

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

АСЛАНЯН МІЛЕНА АРМЕНІВНА

УДК 615.014.2:615.07:615.453.6:615.244:615

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ПОРУШЕНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
БОБРИЦЬКА ЛАРИСА ОЛЕКСАНДРІВНА,
Національний фармацевтичний університет,
професор кафедри заводської технології ліків.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
КАЗАРІНОВ МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ,
ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і
медичної продукції», в.о. завідувача лабораторії технології
готових лікарських засобів, м. Харків;

доктор фармацевтичних наук, професор
КРАСНОПОЛЬСЬКИЙ ЮРІЙ МИХАЙЛОВИЧ,
НТУ «Харківський політехнічний інститут», професор
кафедри біотехнології, біофізики і аналітичної хімії.

Захист дисертації відбудеться «___» _____ 2018 р. о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «___» _____ 2018 р.

В.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради
доктор фармацевтичних наук, професор

Л. І. Шульга

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Лікування захворювань гепатобіліарної системи (ГБС) з інфекційним генезом триває століттями і є однією з актуальних проблем сучасної медицини і фармації.

Захворювання печінки і жовчовивідних шляхів належать до досить розповсюджені патології внутрішніх органів і виявляються у 10-20 % населення розвинених країн.

На сьогодні комбіновані лікарські препарати посідають провідне місце в номенклатурі фармакотерапевтичних засобів, зокрема призначених для лікування захворювань ГБС, що вимагає комплексного лікування.

Вирішенням проблеми фармакотерапії захворювань ГБС займалися видатні вітчизняні вчені, а саме проф. В.П. Георгієвський, проф. В.І. Литвиненко, проф. В.М. Спиридонов, проф. С.М. Дроговоз, проф. Я.І. Хаджай та ін.

Вибір комбінації із фламину і лавандової олії дозволяє розширити спектр дії лікарського препарату і ефективно впливати на лікування порушень ГБС.

Сучасні фітопрепарати широко використовуються при комплексному лікуванні різних захворювань. Вони відрізняються високою ефективністю, низькою токсичністю і можливістю тривалого вживання без ризику побічних явищ.

Важливий напрямок для розширення асортименту вітчизняних лікарських засобів – це створення нових оригінальних комбінованих препаратів на основі рослинних субстанцій, зокрема фламину та лавандової олії, що мають високу ефективність, безпечність, якість і, головне, доступність для широких верств населення, що дозволить комплексно впливати на лікування захворювань ГБС та прискорювати процес одужання, що є актуальним завданням сучасної медицини і фармації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Робота є продовженням досліджень, що проводяться співробітниками кафедри заводської технології ліків НФаУ в напрямку розробки нових комбінованих лікарських засобів на основі рослинної сировини. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945), тема дисертації затверджена Вченою радою НФаУ (протокол № 8 від 11.04.2017 р.).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є розробка складу і технології комбінованого лікарського препарату у формі таблеток «Лавафлам» для комплексної фармакотерапії захворювань печінки і жовчовивідних шляхів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

– проаналізувати та узагальнити сучасні літературні дані щодо факторів виникнення захворювань ГБС, клінічної картини захворювання, основних напрямків лікування;

– провести маркетингові дослідження ринку препаратів, які застосовуються для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів;

– довести перспективність створення комбінованих препаратів для лікування порушень ГБС, зокрема на основі рослинних компонентів;

– обґрунтувати комбінацію діючих речовин фармацевтичної розробки;

- провести комплекс мікробіологічних, фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень субстанцій фламину та лавандової олії з метою вибору та обґрунтування оптимального складу лікарського препарату;

- розробити склад і технологію таблеток «Лавафлам» і вивчити вплив допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості препарату;

- розробити специфічні методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин;

- провести валідаційні дослідження для розробленого лікарського препарату;

- вивчити стабільність, обґрунтувати умови зберігання і термін придатності;

- розробити проекти нормативних документів на запропонований лікарський препарат «Лавафлам»;

- узагальнити результати доклінічних досліджень таблеток «Лавафлам».

Об'єкти дослідження. Об'єктами дослідження є лікарські субстанції рослинного походження (фламину, лавандової олії), маса для таблетування та таблетки «Лавафлам».

Предмет дослідження. Розробка складу і технології комбінованого рослинного лікарського препарату у формі таблеток для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених завдань у роботі були використані органолептичні (опис), фармакотехнологічні (плинність, вологовміст, кут природного укосу, насипна густина, однорідність маси, пресованість, стиранисть, стійкість до роздавлювання, розпадання), фізико-хімічні (абсорбційна спектрофотометрія в УФ - та видимій ділянках, потенціометричне визначення рН, газова хроматографія (ГХ), тонкошарова хроматографія (ТШХ) та ін.), мікробіологічні (серійне розведення), біологічні (фармакологічні, біохімічні, фізіологічні, гістоморфологічні) методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше обґрунтовано доцільність створення оригінального лікарського препарату у формі таблеток «Лавафлам», до складу якого входить комбінація рослинних субстанцій: фламину (0,05 г) і лавандової олії (0,02 г) для комплексної терапії захворювань ГБС.

Установлено антимікробну активність субстанції фламину за рахунок відомих біофлавоноїдів (саліпурпозид, ізосаліпурпозид, кемпферол, лютеолін, нарингенін, апігенін) відносно аеробних бактерій та грибів: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC 6633, *C. albicans* ATCC 885/653.

Розроблено науково-методологічний підхід до створення таблеток із застосуванням технології роздільного приготування мас для таблетування.

На підставі раціонального використання фармацевтичних факторів уперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію нового вітчизняного лікарського препарату «Лавафлам», рослинні речовини якого розширюють спектр дії препарату та комплексно впливають на лікування порушень ГБС.

Розроблено методики контролю якості (МКЯ) таблеток «Лавафлам», визначено оптимальні умови і термін зберігання, які включено до проекту МКЯ.

Новизна дослідження підтверджена патентом України на корисну модель № 97298 від 10.03.2015 р. «Лікарський засіб жовчогінної дії».

Практичне значення одержаних результатів. Створено оригінальний лікарський препарат «Лавафлам», до складу якого входить комбінація рослинних

субстанцій фламіну і лавандова олія, для комплексного лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів.

На базі фармацевтичної компанії «Здоров'я» проведено апробацію технології та методів контролю якості таблеток «Лавафлам» (акт апробації від 21.01.2016 р.). У результаті проведеного дослідження встановлено, що напрацьовані зразки відповідають вимогам проекту МКЯ на цей препарат.

Доклінічні дослідження проведено на кафедрі фармакології НФаУ під керівництвом проф. С.М. Дроговоз. Установлено, що розроблений препарат «Лавафлам» за рівнем гепатопротекторної (нормалізація антиоксидантного захисту, посилення метаболічної та синтетичної функцій печінки) та жовчогінної дії відповідає референтному препарату «Карсил» виробництва ФФ «Sopharma» (Болгарія).

Фрагменти роботи упроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти (ЗВО): кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (акт впровадження від 6.02.2018 р.), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 5.06.2018 р.), кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (акт впровадження від 7.06.2018 р.), кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 15.05.2018 р.), кафедри нутриціології та фармацевтичної броматології Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 27.06.2018 р.), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 29.06.2018 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто проведено пошук і аналіз джерел літератури щодо сучасних тенденцій лікування захворювань ГБС.

У наукових працях, опублікованих зі співавторами, здобувачем проведено дослідження фізико-хімічних і технологічних властивостей лікарських субстанцій рослинного походження – фламіну та лавандової олії, а також їх сумішей з допоміжними речовинами. Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено склад і технологію таблеток «Лавафлам». Вивчено властивості і проведено розробку та валідацію методів аналізу препарату «Лавафлам». Розроблено проекти МКЯ і технологічного регламенту для препарату. Результати фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень оброблені, систематизовані та проаналізовані дисертантом.

