

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

---

**ТОРАСВ КАКАГЕЛЬДИ НУРАЛІСВИЧ**

УДК 615.212.3:615.454.2

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЙ КОМБІНОВАНОГО  
ПРЕПАРАТУ  
НА ОСНОВІ МЕТФОРМІНУ І БЕНФОТИАМІНУ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи  
та судова фармація

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук**

Харків-2019

Дисертацію є рукопис.

Робота виконана на кафедрі організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків.

**Науковий керівник:**

доктор фармацевтичних наук, професор,  
Заслужений діяч науки і техніки  
**НЕМЧЕНКО АЛЛА СЕМЕНІВНА,**  
Національний фармацевтичний університет,  
завідувач кафедри організації та економіки фармації.

**Офіційні опоненти:**

доктор фармацевтичних наук, професор,  
**КАЗАРІНОВ МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ,**  
в.о. завідувача лабораторії технологій готових  
лікарських засобів Державного підприємства  
«Державний науковий центр лікарських засобів і  
медичної продукції», м. Харків;

доктор фармацевтичних наук, доцент,  
**ПОПОВИЧ ВАЛЕРІЙ ПАВЛОВИЧ,**  
головний технолог ТОВ «Виробничо-торгівельна  
фірма «ЕКМІ», м. Київ.

Захист відбудеться «22 березня 2019 року о 12<sup>00</sup> годині на засіданні  
вченої ради Д 64.605.02 у 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 «  » 2019 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
доктор фармацевтичних наук, професор

О.В. Посилкіна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Цукровий діабет (ЦД) – тяжке хронічне прогресуюче захворювання, яке характеризується розвитком серйозних ускладнень, таких як втрата зору, ниркова та судинна недостатність, тощо. На сьогодні одним з найважливіших пріоритетів системи охорони здоров'я більшості країн світу є проблема оптимізації терапії цукрового діабету II-го типу (ЦД2), який з категорії ендемічного захворювання за останні десятиріччя перетворився на глобальну епідемію. За даними ВООЗ, близько 4-6% населення світу страждає на діабет, зокрема ЦД2 складає близько 90% усіх випадків захворювання.

Актуальним завданням сучасної медицини та фармації в аспекті фармакотерапії ЦД2 є створення комбінованих лікарських засобів (ЛЗ), здатних надавати комплексну різноспрямовану дію на ланки патогенезу захворювання, запобігання розвитку ускладнень, зменшення побічних ефектів лікарських препаратів, завдяки чому можливе їх тривале використання.

Незважаючи на широкий спектр цукрознижуvalьних препаратів, що використовуються для лікування ЦД2, на ринку України відсутні комбіновані ЛЗ, які б забезпечували комплексний підхід до терапії, що враховує як основні ланки патогенезу захворювання, так і пов'язані з захворюванням ускладнення та прояви побічної дії цукрознижуvalьних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Загалом патогенетична терапія ЦД2 та його найчастіше ускладнення – діабетична полінейропатія – ґрунтуються на одночасному застосуванні пероральних препаратів метформіну гідрохлориду і бенфотіаміну, доцільною є розробка фіксованої комбінації на основі цих діючих речовин. Комбінації Метформіну гідрохлориду з Бенфотіаміном дозволяють використати переваги гіпоклікемічної дії метформіну та забезпечать зменшення ймовірності важкого ускладнення (поліневропатії) за рахунок додаткової терапії бенфотіаміном, що й визначає особливу актуальність дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт (НДР) Національного фармацевтичного університету (НФаУ) та є фрагментом комплексної теми «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945, термін дії 2014–2019); робота була запланована згідно з НДР «Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах» (номер державної реєстрації 0108U009174; термін дії 2008–2013), тема дисертаційної роботи затверджена Вчену радою НФаУ (протокол № 74 від 15.02.2012 р.).

**Мета і завдання дослідження.** Метою дисертаційної роботи є розробка обґрутованого складу та технології антидіабетичного

комбінованого препарату на основі метформіну гідрохлорида і бенфотіаміну, а також методів стандартизації ЛЗ.

Згідно поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз ринку та обґрунтувати доцільність вибору АФІ для нової ефективної антidiабетичної комбінації;
- обґрунтувати методологічний підхід до створення нового комбінованого препарату на основі відомих АФІ;
- визначити фармакологічну активність розробленої нової антidiабетичної комбінації Метформіну гідрохлорида 400 мг і Бенфотіаміну 20 мг;
- на основі проведених досліджень обґрунтувати склад і лікарську форму (ЛФ) препарату;
- запропонувати технологію виробництва капсул Метформіну гідрохлорида 400 мг і Бенфотіаміну 20 мг;
- розробити документацію з контролю якості ЛЗ: специфікацію та проект методики контролю якості (МКЯ) на капсули Метформіну гідрохлорида 400 мг і Бенфотіаміну 20 мг;
- розробити нормативно-технологічну документацію: проект технологічного регламенту та провести апробацію технології в умовах промислового виробництва.

*Об'єкт дослідження* – препарати метформіну гідрохлорида, бенфотіамін, капсули Метформіну гідрохлорида 400 мг і Бенфотіаміну 20 мг.

