. (2021). Study of the physicochemical compatibility of active substances and excipients at the pharmaceutical development phase of the original drug in the form of capsules "Neuronucleos". *PharmacologyOnLine*, (3), 383–397.
- [27] Almakaiev, M. S., Begunova, N. V. (2017). [Election of parameters of the technological process of obtaining capsules of a multicomponent drug with neurotropic action]. *Farmacom – Pharmacom*. (4), 23–28 (in Ukrainian).
- [28] Kafedjiiski, K. (2022). Formulation and in vitro evaluation of inosine acedoben dimepranol tablets. *Pharmacia*, 69(2), 319 – 325. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e81442>
- [29] Ponomarenko, T. O., Dmytrievsky, D. I., Kryklyva, I. O., Hrytsenko V. I. (2023). [Substantiation of the composition and technology for obtaining combined sustained-release tablets for the treatment of hypertension]. *Visnyk Farmatsii – Journal of Pharmacy*, 1(105), 14–18 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.24959/nphj.23.101>