Персональний внесок в усіх опублікованих зі співавторами працях (Л.О. Бобрицькою, Н.В. Поповою, Н.Л. Березняковою, О.С. Шпичаком, В.І. Гриценко, Т.А. Германюк, Т.І. Івко, Т.П. Осолодченко, Н.Л. Солоніною, І.Ю. Кучмою, О.С. Назаровою, Т.В. Зборовською, Т.А. Мирною, О.В. Кривов'яз) наведено за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку фахових видань.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації: Бобрицька Л.О. «Науково-практичне обґрунтування технології твердих лікарських форм антимікробної та противірусної дії», Харків, 2014; Попова Н.В. «Фітохімічні дослідження та стандартизація сировини рослин родин ясноткові, айстрові, пасльонові, ломикаменеві та перспективи їх застосування», Харків, 2012; Березнякова Н.Л. «Синтез, хімічні перетворення і біологічні властивості похідних 2-оксо-1,2-

дигідрохінолін-3-карбонових кислот та їх структурних аналогів», Харків, 2013; Шпичак О.С. «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і розробка технології лікарських апіпрепаратів для застосування у спортивній медицині», Харків, 2016; Гриценко В.І. «Наукове обґрунтування складу та технології лікарських препаратів для лікування захворювань передміхурової залози», Харків, 2015; Германюк Т.А. «Хронические неинфекционные заболевания в популяции Казахстана: преждевременная смертность, инвалидизирующие последствия, метаболические основы профилактики», Новосибирск, 2000; Назарова О.С. «Обґрунтування і стандартизація складу та технології комбінованих препаратів на гелевій основі протизапальної та венотонічної дії», Харків, 2005; Кривов'яз О.В. «Розробка складу та технології супозиторіїв комбінованої дії на основі продуктів бджільництва», Харків, 2010; Івко Т.І. «Оптимізація лікарського забезпечення хворих на цукровий діабет 2 типу на основі маркетингових і фармакоекономічних досліджень», Київ, 2016; Осолодченко Т.П. «Обґрунтування з бактеріологічних підходів складів багатокомпонентних антибактеріальних препаратів для місцевого лікування гнійних ран», Харків, 1992; Кучма І.Ю. «Протимікробна та біологічна активність хіноацетильованих цукрів», Харків, 1995; Зборовська Т.В. «Розробка складу, технології та дослідження антидіарейних препаратів, що містять цинк», Харків, 2012.

Постановку мети та завдань, обговорення результатів проведено разом із науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на: I Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2014); II Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (Харків, 2014); I Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014); IX годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абу Али Ибн Сино с международным участием «Достижения и перспективы развития медицинской науки» (Душанбе, 2014); IX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» (Харків, 2015); II Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2015); VIII Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2016); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Застосування методів лікування і апіпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці» (Харків, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць, зокрема 10 статей у наукових фахових виданнях, з них 3 – у закордонних виданнях (бази Scopus та Web of Science), 1 патент України на корисну модель, 8 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 181 сторінці машинопису (обсяг основного тексту 149 сторінок), складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), 4 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 24 таблицями і 38 рисунками. Список використаних джерел містить 174 найменування, з них 126 кирилицею і 48 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми, сформульована мета та основні завдання досліджень, визначено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, наведені відомості відносно упровадження результатів роботи, а також структура роботи.

У **першому розділі «Проблеми і перспективи лікування захворювань гепатобіліарної системи»** наведено сучасні літературні дані з питань щодо факторів виникнення захворювань ГБС та їх клінічної картини. Розглянуто основні напрямки лікування захворювань печінки, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів. Проведено маркетингові дослідження ринку препаратів. На основі проведеного аналізу наукової літератури обґрунтовано доцільність створення вітчизняного більш доступного за ціною лікарського препарату з фламінном та лавандовою олією, який буде доповнювати схему комплексного лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів.

У **другому розділі «Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об'єкти і методи»** викладено методологічні підходи до розробки лікарського препарату для комплексної фармакотерапії захворювань печінки і жовчовивідних шляхів. Наведено характеристики діючих та допоміжних речовин, які визначають технологію виготовлення таблеток. Обґрунтовано вибір методик, використаних для проведення досліджень. Описано методи органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень, необхідних для розробки складу і технології таблеток із комбінацією рослинних компонентів на основі фламину та лавандової олії і контролю їх якості.

Третій розділ «Розробка складу і технології таблеток для лікування захворювань гепатобіліарної системи» присвячено розробці вискоєфективного, якісного та доступного для широких верств населення лікарського препарату, що є актуальним завданням сучасної медицини і фармації. Одним із напрямків для вирішення поставлених завдань є створення комбінованих лікарських препаратів на основі рослинних субстанцій фламину та лавандової олії.

На сьогодні сучасні фітопрепарати мають тенденцію до збільшення асортименту, оскільки володіють низкою переваг перед синтетичними засобами та широко використовуються у комплексному лікуванні різних захворювань, зокрема порушень ГБС.

На підставі результатів мікробіологічних досліджень на базі ДУ «ІМІ імені І.І. Мечникова НАМН України» терапевтична доза комбінації становить 0,05 г фламину та 0,02 г лавандової олії в одній таблетці. На першому етапі експериментальних досліджень, враховуючи, що лавандова олія – це рідина та летка субстанція з характерним запахом, при розробці складу і технології таблеток доцільно було перетворити її на тверду речовину.

Із джерел літератури відомо, що для стабілізації летких компонентів рідин, зокрема й ефірної олії лаванди, застосовуються β -циклодекстрини (β -ЦД).

В Україні перша робота із застосування β -ЦД у фармації виконана М.В. Штейнгартом. Було отримано твердий комплекс валідолу з β -ЦД і доведено його стабільність при зберіганні в таблетованій формі. Застосування β -ЦД у фармацевтичній

технології засновано на його здатності утворювати комплекси включення типу «гість – господар» із речовинами різної хімічної природи.

На другому етапі досліджень було враховано, що порошок субстанції фламіну має низьке значення плинності, що передбачає застосування комплексу допоміжних речовин.

На підставі вищенаведених фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей рослинних субстанцій фламіну та лавандової олії обґрунтовано застосування технології роздільного приготування таблетованих мас.

Для отримання таблетованої маси з лавандовою олією застосовували твердофазний метод отримання комплексу включення, а як допоміжну речовину – β -ЦД. Відомо, що кількість β -ЦД впливає на стабільність ефірних олій при зберіганні.

Для визначення оптимальної кількості β -ЦД були отримані зразки сумішей лавандової олії з різним вмістом β -ЦД: 0,15, 0,20, 0,25, 0,27, 0,30 г. Стабільність у процесі зберігання на протязі 4 тижнів визначали за кількісним вмістом лавандової олії, основними компонентами якої є ліналол і ліналілацетат. Кількісне визначення перерахованих компонентів проводили методом (ГХ). Як контроль (без β -ЦД) для порівняння стабільності використовували суміш лавандової олії та гранулаку 70 (фірма «Meggle Excipients», Німеччина). Результати наведені на рис. 1.

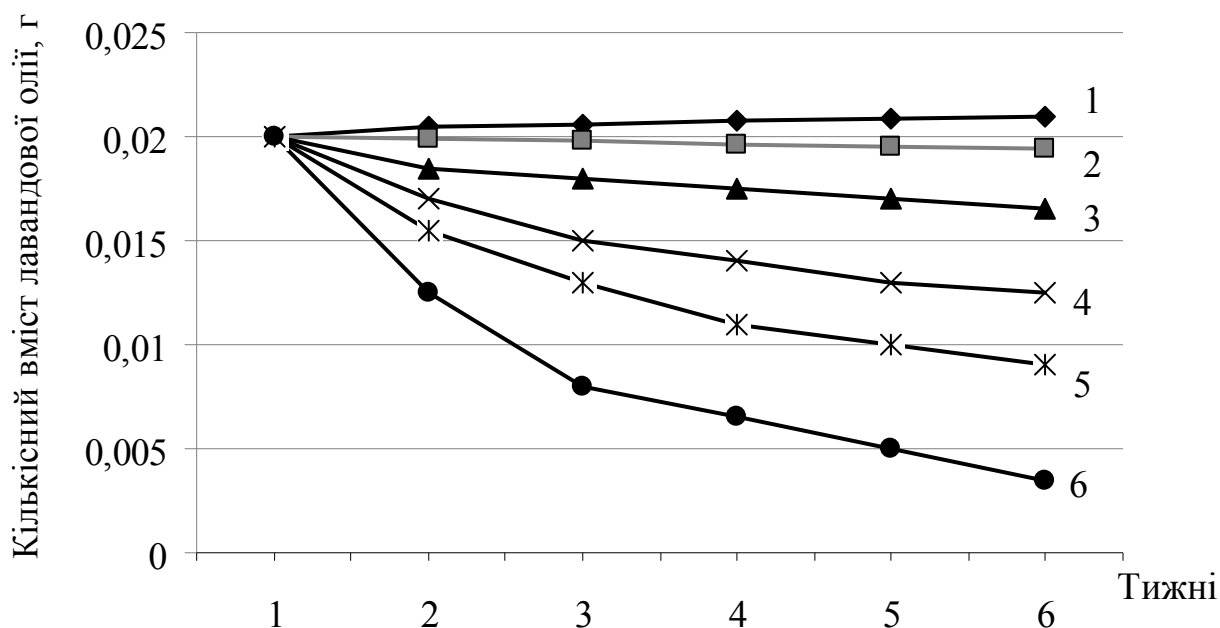


Рис. 1 Вплив кількості β -ЦД на стабільність лавандової олії в процесі зберігання: 1 - суміш зі вмістом β -циклодекстрину 0,3 г; 2 - суміш зі вмістом β -циклодекстрину 0,27 г; 3 - суміш зі вмістом β -циклодекстрину 0,25 г; 4 - суміш зі вмістом β -циклодекстрину 0,20 г; 5 - суміш зі вмістом β -циклодекстрину 0,15 г; 6 - суміш лавандової олії та гранулаку 70 (контроль)

Установлено, що β -ЦД у кількості 0,27 г забезпечує стабільність лавандової олії при зберіганні на протязі 4 тижнів.