*Предмет дослідження* – процес створення нового комбінованого антidiабетичного ЛЗ на основі відомих АФІ: Метформіну гідрохлорида (400 мг) і Бенфотіаміну (20 мг) у формі капсул.

**Методи дослідження.** Якісний і кількісний вміст АФІ визначали фармакопейними методами гравіметрії і спектрофотометрії, а також метод ВЕРХ. При вирішенні поставлених завдань використовували також фармакопейні методи досліджень технологічних і фізико-хімічних властивостей АФІ та допоміжних речовин, фізичних і технологічних властивостей суміші для інкапсулювання, фармакотехнологічні випробування розробленого ЛЗ у формі капсул. Усі прилади, що використовувалися у дослідженнях, пройшли державну метрологічну повірку та атестацію. Визначення фармакологічної активності було проведене за методиками *in vivo*. Статистичну обробку результатів експериментів проводили згідно вимог ДФУ та за допомогою програми Microsoft Excel.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Запропоновано методологічний підхід до створення фармацевтичної комбінації на базі відомих АФІ для розробки нових комбінованих лікарських препаратів.

Вперше теоретично обґрунтована та запропонована нова антidiабетична комбінація Метформіну гідрохлорида (400 мг) та Бенфотіаміну (20 мг), всебічно вивчена фармакологічна активність нової комбінації АФІ Метформіну гідрохлорида (400 мг) та Бенфотіаміну (20 мг) та

доведена її перевага перед стандартною схемою лікування середньотерапевтичною дозою метформіну.

Вперше в Україні обґрунтовано та експериментально розроблено склад і технологію ЛЗ на основі нової антидіабетичної комбінації Метформіну гідрохлорида 400 мг та Бенфотіаміну 20 мг у формі капсул.

Експериментально апробовано в умовах промислового виробництва напрацювання капсул Метформіну гідрохлорида 400 мг та Бенфотіаміну 20 мг під умовною назвою ЛЗ «Бенфомет, капсули» за розробленою технологією.

Розроблено методики кількісного визначення АФІ в ЛЗ спектрофотометричним методом, проведено валідацію методик.

Обґрунтовано та запропоновано методики стандартизації ЛЗ у формі капсул Метформіну гідрохлорида 400 мг і Бенфотіаміну 20 мг, розроблено проект МКЯ на препарат у формі капсул Метформіну гідрохлорида 400 мг і Бенфотіаміну 20 мг.

Новизна досліджень підтверджена та захищена деклараційним патентом України на корисну модель № u201612858 «Фармацевтична композиція з антидіабетичною дією для лікування цукрового діабету II-го типу» (10.05.2017 р.).

За результатами дослідження оформлено інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я «Антидіабетичний засіб», № 53-2018 (протокол ПК «Фармація» № 103 від 25.10.2017 р.).

**Практичне значення отриманих результатів.** За результатами експериментальних досліджень розроблено нову антидіабетичну комбінацію Метформіну гідрохлорида 400 мг та Бенфотіаміну 20 мг.

Обґрунтовано склад і розроблено технологію виробництва ЛЗ капсули Метформіну гідрохлорида 400 мг та Бенфотіаміну 20 мг.

Розроблено технологічну схему та проект технологічного регламенту на виробництво капсул, що містять Метформіну гідрохлорида 400 мг та Бенфотіаміну 20 мг. Визначені критичні точки виробництва, параметри їх контролю та МКЯ.

Розроблено документацію з контролю якості: специфікацію та проект МКЯ на ЛЗ капсули Метформіну гідрохлорида 400 мг і Бенфотіаміну 20 мг (капсули тверді №20 (10×2) під умовною назвою «Бенфомет, капсули»).

Виробництво ЛЗ у формі капсул, що містять Метформіну гідрохлорида 400 мг та Бенфотіаміну 20 мг по 10 капсул у блістері, по 2 блістери у пачці опрацьовано в умовах промислового виробництва ПрАТ «Технолог» (м. Умань) відповідно до розробленого технологічного регламенту ТР 64-14181442-180-2017 (акт впровадження від 25.11.2017 р.) Згідно акту впровадження, перевірена відтворюваність параметрів технологічного виробництва препарату і встановлено повне відтворення технології, що викладена у проекті регламенту, а виготовлені зразки відповідали вимогам проекту МКЯ на даний ЛЗ.

ЛЗ у формі капсул Метформіну гідрохлорида 400 мг і Бенфотіаміну 20 мг включено до перспективного плану розвитку ПрАТ «Технолог» на 2018-2019 рр.

Фрагменти роботи впроваджені у навчальний процес кафедр управління та економіки фармації з технологією ліків ПКСФ і заводської технології ліків НФаУ (акти від 24.12.14 і 24.02.15 відповідно).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, присвяченою розробці науково обґрунтованого складу нової фармацевтичної комбінації та комбінованого ЛЗ на її основі, технології одержання твердої лікарської форми антидіабетичної дії.

Особисто автором проведено інформаційний пошук за темою дисертаційної роботи, проведено аналіз ринку та узагальнено стан сучасних досліджень за визначеною проблематикою. Усі експериментальні технологічні дослідження, що наведені у дисертаційній роботі, виконані дисертантом особисто на базі Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів (ДНДЛ з КЯЛЗ) НФаУ, систематизовано та статистично оброблено результати випробувань.

За участю автора розроблено проект технологічного промислового регламенту на виробництво капсул Метформіну гідрохлорида 400 мг і Бенфотіаміну 20 мг і проведено їх напрацювання в умовах промислового виробництва.

Розроблено та апробовано МКЯ на ЛЗ на базі ДНДЛ з КЯЛЗ НФаУ. Дисертантом оброблено, систематизовано та проаналізовано результати фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень, визначені валідаційні характеристики методик кількісного визначення АФІ у ЛЗ.

Дисертантом оброблено та проаналізовано результати досліджень.

Постановка мети, завдань, обговорення результатів проведени разом з науковим керівником. Наукові роботи опубліковані у співавторстві з А.С. Немченко, Н.А. Цубановою, О.М. Безчаснюком, С.М. Губарь, Л.В. Євсєєвою, С.М. Коваленко, Губіним Ю.І., Назаркіною В.М. Особистий внесок дисертанта вказується за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку опублікованих праць.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації: Безчаснюк О.М. «Разработка технологии и аппаратурного оформления получения лечебно-профилактических фитохимических препаратов – фиточаев», Харків, 1996; Губін Ю.І. «Соединения сердечно-сосудистого действия, методы их получения и установление строения» Харків, 1996; Губарь С.М. «Стандартизация оценки результатов професийного тестирования фармацевтических лабораторий на примере фармакопейных методов анализа» Харків, 2013; Цубанова Н.А. «Антигіпоксичні та органопротекторні властивості спіроциклических похідних оксіндолу (експериментальне дослідження)», Харків, 2014; Назаркіна В.М. «Наукове обґрунтування аспектів управління соціально-трудовими відносинами у фармацевтичній галузі», Київ, 2003; Коваленко С.М. «Теоретичне та експериментальне

обґрунтування складу та технології комбінованих лікарських препаратів на основі сульфурорганічних кислот», Харків, 2014.

**Апробація результатів дисертації.** Основний зміст дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях: міжнародній науково-практичній конференції «Оцінка медичних технологій та можливі механізми їх впровадження в Україні» (Київ, 16 жовтня 2012 р.); національному конгресі з міжнародною участю «Клінічна фармація: 20 років в Україні» (Харків, 21-22 березня 2013 р.); науково-практичній конференції до 110-річчя з дня становлення фармацевтичної освіти на півдні України «Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України» (Одеса, 6-7 грудня 2013 р.); міжнародній науково-практичній інтернет-конференції кафедри аналітичної хімії (Харків, 19-20 березня 2015 р.); IX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» (Харків, 22 травня 2015 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями» (Харків, 5 листопада 2015 р.); міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 14-15 листопада 2017 р.); VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 13 жовтня 2017 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових робіт, в тому числі 7 наукових статей у фахових виданнях, з них 1 у виданнях інших держав; 8 тез доповідей, 1 патент України на корисну модель та 1 інформаційний лист про нововведення у системі охорони здоров'я.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 203 сторінках машинописного тексту (обсяг основного тексту дисертації 162 сторінки), складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 8 додатків. Робота проілюстрована 33 таблицями, 27 рисунками. Список використаних джерел містить 114 найменувань, з них 69 кирилицею та 45 латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми дослідження, відображену зв'язок роботи з науковими планами і темами, визначено мету, завдання, об'єкт, предмет, методи дослідження, розкрито наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, зазначено особистий внесок автора, подано відомості про впровадження та апробацію результатів дослідження.

**Розділ 1 Актуальність створення комбінованого лікарського засобу для лікування цукрового діабету 2 типу.** В огляді літератури наведено характеристику цукрового діабету II-го типу, наведено етіопатогенетичні чинники та клінічні ознаки захворювання. Представлені основні принципи

фармакотерапії ЦД2 та її проблеми. Проаналізовано ринок цукрознижувальних препаратів для лікування ЦД2.

На основі оглядів результатів мета-аналізу великих вибірок медичної інформації наведені порівняльні характеристики з оцінки ефективності та безпеки основних цукрознижувальних препаратів. Визначено, що терапія ЦД2 потребує врахування гетерогенності патогенезу даного типу захворювання, виникнення побічних ускладнень та проявів побічних ефектів лікарської терапії. Тенденція до зростання захворюваності на ЦД2 підтверджує вправданість і необхідність активізації розробок нових ЛЗ.

На основі проведеного аналізу наукової літератури показано, що на сьогодні метформін є препаратом з найбільш доведеною ефективністю і безпекою для лікування ЦД2. Визначено можливість використання більш низьких терапевтичних доз для комбінованих ЛЗ, що сприятиме кращій їх переносимості, зменшенню частоти побічних ефектів.

Проаналізовано можливість впливу додаткової коригуючої терапії бенфотіаміном ускладнень ЦД2 для зниження ймовірності їх розвитку.

Визначено перспективи терапії ЦД2 шляхом створення нового комбінованого антидіабетичного засобу на основі метформіну та бенфотіаміну, здатного надавати комплексну дію на різні ланки патогенезу захворювання, сприяти зменшенню пов'язаних з ним ускладнень, знижувати побічні ефекти терапії.

Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку показав, що аналогів комбінованого препарату цукрознижувальної дії, що містить Метформін гідрохлорид 400 мг та Бенфотіамін 20 мг (у капсулах) не зареєстровано в Україні. За результатами проведених досліджень, окрім покращеної антидіабетичної дії вказаний препарат характеризується більшою економічною доступністю.

**Розділ 2 Об'єкти та методи дослідження.** У розділі наведено загальну методологію проведення досліджень, з урахуванням якої складено план експерименту та представлено характеристики об'єктів і методів досліджень.

**Розділ 3 Обґрунтування концепції нового комбінованого препаратору для лікування ЦД2.** Для визначення цільового профілю нового ЛЗ та системного планування проведення досліджень запропонований методологічний підхід до розробки нового комбінованого ЛЗ з розробкою алгоритму досліджень. Цілісний підхід, розуміння функціональних вимог кожного з етапів і їх взаємозв'язок дозволяють створити ефективну загальну схему (алгоритм) проектування фіксованої комбінації діючих речовин як частини загального процесу створення нового комбінованого ЛЗ. Алгоритм проектування фіксованої комбінації (рис. 1) складається з 4-х основних етапів: 1) оцінки доцільності ЛП, 2) розробки цільового профілю ЛП, 3) розробки базової концепції (нової комбінації АФІ), 4) доказу концепції ЛП.