Для оцінки стабільності суміші лавандової олії з β -ЦД (0,27 г) при різних температурах (25 ± 1) °C і (40 ± 1) °C були проведені дослідження, результати яких наведені на рис. 2.

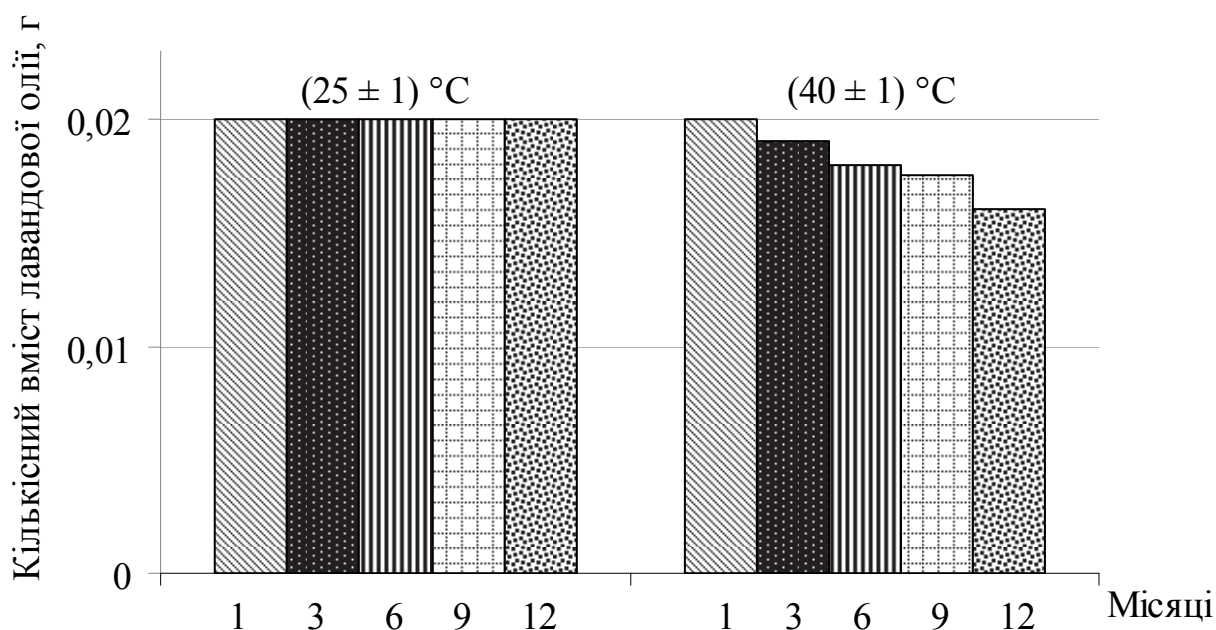


Рис. 2 Дослідження стабільності суміші лавандової олії з β -ЦД при температурах $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$ і $(40 \pm 1)^\circ\text{C}$

У процесі зберігання на протязі 12 місяців при температурі $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$ кількісний вміст лавандової олії має стабільні значення.

Твердофазним методом отримано таблетовану масу лавандової олії з β -ЦД (суміш А).

Наступний етап досліджень полягав у вивченні фармакотехнологічних властивостей порошку субстанції фламіню (табл. 1).

Таблиця 1

Фармакотехнологічні властивості порошку субстанції фламіню

Параметри	Одиниці вимірювання	Значення
Насипна густина	г/мл	$0,35 \pm 0,01$
Густина після усадки	г/мл	$0,62 \pm 0,01$
Плинність	с / 100 г зразку	$107,10 \pm 2,50$
Кут природного укосу	град	65 ± 2
Пресованість	Н	$75,0 \pm 2,0$
Carr Index	%	$43,0 \pm 1,0$
Hausner Index	–	$1,77 \pm 0,01$

Примітка. $n = 5$, $P = 95\%$.

Отримані результати свідчать (табл. 1), що порошок субстанції фламіню має низьке значення плинності. Цей факт підтверджується дрібнодисперсністю та

складною поверхнею частин порошку, а також високим значенням кута природного укосу. Різниця в значеннях насипної густини та густини після усадки вказує на здатність порошку до грудкування. Показники Hausner Index та Carra Index також свідчать про незадовільне значення плинності.

Для поліпшення технологічних властивостей субстанції фламіну застосовували допоміжні речовини з групи наповнювачів: таблетозу 70, мікрокристалічну целюлозу (МКЦ) 102, ди-кальцію фосфат 9214 (для прямого пресування), маніт PARTECK M 200 (для прямого пресування) і сахарозу пресовану марки В (табл. 2).

Таблиця 2

Фармакотехнологічні властивості наповнювачів

Речовина	Розчинність	Насипна густина, г/мл	Густина після усадки, г/мл	Плинність с/100 г зразка	Carra Index, %
Таблетоза 70 «Meggle Excipients», Німеччина	Повільно розчинна у воді	0,53 ± 0,01	0,64 ± 0,01	15,3 ± 0,5	17,0 ± 0,7
Мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) 102 «Mingtai-Chemical», Тайвань	Практично не розчинна у воді	0,33 ± 0,01	0,45 ± 0,01	30,0 ± 0,6	26,0 ± 0,8
Ди-кальцію фосфат 9214 «Budenheim», Німеччина	Не розчинний у воді	0,45 ± 0,01	0,71 ± 0,01	9,3 ± 0,2	21,0 ± 1,0
Маніт PARTECK M 200 «Merck», Німеччина	Розчинний у воді	0,43 ± 0,01	0,57 ± 0,01	27,0 ± 0,7	24,0 ± 1,0
Сахароза пресована марки В «Südzucker» Німеччина	Розчинна у воді	0,65 ± 0,01	0,72 ± 0,01	2,8 ± 0,1	9,7 ± 0,5

Примітка. n = 5, P = 95%.

Із метою вибору оптимального наповнювача були отримані суміші (1:1) фламіну з наповнювачами (табл. 2) і визначена плинність кожної маси. Результати наведені на рис. 3.

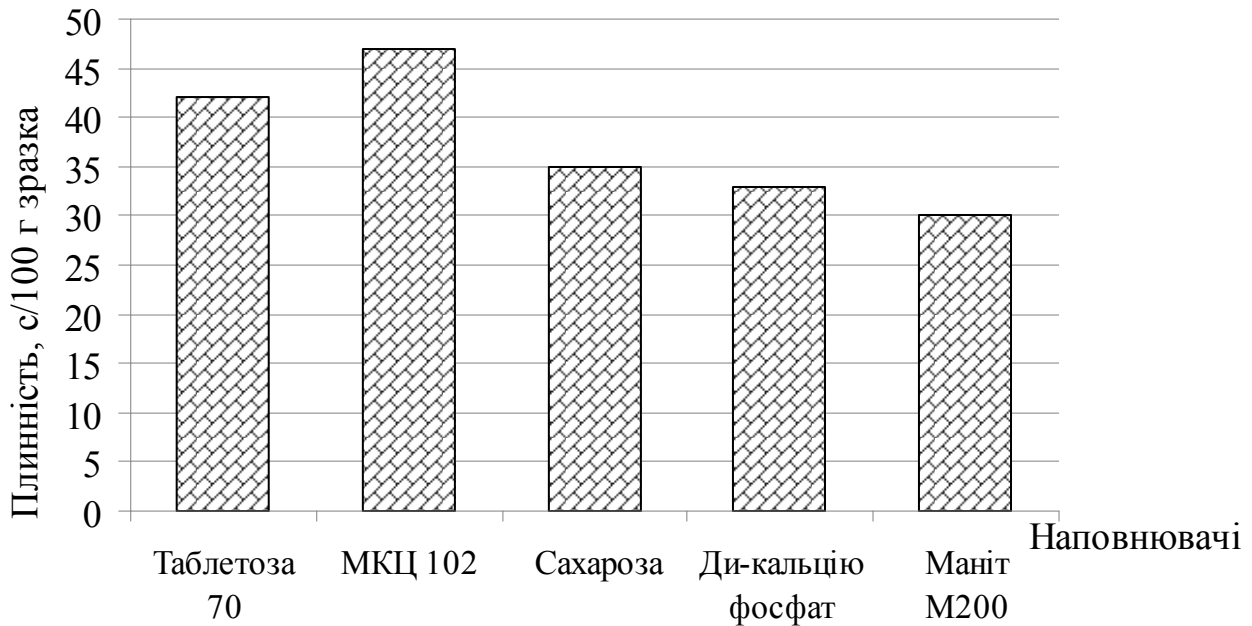


Рис. 3 Порівняльна діаграма плінності з різними наповнювачами

Як видно з рис. 3, для кожного наповнювача значення плінності різні і залежать від фармакотехнологічних властивостей речовин (табл. 2). Порівняно задовільні результати отримані для суміші з манітом PARTECK M 200 (30 с / 100 г зразка), трохи нижче для ди-кальцію фосфату (33 с / 100 г зразка) і сахарози пресованої марки В (35 с / 100 г зразка). Для маси з таблетозою 70 і МКЦ 102 значення плінності незадовільні.