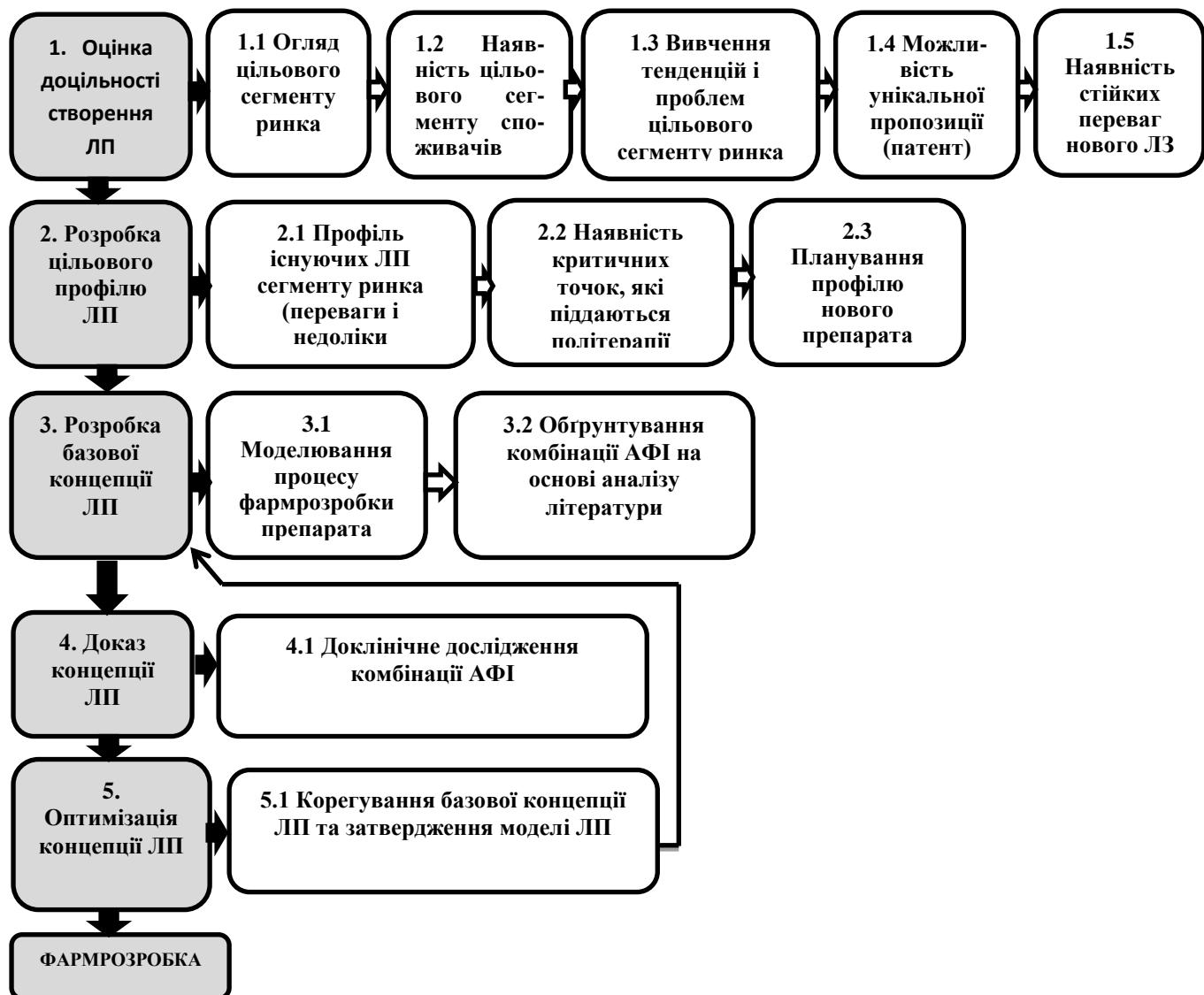


Рис. 1 Загальний алгоритм створення нового комбінованого ЛЗ

Запропоновано загальний алгоритм створення комбінованого ЛЗ може бути використана для розробки будь-якого препарату на основі комбінації відомих АФІ (рис. 1). На основі наведеного алгоритму нами розроблена модель ЛП для лікування цукрового діабету 2-го типу на основі метформіну гідрохлорида та бенфотіаміну. Запропонована комбінація АФІ метформіну гідрохлорида в одиниці дозування засобу – 400мг, (що відповідає дозі 1200 мг на добу при загальноприйнятому 3-х кратному прийомі ЛЗ) і кількість бенфотіаміну в одиниці дозування засобу – 20 мг (відповідає дозі 60 мг на добу при загальноприйнятому 3-х кратному прийомі ЛЗ).

Запропонована композиція дозволить забезпечити зниження побічної дії метформіну за рахунок зниження на 20% його дози без зміни ефективності, а також дозволить знизити ймовірність і тяжкість довготривалих ускладнень захворювання за рахунок впливу бенфотіаміну.

Для доказу наукової обґрунтованості концепції нового антидіабетичного ЛЗ проведені фармакологічні дослідження нової комбінації АФІ. Інсулінозалежний цукровий діабет моделювали згідно рекомендацій

«Доклінічні дослідження лікарських засобів» (О. В. Стефанов, 2001) підшкірним введенням щурам дексаметазону у дозі 0,125 мг/кг протягом 14 днів з одночасним утриманням тварин на висококалорійній вуглеводній дієті. Експериментальні тварини були розподілені на такі групи: інтактний контроль; контрольна експериментальна патологія; тварини, які отримували композицію метформіну у дозі 72 мг/кг (відповідає дозі для людини 1200 мг на добу) і бенфотіаміну у дозі 3,6 мг/кг (відповідає дозі для людини 60 мг на добу), на тлі експериментальної патології; тварини, які одержували препарат порівняння метформін у дозі 90 мг/кг (відповідає середньодобовій дозі для людини 1500 мг) на тлі патології.

Дослідження динаміки приросту маси тіла у щурів з дексаметазоновим цукровим діабетом показало, що введення нової композиції метформіну і бенфотіаміну дозволило контролювати зміни маси тіла на тлі високовуглеводної дієти: показник приросту маси тіла був на рівні препарату порівняння метформіну у більш високій дозі.

Дослідження показників вуглеводного та ліпідного обміну у щурів на тлі дексаметазонового цукрового діабету показало, що запропонована нами композиція на основі метформіну і бенфотіаміну нормалізує досліджувані показники вуглеводного та ліпідного обміну (вміст глюкози, інсуліну, вільних жирних кислот, триацилгліцеролів та холестерину у сироватці крові) до межі фізіологічної норми інтактного контролю, при цьому не поступається активності препарату порівняння метформіну. Зниження на 20% дози метформіну у новій комбінації АФІ не призвело до статистично значущих відмінностей ефективності з препаратом порівняння метформіном, що вводиться у середньодобовій дозі 90 мг/кг, за впливом на вуглеводний і ліпідний обмін. Даний феномен можна пояснити, тим, що бенфотіамін потенціює дію метформіну.

Результати вивчення впливу нової комбінації АФІ на показники системи ПОЛ-АОС (перекисне окислення ліпідів – антиоксидантна система) в умовах експериментального цукрового діабету показали, що введення щурам нової комбінації АФІ достовірно нормалізує показники балансу ПОЛ-АОС до рівня інтактного контролю. За здатністю нормалізувати процеси перекисного окислення і відновлювати роботу ендогенної антиоксидантної системи нова комбінація АФІ перевершує дію препарату порівняння.

При цукровому діабеті, що характеризується системними порушеннями обміну речовин, крім порушень вуглеводного, ліпідного профілів і дисбалансом системи ПОЛ-АОС, не менш небезпечними можуть бути порушення енергетичного метаболізму, що призводять до множинних ускладнень й значно обтяжують перебіг захворювання. Нова композиція метформіну і бенфотіаміну нормалізувала всі досліджувані показники церебрального енергетичного обміну щодо групи контрольної патології й достовірно перевищувала ефективність препарату порівняння метформіну.

Таким чином, фармакологічними дослідженнями підтверджено, що нова композиція АФІ – метформіну гідрохлорида 400 мг та бенфотіаміну 20 мг є антидіабетичний засіб з вираженим антиоксидантним ефектом й

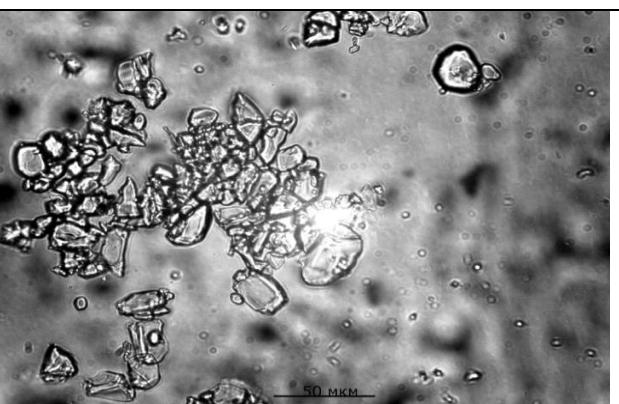
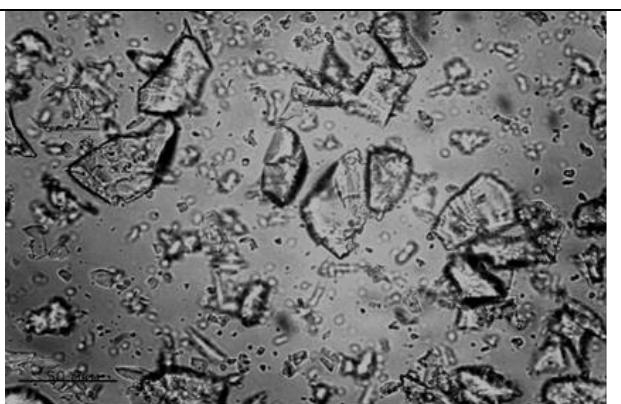
здатністю відновлювати клітинний енергodeфіцит, що є суттєвою перевагою нової композиції перед стандартною схемою лікування, що включає монотерапію середньодобовими дозами метформіну. Запропонована композиція АФІ дозволить забезпечити зниження побічної дії метформіну за рахунок зниження на 20% його дози без зміни ефективності, а також дозволить знизити ймовірність і тяжкість довготривалих ускладнень захворювання за рахунок впливу бенфотіаміну.

#### **Розділ 4 Розробка технології комбінованого препарату в капсулах.**

У розділі наведено результати вивчення фізико-хімічних і фармакотехнологічних параметрів діючих речовин для розробки оптимального складу та науково обґрунтованої технології отримання комбінованого препарату на основі метформіну і бенфотіаміну у формі капсул.

Можливість використання порошків у виробництві визначається їх технологічними властивостями, які значною мірою залежать від їх дисперсності й форми кристалів субстанцій. Нами були вивчені кристалографічні, фізико-хімічні та технологічні властивості субстанцій метформіну гідрохлорида (фірми Aarti Drugs Ltd., Індія) і бенфотіаміну (фірми «Yonezawa Hamari Chemicals Ltd Company», Японія), експериментальних сумішей цих діючих речовин, а також капсульних мас для розробки препарату.

Вивчення кристалографічних характеристик (форми, розмірів кристалів, рельєф їх поверхні) проводили методом мікроскопії відповідно до ДФУ 2.9.37 за допомогою мікроскопа з фотоадаптером UNIKO (США). Визначення фізико-хімічних і технологічних властивостей (насипна маса, насипний об'єм, текучість, насипна густина) субстанцій діючих речовин і експериментальних сумішей проводили за стандартними фармакопейними методиками. Порошок метформіну гідрохлорида (рис. 2) є полідисперсним і являє собою кристали ромбічної форми різного розміру від 29 мкм до 238 мкм. Субстанція бенфотіаміну (рис. 3) також є полідисперсним порошком і являє собою різні агрегати розміром від 95 мкм до 339 мкм.

	
Рис. 2 Кристалографія порошку метформіну гідрохлорида	Рис. 3 Кристалографія порошку бенфотіаміну

Гранулометричний склад АФІ також визначали методом лазерної дифракції на приладі «Mastersizer 2000», виробник фірма Malvern. Визначення проводили відповідно до вимог ДФУ 2.9.31. «Визначення розміру частинок методом лазерної дифракції» (рис. 4 та 5).