Подальші дослідження полягали у визначенні кількості наповнювача для таблеткової маси з порошком фламіню.

Для визначення впливу природи та кількості наповнювача на значення плінності нами були виготовлені зразки сумішей субстанції порошку фламіню з манітом PARTECK M 200, ди-кальцію фосфатом і сахарозою пресованою марки В і визначена плінність для кожної маси. Результати наведені на рис. 4.

Із рис. 4 видно, що зі збільшенням кількості наповнювачів значення плінності відповідно покращується. При додаванні до порошку фламіню маніту PARTECK M 200 у кількості 0,2 г плінність має задовільне значення і становить 15 с / 100 г зразка. При подальшому збільшенні кількості маніту в суміші PARTECK M 200 значення плінності практично не змінюється.

Враховуючи отримані результати значень плінності (рис. 4), доцільно використовувати для порошку фламіню як наповнювач маніт PARTECK M 200 у кількості 0,2 г. При змішуванні фламіню з манітом PARTECK M 200 отримували суміш В.

Подальші дослідження полягали в об'єднанні і змішуванні отриманих мас для таблетування. У лабораторному змішувачі суміш лавандової олії з β -ЦД у кількості 0,27 г (суміш А) об'єднували із сумішшю фламіню (суміш В), перемішували, а потім отриману масу просіювали крізь сито з діаметром отворів 1,0 мм.

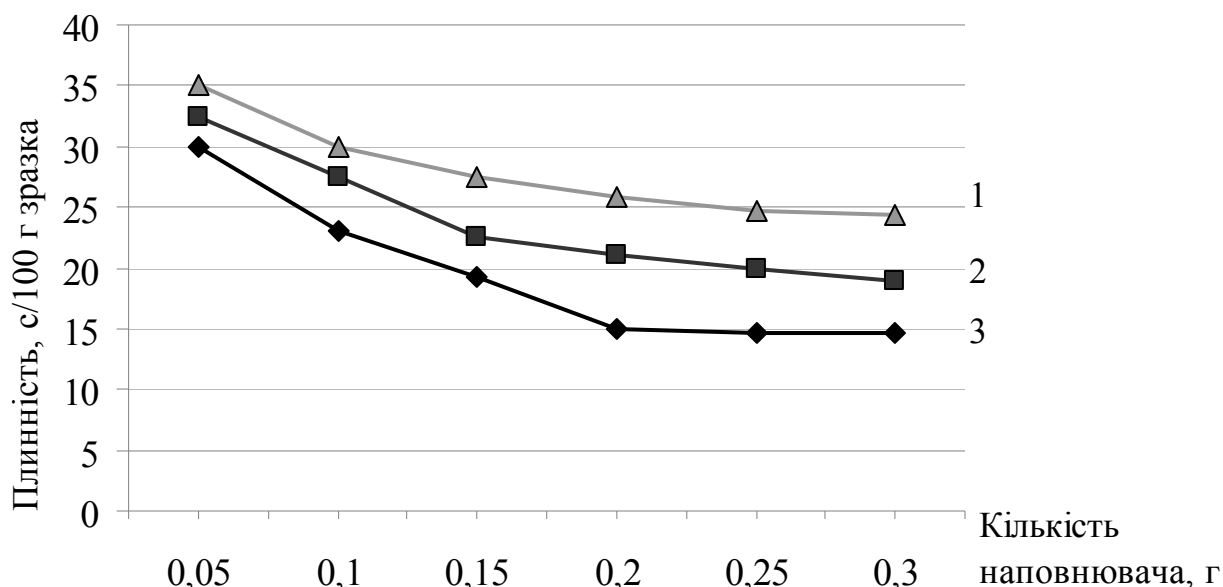


Рис. 4 Вплив концентрації наповнювачів маніту PARTECK M 200, ди-кальцію фосфату і сахарози пресованої марки В на значення плинності : 1 - суміш із сахарозою пресуємою марки В; 2 - суміш з ди-кальція фосфатом; 3 - суміш з манітом PARTECK M 200

Важливим показником якості, що впливає на біодоступність таблеток, є час розпадання. Його корекція була здійснена шляхом підбору відповідного розпушувача.

На стадії опудрювання як розпушувач застосовували крохмаль картопляний та його комбінації з такими речовинами: натрію кроскармелоза, натрію крохмалю гліколят і кросповідон. Для пластичності таблетованої маси застосовували ПЕГ 6000. Як мастильну речовину обрано магнію стеарат.

Проведені дослідження (рис. 5) дозволили обрати як розпушувач комбінацію крохмалю картопляного з натрію кроскармелозою, час розпадання становить 10 хв.

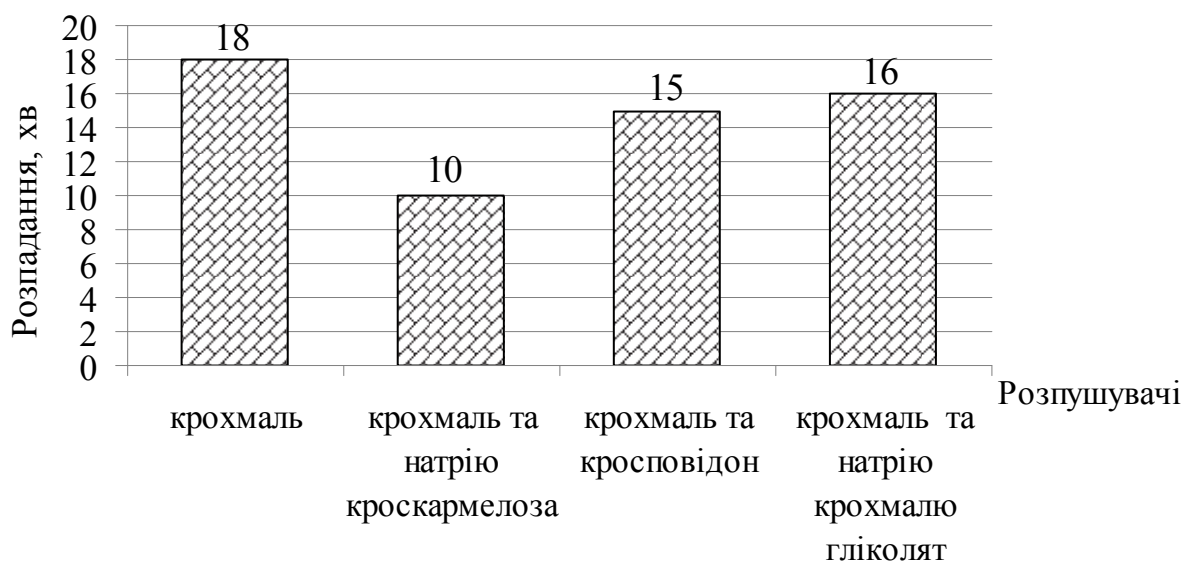


Рис. 5 Вплив розпушувачів на розпадання таблеток

У результаті проведених досліджень запропоновано склад комбінованого лікарського препарату у формі таблеток під назвою «Лавофлам» при співвідношенні компонентів, наведеному в таблиці 3.

Таблиця 3

Склад таблеток «Лавофлам»

Склад таблетки	г	%
Лавандова олія	0,020	3,34
β-ЦД	0,270	45,00
Фламін	0,050	8,33
Маніт	0,200	33,33
Крохмаль картопляний	0,022	3,67
Натрію кроскармелоза	0,030	5,00
ПЕГ 6000	0,002	0,33
Магнію стеарат	0,006	1,00
Разом	0,600	100

На основі проведених досліджень розроблена схема технологічного процесу таблеток «Лавофлам», в якій наведено використання діючих та допоміжних речовин на кожній стадії й наочно представлено контрольовані параметри в процесі виробництва (рис. 6).

Четвертий розділ «Стандартизація таблеток «Лавофлам» та дослідження їх стабільності» присвячено тому, що метою кожної фармацевтичної розробки є створення якісного лікарського препарату та організація його промислового виробництва. Основні характеристики лікарських препаратів: ефективність, безпечність та, особливо, якість, мають бути доведені в процесі його дослідження. Тому розробка методів стандартизації нового лікарського препарату – одна з важливих складових фармацевтичної розробки.

Дослідження проводили на базі Державного підприємства «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» під керівництвом зав. лабораторії аналізу, якості і стандартизації лікарських препаратів канд. фарм. наук О.С. Назарової.

Основними показниками якості таблеток, крім фармакотехнологічних показників, які досліджувались у процесі їх розробки, є «Ідентифікація» і «Кількісне визначення».