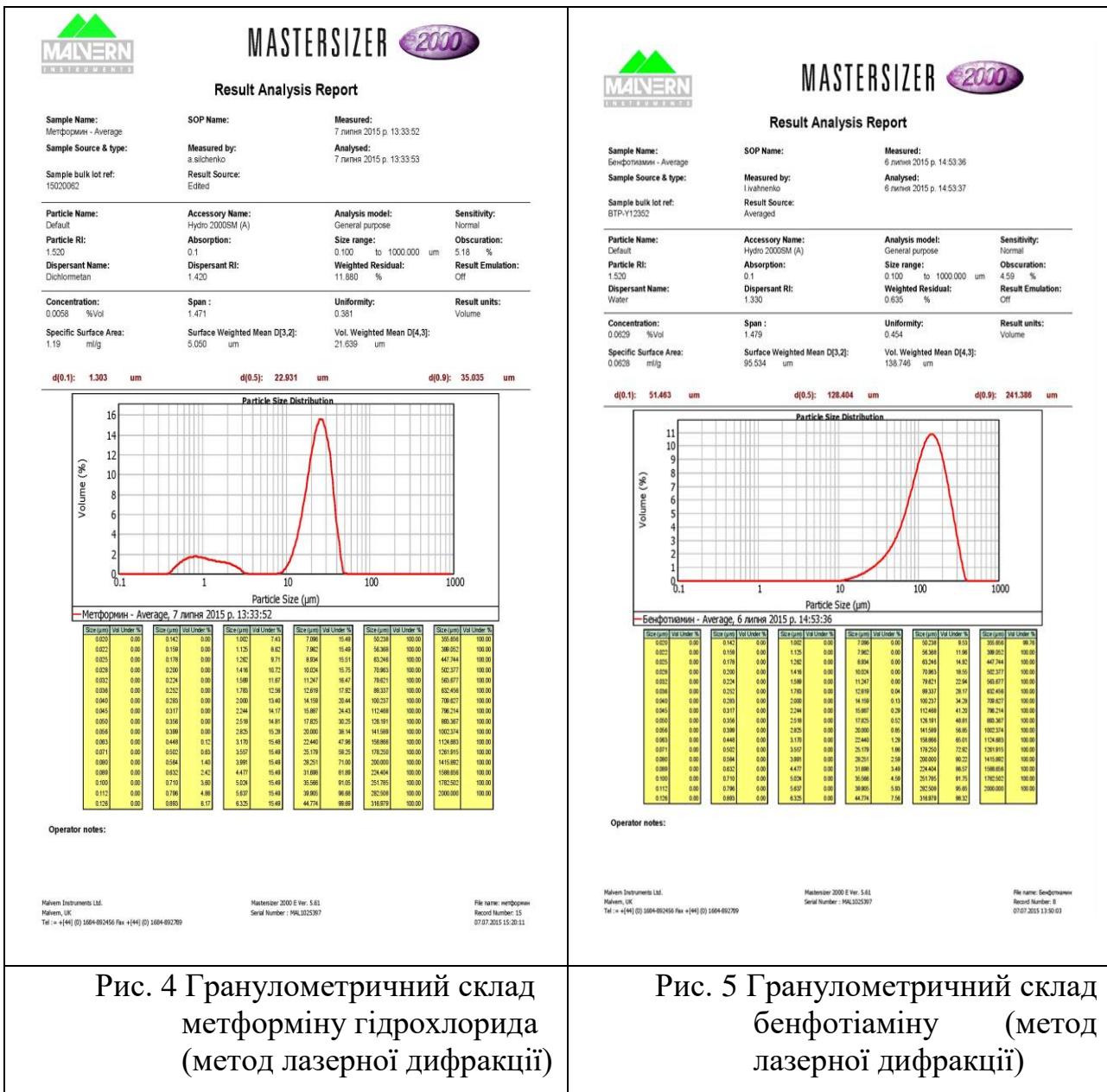


Рис. 4 Гранулометричний склад метформіну гідрохлориду (метод лазерної дифракції)

Рис. 5 Гранулометричний склад бенфотіаміну (метод лазерної дифракції)

Нами були досліджені технологічні характеристики (насипна маса, насипний об'єм, текучість) діючих речовин, а також суміші метформіну гідрохлориду і бенфотіаміну (табл. 1).

Встановлено, що метформіну гідрохлорид і суміш досліджуваних субстанцій метформіну і бенфотіаміну не мають текучості, що потребує введення допоміжних речовин для зміни цього параметру.

Розрахований, виходячи зі значення насипної маси субстанцій, об'єм, який займає суміш діючих речовин препарату, склав 0,94 см<sup>3</sup>. Для такого об'єму можуть бути обрані капсули № 00 відповідно до ДФУ.

Для забезпечення повного заповнення об'єму капсули № 00 виникла необхідність введення до складу капсульної маси, крім змащувальної речовини для поліпшення текучості, введення наповнювача.

**Таблиця 1**  
**Технологічні характеристики досліджуваних субстанцій та їх експериментальних сумішей**

Найменування об'єкта	Метформіну гідрохлорид «Aarti Drugs Ltd.», Індія	Бенфотіамін «Yonezawa Hamari Chemicals Ltd Company», Японія	Суміш Метформіну гідрохлорида та Бенфотіаміну (20 : 1)
Текучість, с/100 г	безкінечність	2,57	безкінечність
Насипний об'єм $V_0$ , мл	102± 0,2	104 ± 0,2	112± 0,2
Насипний об'єм після усадки $V_{10}$ , мл	96± 0,1	99± 0,2	105± 0,2
Насипний об'єм після усадки $V_{500}$ , мл	62± 0,1	89± 0,1	65± 0,1
Насипний об'єм після усадки $V_{1250}$ , мл	62± 0,2	85± 0,2	65± 0,2
Здатність до усадки $V_{10} - V_{500}$ , мл	40± 0,5	10± 0,5	40± 0,5
Насипна густина $m/V_0$ , г/мл	0,45± 0,02	0,80± 0,01	0,44± 0,02
Насипна густина після усадки $m/V_{1250}$ , г/мл	0,74± 0,02	0,95± 0,01	0,76± 0,02

Примітка: n= 5; P = 95%

Нами було вивчено фармакотехнологічні характеристики допоміжних речовин і визначено їх функціональне призначення (табл. 2).

У складі капсульної маси суміш діючих речовин становить 420 мг за масою та 0,94 см<sup>3</sup> за об'ємом. Нами розраховано, що для забезпечення повного заповнення об'єму капсули № 00 кількісний вміст наповнювача має становити 10-15%. Ковзні речовини додають, як правило, у кількості до 1%.

Результати визначення технологічних характеристик капсульних мас з різними допоміжними речовинами представлені в табл. 3.