У результаті проведених досліджень розроблено методики кількісного визначення та ідентифікації фламіну, як суми флавоноїдів у перерахунку на ізосаліпурпозид, із використанням методів абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій ділянках тонкошарової хроматографії.

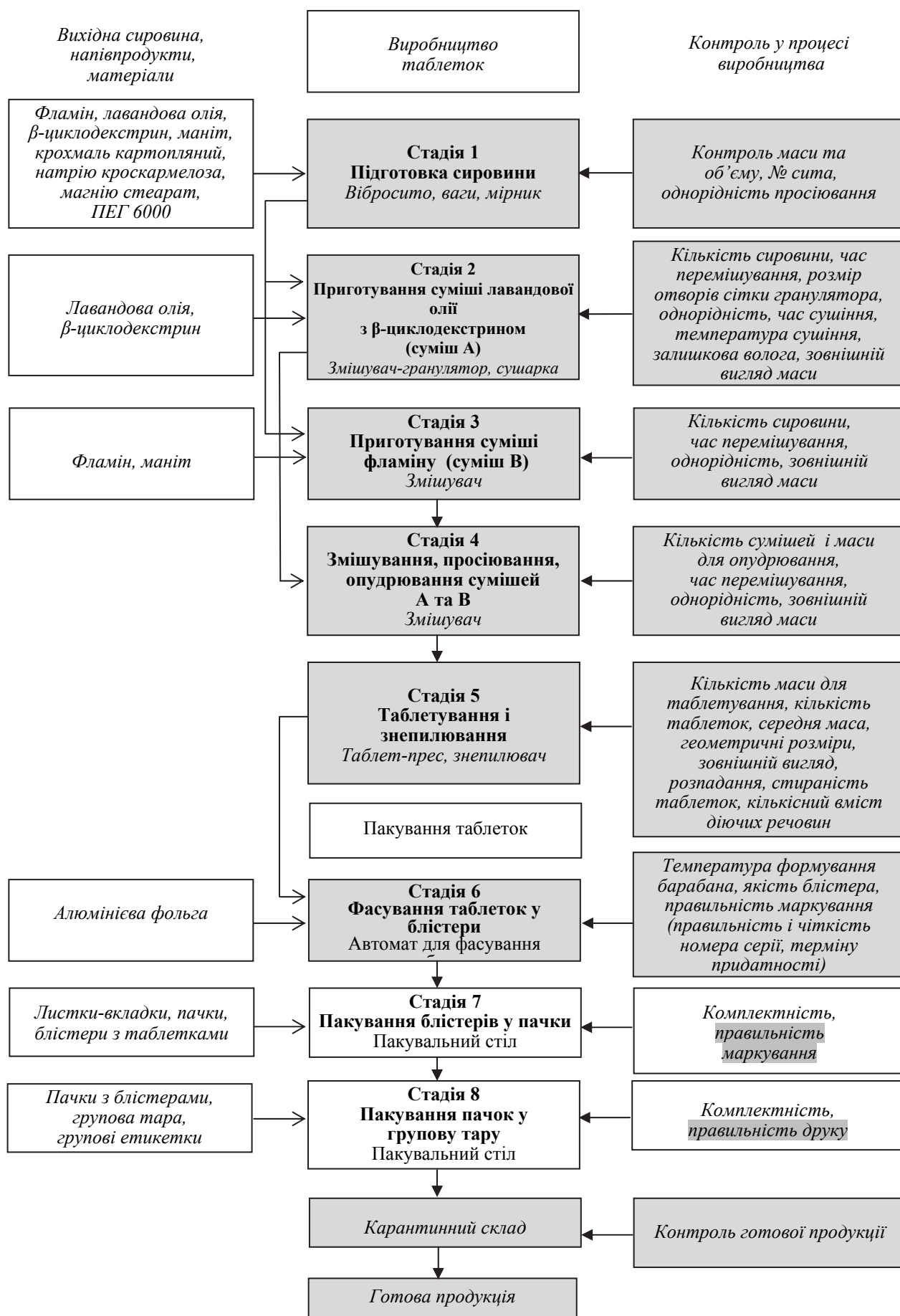


Рис. 6 Технологічна схема виробництва таблеток «Лавафлам»

Типові УФ-спектри поглинання випробовуваного розчину препарату «Лавафлам», розчину субстанції фламіну, розчину стандартного зразку (СЗ) ізосаліпурпозиду, розчину лавандової олії і розчину «плацебо», отримані при проведенні тесту «Кількісне визначення», наведені на рис. 7.

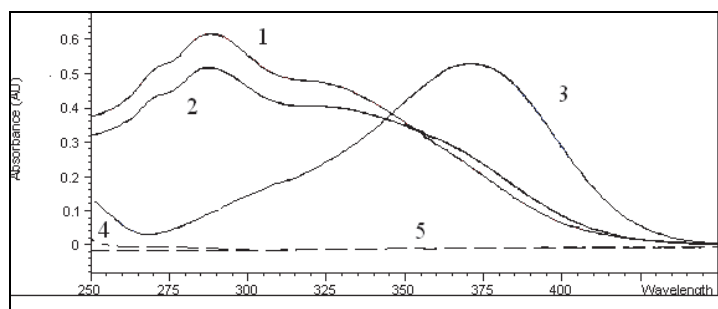


Рис. 7 УФ-спектри, отримані при розробці методики кількісного визначення суми флавоноїдів, у перерахунку на ізосаліпурпозид, у препараті «Лавафлам», таблетки: 1 – випробовуваний розчин препарату «Лавафлам»; 2 – розчин субстанції фламіну; 3 – розчин СЗ ізосаліпурпозиду; 4 – розчин лавандової олії; 5 – розчин «плацебо»

Із рис. 7. видно, що УФ-спектри поглинання розчину лавандової олії (4) і розчину «плацебо» (5) не мають поглинання в діапазоні довжини хвилі від 250 до 450 нм і не будуть впливати на кількісне визначення суми флавоноїдів, у перерахунку на ізосаліпурпозид, при довжині хвилі 315 нм, тим самим підтверджуючи специфічність методики.

Проведена валідація методики підтвердила її придатність і відповідність критеріям прийнятності. Методика кількісного визначення суми флавоноїдів дозволяє проводити контроль якості препарату методом абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці в необхідному діапазоні, з достатньою специфічністю, правильністю й збіжністю. Валідаційні характеристики свідчать про коректність методики кількісного визначення при допусках для діючої речовини $\pm 5\%$.

Для ідентифікації флавоноїдів у таблетках використано метод тонкошарової хроматографії на ТШХ-пластинках «Merck» із використанням системи розчинників 2-пропанол : хлороформ : оцтова кислота крижана (15 : 15 : 0,5) і проявника 10 % водно-спиртового розчину натрію гідроксиду. У результаті проведених досліджень на хроматограмі випробовуваного розчину виявлено зону жовтих кольорів на рівні зони ізосаліпурпозиду на хроматограмі розчину порівняння з R_f близько 0,7, що підтверджує ідентифікацію флавоноїдів у препараті.

Розроблено методику кількісного визначення лавандової олії в препараті «Лавафлам» із використанням методу газової хроматографії.

Для ідентифікації піків у складі лавандової олії окремо готували метанольні розчини ліналолу і ліналілу ацетату (10 мкг/мл). На рис. 8-11 наведені типові хроматограми розчину порівняння, розчину СЗ ліналолу, розчину СЗ ліналілу ацетату і випробовуваного розчину, отримані в обраних нами умовах хроматографування.

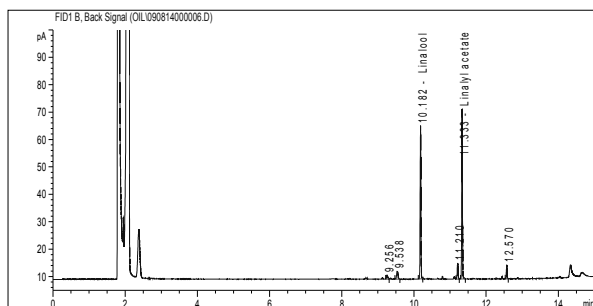


Рис. 8 Хроматограма розчину порівняння

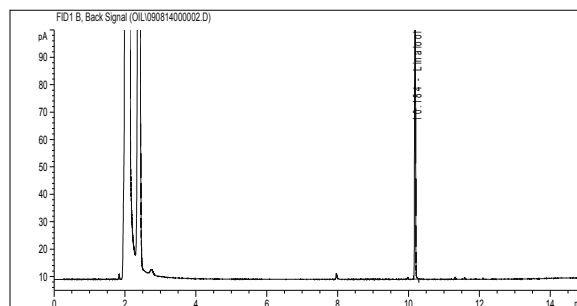


Рис. 9 Хроматограма розчину СЗ ліналолу

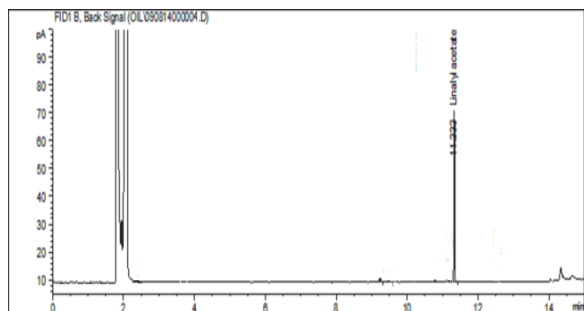


Рис. 10 Хроматограма розчину СЗ ліналілу ацетату

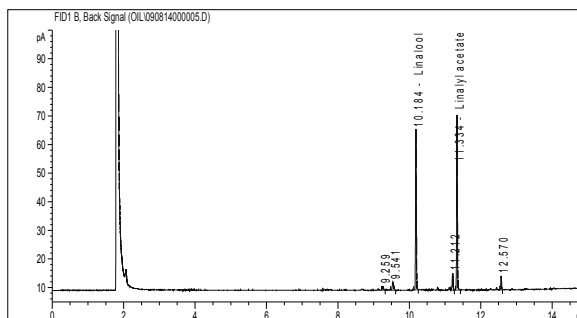


Рис. 11 Хроматограма випробовуваного розчину

Згідно з вимогами ДФУ проведено валідацію кількісного визначення лавандової олії методом газової хроматографії за основними валідаційними параметрами: специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність), правильність і діапазон застосування.

Фармакотехнологічні випробування проведено згідно з вимогами загальних статей ДФУ.

У результаті проведених досліджень складено специфікацію для таблеток «Лавафлам» (табл. 4).

Таблиця 4

Специфікація препарату «Лавафлам», таблетки

Показники якості	Допустимі норми	Методи контролю
1	2	3
Опис	Таблетки жовтого або жовтого з буруватим відтінком кольору, з украленнями, зі специфічним запахом, плоскоциліндричної форми з фаскою і рискою	Візуально
Ідентифікація Флавоноїди	Забарвлення в червоний колір	Кольорова реакція на флавоноїди
Ізосалі-пурпозид	На хроматограмі випробовуваного розчину має проявлятися зона жовтого кольору на рівні зони ізосаліпурпозиду на хроматограмі розчину порівняння	ДФУ, 2.2.27 (метод тонкошарової хроматографії)

1	2	3
Лавандова олія	На хроматограмах випробовуваного розчину, отриманих в розділах «Кількісне визначення», «Лавандова олія», час утримання основних піків ліналолу і ліналілу ацетату має співпадати з часом утримання цих піків на хроматограмі розчину порівняння	ДФУ, 2.2.28, 2.2.46 (метод газової хроматографії)
<u>Середня маса</u>	Від 570,0 до 630,0 мг (600,0 мг \pm 5 %)	ДФУ, ст. «Таблетки»
<u>Однорідність маси</u>	Відхилення в масі окремих таблеток допускається в межах \pm 7,5% від середньої маси. Тільки дві маси з 20 можуть мати відхилення від середньої маси більше 7,5%, але не більш ніж у два рази	ДФУ, 2.9.5
<u>Однорідність дозованих одиниць</u>	Відповідає вимогам ДФУ, 2.9.40	ДФУ, 2.9.40 (розрахунково-ваговий метод)
<u>Розпадання</u>	Не більше 15 хв	ДФУ, 2.9.1 с. 335
<u>Мікро-біологічна чистота</u>	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – 10^3 КУО/г: <u>критерій прийнятності</u> Загальна кількість дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) <u>критерій прийнятності</u> : – 10^2 КУО/г <i>Escherichia coli</i> : відсутність в 1 г	ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4
<u>Кількісне визначення</u> Сума флавоноїдів у перерахунку на ізосаліпурпозид	В 1 таблетці: Від 31,0 до 39,0 мг	ДФУ, 2.2.25 (метод абсорбційної спектрофотометрії)
Лавандова олія	Від 18,0 до 22,0 мг	ДФУ, 2.2.29 (метод газової хроматографії)

Для таблеток «Лавафлам» запропоновано зберігання в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25°C. У процесі довгострокових досліджень вивчення стабільності препарату «Лавафлам», згідно з Настановою з якості 42-3.3-2004 «Дослідження стабільності», встановлено, що термін придатності препарату складає 2 роки при зберіганні у блистерах з фольги алюмінієвої у відповідних умовах.

У п'ятому розділі «Фармакологічне дослідження таблеток «Лавафлам» встановлювали фармакологічну активність таблеток «Лавафлам» на моделі субхронічного гепатиту, викликаного введенням тетрахлоретану.

У результаті проведеного доклінічного дослідження визначено наявність гепатопротекторної активності таблеток «Лавафлам» у дозі 50 мг/кг, яка зіставляється з препаратом порівняння «Карсил» (ЕД50 – 50 мг/кг).

Під впливом таблеток «Лавафлам» спостерігали достовірно зменшення інфільтраційно-деструктивних процесів у печінці (зниження масового коефіцієнту

печінки в 1,3 рази). Позитивний вплив досліджуваного препарату на біохімічні показники в сироватці крові відобразився у достовірному зниженні цитолітичного процесу (активність АлАТ та АсАТ знизилась в 1,5 рази по відношенню до позитивного контролю). Уведення таблеток також позитивно вплинуло на показники холестази (рівень лужної фосфатази та вміст холестерину знизилась в 1,8 рази порівняно з показниками інтактного контролю). Здатність препарату відновлювати метаболічні порушення підтверджується здатністю відновлювати білоксинтетичну функцію печінки (збільшення рівня загального білка в 1,3 рази). Також досліджуваний препарат здатний пригнічувати процеси перекисного окиснення ліпідів (зниження рівня тіобарбітурової кислоти (ТБК) у 2,1 рази та підвищення запасів супероксиддисмутази у 2,6 рази) та посилює антиоксидантний захист.

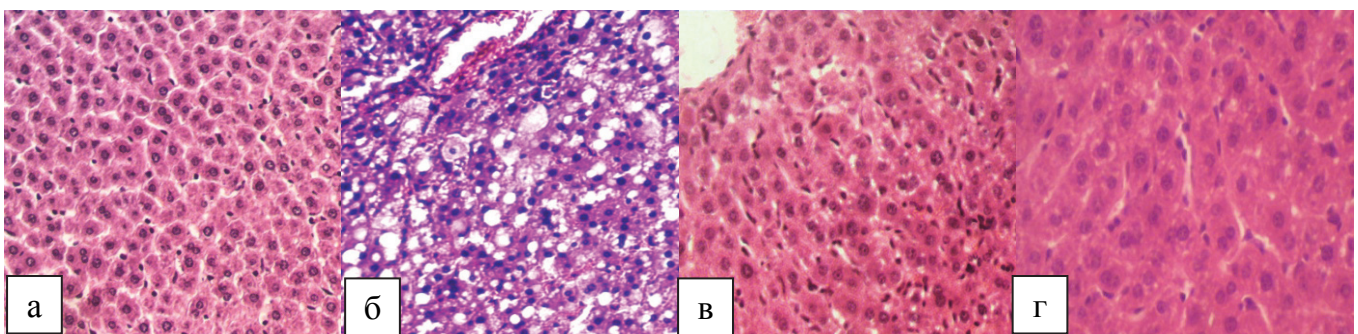


Рис. 12 Печінка щура: а – інтактного; б – після уведення тетрахлорметану (порушення балкового рисунка, жирова та білкова дистрофія гепатоцитів, моноцелюлярний некроз частини клітин, мінімальні прояви запалення); в – комбінований препарат «Лавофлам» (відновлення радіального рисунка тяжів гепатоцитів, виразний анізонуклеоз, пул двоядерних клітин збільшено); г – після уведення «Карсилу» (стан гепатоцитів поза зонами деструкцій). Гематоксилін-еозин х 250

Про стабілізацію інтенсивності функціональних процесів у печінці свідчить збільшення рівня жовчних кислот у жовчі в 2,1 рази й у 1,5 рази значення холато-холестеринового коефіцієнту (ЖК/ холестерол), що свідчить про нормалізацію синтетичних процесів у печінці, зниження літогенних властивостей жовчі та підтверджує, що «Лавофлам» є справжнім холеретиком. Отже, встановлено, що таблетки «Лавофлам» виявляють гепатозахисну дію на рівні референтного препарату – таблеток «Карсил», а за жовчогінною перевищують його.

Гістоморфологічно підтверджено гепатопротективний ефект таблеток «Лавофлам».

За виразністю впливу на некротичні прояви «Лавофлам» не поступається препарату порівняння «Карсилу», за зменшенням зон деструкцій та ліпідного обміну. Лавофлам сприяв структурній стабілізації печінки у більшості щурів, виявляючи антидистрофічну, антинекротичну дію, покращуючи місцеву гемодинаміку, прискорюючи процеси фізіологічної регенерації гепатоцитів (збільшення пулу двоядерних клітин, виражений поліморфізм ядер).

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Теоретично обґрунтовано й експериментально підтверджено розробку складу та раціональної технології твердої лікарської форми. У результаті досліджень створено вітчизняний лікарський препарат у формі таблеток «Лавафлам», до складу якого входить комбінація рослинних компонентів із фламіна (0,05 г) і лавандової олії (0,02 г) для комплексної терапії захворювань гепатобіліарної системи. Лавандова олія в поєднанні з фламіном дозволила розширити спектр дії останнього за рахунок власних антибактеріальних, жовчогінних, антисептичних, спазмолітичних та інших властивостей.
2. Проаналізовано й узагальнено сучасні дані літератури щодо факторів виникнення захворювань ГБС, клінічної картини та основних напрямків лікування. Проведено маркетингові дослідження ринку препаратів для лікування ГБС. Встановлено, що більшість асортименту лікарських засобів формується за рахунок іноземних виробників, на їх частку припадає 62%. Доведено перспективність та доцільність створення комбінованого препарату, зокрема на основі рослинних компонентів, для лікування захворювань ГБС.
3. Мікробіологічними дослідженнями показано, що найбільш ефективною по відношенню до різноманітних тест-штамів та клінічних ізолятів мікроорганізмів та грибів є комбінація фламіну 0,05 г і лавандової олії 0,02 г, що дає можливість розробити комбінований препарат для терапевтичного застосування при патології ГБС.
4. Враховуючи результати фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень фламіну та лавандової олії, обґрунтовано доцільність вибору технології роздільного приготування таблеткових мас із цими речовинами.
5. Суміш лавандової олії (суміш А) отримували твердофазним методом, як допоміжну речовину використовували β -циклодекстрин. Експериментально встановлено, що концентрація β -циклодекстрину в суміші лавандової олії у кількості 0,27 г дозволяє стабілізувати летку речовину в процесі зберігання при температурі $(25 \pm 1) ^\circ\text{C}$.
6. При отриманні суміші фламіну використовували допоміжні речовини з групи наповнювачів, які поліпшують технологічні властивості цієї субстанції: таблетоза 70, МКЦ 102, ди-кальцію фосфат 92-14 (для прямого пресування), маніт PARTECK M 200 (для прямого пресування) і сахароза пресована марки В. Суміш фламіну з манітом PARTECK M 200 (суміш В) у кількості 0,2 г має високе значення плинності завдяки сферичній формі частинок наповнювача.
7. Установлено, що комбінація допоміжних речовин розпушувальної дії натрію кроскармелози (0,03 г) в поєднанні з крохмалем картопляним (0,022 г) має суттєвий вплив на дезінтеграцію таблеток і, як наслідок, на час їх розпадання. Як мастильні речовини обрали композицію магнію стеарату (0,006 г) та ПЕГ 6000 (0,002 г).
8. У результаті проведених досліджень стосовно соціально-економічної доступності та фармакоекономічних переваг встановлено, що лікарський препарат «Лавафлам» є економічно доступним для населення, вартість середньої добової дози препарату складає 5,91 грн. При застосуванні

- лікарського препарату «Лавафлам» можна зменшити витрати на фармакотерапію захворювань жовчовивідної системи на 25%.
9. Розроблено методику кількісного визначення фламіну, як суми флавоноїдів у перерахунку на ізосаліпурпозид, для проведення тесту «Кількісне визначення» у комбінованому препараті «Лавафлам», таблетки з використанням методу абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці. Апробовано методику визначення ідентифікації флавоноїдів фламіну з використанням методу ТШХ. Валідаційні дослідження підтверджують специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність), правильність і діапазон застосування запропонованої методики кількісного визначення фламіну.
 10. Розроблено методику кількісного визначення лавандової олії в препараті «Лавафлам» із використанням методу ГХ. Проведені валідаційні дослідження з використанням критеріїв прийнятності для допусків вмісту $\pm 10\%$ підтверджують специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність), правильність і діапазон застосування запропонованої методики. Складено специфікацію для контролю якості препарату «Лавафлам», таблетки. Розроблені аналітичні методики включено до проекту МКЯ на цей препарат. Вивчено стабільність розроблених таблеток в процесі зберігання, визначено упаковку та строк придатності.
 11. В процесі проведення доклінічних досліджень установлено гепатопротекторну активність розроблених таблеток «Лавафлам» тест-зразка, які за ефективністю відповідають активності референтного препарату «Карсил» (ФФ «Sopharma», Болгарія). Результати морфологічних досліджень довели, що препарат «Лавафлам» за жовчогінною дією перевищує референтний препарат «Карсил».
 12. Розроблено та апробовано технологію і проект технологічного регламенту на виробництво таблеток «Лавафлам» у промислових умовах на базі ФК «Здоров'я».
 13. Фрагменти дисертаційної роботи упроваджено у навчальний процес ЗВО III–IV рівнів акредитації медичного і фармацевтичного профілю.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у фахових виданнях

1. Бобрицька Л. О., Аракелян М. А. Біофармацевтичні аспекти створення лікарського препарату з натрію диклофенаком. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2012. Т. 21 (4). С. 197–203. (Особистий внесок: узагальнення та аналіз літературних джерел, підготовка статті).
2. Аракелян М. А., Бобрицька Л. А. Применение циклодекстринов для оптимизации биофармацевтических свойств. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2013. Т. 22 (4). С. 218–223. (Особистий внесок: узагальнення та аналіз літературних джерел, підготовка статті).
3. Попова Н. В., Бобрицька Л. О., Аракелян М. А. Елементний склад цмину та фламіну. *Вісник фармації*. 2013. № 3 (75). С. 49–51. (Особистий внесок: аналіз, узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).
4. Асланян М. А., Бобрицька Л. О., Осолодченко Т. П. Антибактеріальні

властивості гепатопротекторів фармацевтичної композиції «Левафлам». *Анали Мечниківського інституту*. 2016. № 4. С. 102–106. URL: www.imiamn.org.ua/journal.htm (дата звернення: 14.07.17) (Особистий внесок: узагальнення літературних джерел, аналіз експериментальних даних, підготовка статті).

5. Асланян М. А., Бобрицька Л. О., Осолодченко Т. П., Солоніна Н.Л., Кучма І. Ю. Дослідження антибактеріальної активності комбінованих препаратів на клінічні штами мікроорганізмів, виділених від хворих з бактеріальним вагінітом. *Анали Мечниківського інституту*. 2015. № 4. С. 86–89. URL: www.imiamn.org.ua/journal.htm (дата звернення: 17.09.2016). (Особистий внесок: узагальнення літературних джерел, аналіз експериментальних даних, підготовка статті)

6. Асланян М. А., Бобрицькая Л. А., Назарова Е. С., Попова Н. В., Зборовская Т. В. Разработка методов контроля качества таблеток Левафлам. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції*. 2015. № 5 (43). С. 9–14. (Особистий внесок: аналіз, узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).

7. Arakelyan M. A., Bobrytska L. O., Popova N. V. Marketing research of the market of drugs with the choloretic action. *Вісник фармацевції*. 2014. № 2. С. 63–67. (Особистий внесок: аналіз, узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).

8. Асланян М. А., Бобрицькая Л. А., Назарова Е. С., Мирная Т. А., Зборовская Т. В. Разработка и валидация методики количественного определения лавандового масла методом газовой хроматографии в комбинированной лекарственной форме «Левафлам». *Хим.–фармац. журн.* 2016. № 3. С. 47–51. (Особистий внесок: аналіз, узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).

9. Aslanyan M., Bobrytska L., Hrytsenko V., Shpychak O., Popova N., Germanyuk T., Kryvoviaz O., Ivko T. Technological aspects of development of a new drug in tablets called «Lavaflam» and its pharmacoeconomic evaluation. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2017. № 4 (8). P. 808-814. (Особистий внесок: аналіз, узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).

10. Aslanian M. A., Bobrytska L. A., Bereznyakova N. L., Shpychak O. S., Hrytsenko V.I., Germanyuk T. A., Ivko T. I. Histological research of hepatoprotective activity of tablets Lavaflam in rats with subchronic hepatitis // *Запорожський мед. журн.* 2018. № 2. P. 182 – 187. (Особистий внесок: аналіз, узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).

Патент

11. Асланян М. А., Бобрицька Л. О., Гончаров М. І., Назарова О. С., Попова Н. В., Литвиненко В. І. Лікарський засіб жовчогінної дії : пат. 97298 Україна. № u201409419 ; заявл. 26.08.2014 ; опубл. 10.03.2015, Бюл. № 5. (Особистий внесок: здійснення патентного пошуку, обробка первинної інформації, розробка фармацевтичної композиції, систематизація отриманих результатів, формулювання винаходу, участь у підготовці матеріалів для оформлення патентної заявки).

Тези

12. Аракелян М. А., Бобрицкая Л. А. Тенденции распространенности желчекаменной болезни среди населения Украины. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 27–28 берез. 2014 р. X., 2014. С. 255–258.

13. Асланян М. А., Бобрицька Л. О. Перспектива створення комбінованого лікарського препарату жовчогінної дії. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 7–8 листоп. 2014 р. X. : НФаУ, 2014. С. 15–16.

14. Аракелян М. А., Бобрицька Л. О. Вивчення антибактеріальної активності рослинної субстанції фламіну. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 20–21 берез. 2014 р. X., 2014. С. 39–40.

15. Аракелян М. А., Бобрицкая Л. А. Перспектива разработки комбинированного желчегонного препарата. *Достижения и перспективы развития медицинской науки* : материалы IX годичной науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абу Али Ибн Сино с междунар. участием, г. Душанбе, 25 апр. 2014 г. Душанбе : ТГМУ, 2014. С. 259–260.

16. Асланян М. А., Бобрицкая Л. А., Назарова Е. С. Разработка методов контроля качества для таблеток «Лавафлам». *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 12–13 листоп. 2015 р. X. : НФаУ, 2015. С. 290.

17. Асланян М. А., Бобрицкая Л. А. Разработка и валидация методики количественного определения лавандового масла методом газовой хроматографии в препарате «Лавафлам». *Управління якістю в фармації* : матеріали IX наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 22 трав. 2015 р. X., 2015. С. 19.

18. Асланян М. А., Бобрицька Л. О., Назарова О. С. Фармакологічне вивчення гепатозахисної активності таблеток «Лавафлам». *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 13–16 верес. 2016 р. X., 2016. Т. 1. С. 6.

19. Асланян М. А., Бобрицька Л. О., Шпичак О.С., Івко Т.І. Лавафлам: дослідження гепатозахисної активності. *Застосування методів лікування і апіпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 29-30 берез. 2018 р. X., 2018. С. 461-468.

АНОТАЦІЯ

Асланян М. А. Розробка складу та технології таблеток для лікування порушень гепатобіліарної системи. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2018.

Дисертація присвячена розробці складу і технології оригінального лікарського препарату, до складу якого входить комбінація рослинних субстанцій фламіну (0,05 г) і лавандової олії (0,02 г) для комплексного лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів. Лавандова олія в поєднанні з фламіном дозволила розширити спектр дії останнього за рахунок власних антибактеріальних, жовчогінних, антисептичних, спазмолітичних та інших властивостей.

На підставі результатів фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних і мікробіологічних досліджень обґрунтовано склад та розроблено технологію роздільного приготування мас для таблеток «Лавафлам» для комплексної терапії захворювань гепатобіліарної системи.

Суміш лавандової олії отримували твердофазним методом, як допоміжну речовину використовували β -ЦД.

При отриманні суміші фламіну використовували допоміжну речовину - маніт PARTECK M 200, що покращує значення плинності.

Досліджено властивості препарату «Лавафлам», запропоновано методики контролю якості, визначено умови і термін зберігання. Розроблено проекти МКЯ і технологічного регламенту на виробництво таблеток «Лавафлам» у промислових умовах на базі фармацевтичної компанії «Здоров'я».

Ключові слова: «Лавафлам», таблетки, фламін, лавандова олія, технологія.

АННОТАЦІЯ

Асланян М. А. Разработка состава и технологии таблеток для лечения нарушений гепатобилиарной системы. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет. – Харьков, 2018.

Диссертация посвящена разработке состава и технологии оригинального лекарственного препарата, в состав которого входит комбинация растительных субстанций фламина (0,05 г) и лавандового масла (0,02 г) для комплексного лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Лавандовое масло в сочетании с фламином позволило расширить спектр действия последнего за счет собственных антибактериальных, желчегонных, антисептических, спазмолитических и других свойств.

На основании результатов физических, физико-химических, фармако-технологических и микробиологических исследований обоснованы состав и разработана технология раздельного приготовления масс для таблеток «Лавафлам» для комплексной терапии заболеваний гепатобилиарной системы.

Смесь лавандового масла получали твердофазным методом, как вспомогательное вещество использовали β -циклодекстрин.

При получении смеси фламина использовали вспомогательное вещество - маннит PARTEK M 200, улучшающее значение сыпучести.

Исследованы свойства препарата «Лавафлам», предложены методики контроля качества, определены условия и срок хранения. Разработаны проекты

МКК и технологического регламента на производство таблеток «Левафлам» в промышленных условиях на базе фармацевтической компании «Здоровье».

Ключевые слова: «Левафлам», таблетки, фламин, лавандовое масло, технология.

SUMMARY

Aslanian M. A. Development of the composition and technology of tablets for treating of the hepatobiliary system violations. – The manuscript.

Thesis for a candidate degree in pharmaceutical sciences by specialty 15.00.01 «Technology of medicines, organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy». – National University of Pharmacy, MoH of Ukraine, Kharkov, 2018.

The dissertation is devoted to the development of the composition and technology of the combined drug in the form of tablets "Lavaflam" for complex pharmacotherapy of liver and biliary tract diseases.

Literature data on the treatment of the most common diseases of the hepatobiliary system (HBS) have been summarized. The main preconditions of occurrence and factors influencing the development of this disease have been considered, as well as the main directions of the liver, gall bladder and biliary tract diseases treatment. Market research of drug market has been carried out. It has shown that the majority of the range of medicines is formed at the expense of foreign producers, their share accounts for 62%, and domestic occupy 38%.

It has been proved that among the drugs for the treatment of diseases of the HBS, the most common dosage form is tablets, their share is 55%.

An important direction for expanding the range of domestic medicinal products is the creation of new, original combined preparations based on vegetable substances, in particular flaminum and lavender oil, which have high efficiency, safety, quality and, which is most important, availability for the general population, which will allow a complex influence on treatment of HBS diseases and accelerate the recovery process.

The scientific and methodological approach to the development of the composition and rational technology of the solid dosage form has been theoretically substantiated and experimentally confirmed. As a result of the research, a medicinal preparation in the form of "Lavaflam" tablets was created, consisting of a composition of plant components of flaminum (0.05 g) and lavender oil (0.02 g).

The antimicrobial activity of flaminum substance has been established at the expense of the known bioflavonoids (salipurposide, isosalipurposide, kaempferol, luteolin, naringenin, apigenin) relative to aerobic bacteria and fungi: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC 6633, *C. albicans* ATCC 885/653. Lavender oil in combination with flaminum has allowed expanding the spectrum of action of the latter due to its own antibacterial, choloretic, antiseptic, antispasmodic and other properties.

Based on the results of physicochemical and pharmaco-technological studies of plant substances of active ingredients of flaminum and lavender oil, the choice of the technology of separate preparation of tablet masses with these substances was grounded, which consists of the preparation of lavender oil mixture with β -cyclodextrin (mixture A) and preparation of a mixture with flaminum (mixture B). It has

been established that the combination of auxiliary substances of the disintegrating action of croscarmellose sodium (0.03 g) in combination with potato starch (0.022 g) has a significant effect on the disintegration of the tablets, and as a result on the time of their disintegration. As a lubricant, a composition of magnesium stearate (0.006 g) and PEG 6000 in an amount (0.002 g) was chosen.

The method of quantification of flaminum as a sum of flavonoids in transfer to isosalipurposide has been developed, for carrying out the "Quantitative determination" test in the combined drug "Lavaflam", tablets using the method of absorption spectrophotometry in the visible region. The method of determining the identification of flaminum flavonoids with the use of thin layer chromatography has been tested. The method of quantitative determination of lavender oil in the preparation of "Lavaflam" using the GC method has been developed. Validation studies have been conducted. The analytical methods developed are included in the MQC project for this preparation.

The hepatoprotective activity of the test sample of developed Lavaflam tablets, which according in the activity corresponds to the activity of the reference sample "Karsil" (manufactured by PF "Sopharma", Bulgaria) in this model and is characterized by inhibition of LPO activity, antioxidant defense normalization, metabolic and synthetic liver functions enhancement. The results of morphological studies have shown that the drug "Lavaflam" in choleric effect exceeds the reference preparation "Karsil" on the following indicators: expressiveness of fatty degeneration, necrotic manifestations, expressiveness of zones of tissue pattern violation.

The technology and project of the technological regulations for the production of Lavaflam tablets in the industrial environment on the basis of PC "Zdorovya" have been developed and tested.

Key words: "Lavaflam", tablets, flaminum, lavender oil, technology.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АлАт – аланінамінотрансфераза
АсАт – аспаргатамінотрансфераза
ГБС – гепатобіліарна система
ДФУ – Державна фармакопея України
ЖК – жовчні кислоти
ЗВО – заклади вищої освіти
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів
СЗ – стандартний зразок
ТБК – тіобарбітурова кислота
ТШХ – тонкошарова хроматографія
УФ – ультрафіолет

Підписано до друку 21.09.2018 р. Формат 60x84/16.

Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк цифровий.

Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. № б/н.

Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311