Розроблений нами склад капсул (суміш № 1) з метформіну гідрохлоридом і бенфотіаміном та МКЦ у якості наповнювача має задовільні технологічні характеристики, які дозволяють обрати пряме змішування компонентів при наповненні капсул. Таким чином, розроблено оптимальний склад препарату, який наведено у табл. 4.

Одним з етапів дослідження нових лікарських препаратів є вивчення сумісності компонентів у багатокомпонентних ЛФ. Сумісність компонентів ЛФ була досліджена двома способами:

1. Дослідження наявності фізико-хімічної та хімічної взаємодії АФІ.
2. Вивчення стабільності ЛФ у процесі зберігання.

**Таблиця 2**  
**Функціональне призначення і фармако-технологічні**  
**характеристики допоміжних речовин**

Назва речовини	Функціональне значення	Виробник, НТД	Показники	Результати
1	2	3	4	5
Целюлоза мікрокристалічна (МКЦ)	Формоутворювач, наповнювач дезінтегрант	«Minctai chemical Co., Ltd», Тайвань; ЕР	Насипний об'єм, г/см <sup>3</sup> Вологість, % Текучість, с/100 г	0,298 ± 0,02 0,8 ± 0,20 1,05 ± 0,05
Лактози моногідрат	Формоутворювач, наповнювач	Китай; ЕР ДФУ 2.0	Насипний об'єм, г/см <sup>3</sup> Вологість, % Текучість, с/100 г	0,53 ± 0,02 1,2 ± 0,20 88,5 ± 0,50
Полівініл-піролідон (ПВП)	Формоутворювач, наповнювач	«Merck», Німеччина; ЕР ДФУ 2.0	Насипний об'єм, г/см <sup>3</sup> Вологість, % Текучість, с/100 г	0,23 ± 0,02 0,40 ± 0,20 128,5 ± 0,80
Магнію стеарат	Змащуючий, антифрикційний компонент	НПП Електро-газохім, Україна ТУ У 22942814. 004-2000, ЕР	Вологість, % Насипний об'єм, г/см <sup>3</sup>	2,10 ± 0,02 0,33 ± 0,02

**Таблиця 3****Технологічні характеристики капсульних мас**

№ з/п	Склад капсульної маси	Насипний об'єм, мл	Насипна густина, г/мл	Текучість с/100г	Кут природного відкосу, град	Втрата в масі при висушуванні
1	2	3	4	5	6	7
1	Метформіну гідрохлорид 400мг Бенфотіамін 20 мг МКЦ Магнію стеарат	115 ± 0,02	0,49 ± 0,01	13,95 ± 0,01	20 ± 5	2 ± 0,50

Продовж. табл 3

1	2	3	4	5	6	7
2	Метформіну гідрохлорид 400мг Бенфотіамін 20 мг Кальцію фосфат дигідрат двохосновний Магнію стеарат	112 ± 0,02	0,79 ± 0,02	18,95 ± 0,08	50 ± 5,00	10 ± 0,50
3	Метформіну гідрохлорид 400мг Бенфотіамін 20 мг ПВП Магнію стеарат	120 ± 0,02	0,59 ± 0,01	25,95 ± 0,05	30 ± 5	15 ± 0,50

Таблиця 4

**Склад запропонованого комбінованого препарату «Бенфомет»**

№ з/п	Найменування компонентів	Склад на одну капсулу	
		мг	% (м/м)
<i>Діючі речовини:</i>			
1	Метформіну гідрохлорид	400,00	80,00
2	Бенфотіамін	20,00	4,00
<i>Допоміжні речовини:</i>			
3	Целюлоза мікрокристалічна (М-101)	75,00	15,00
4	Магнію стеарат	5,00	1,00
Маса вмісту капсули		500,00	100,00

Для визначення можливої фізико-хімічної взаємодії АФІ проводили випробування в умовах підвищеної температури в обмежений період часу – витримування при температурі +40°C протягом 7 діб. Зовнішній вид суміші АФІ не зазнав змін, що дає можливість зробити припущення щодо відсутності фізико-хімічної взаємодії АФІ. Хімічну сумісність компонентів вивчали за допомогою методу УФ спектрофотометрії: реєстрували УФ спектри розчинів АФІ та суміші АФІ (1:1) у 0,1 М HCl у часі. Спектри УФ-поглинання розчинів суміші АФІ не зазнають суттєвих змін у часі (через 48 годин), що дає можливість зробити припущення щодо відсутності хімічної взаємодії компонентів ЛЗ – метформіну гідрохлорида та бенфотіаміну.

Вивчення стабільності ЛФ у процесі зберігання (при температурі (25±2)°C і (60 ± 5)% відносної вологості), проведено протягом 2 років та 3-х місяців показали відсутність суттєвих змін показників якості препарату, що підтверджує відсутність взаємодії компонентів АФІ та їх сумісність.

На підставі проведених фармакотехнологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтovanий склад твердої лікарської форми у формі

капсул. Для виготовлення капсульної маси нами використовувався метод прямого змішування компонентів.

Розроблена загальна схема виробництва капсул «Бенфомет» на основі Метформіну гідрохлорида 400 мг і Бенфотіаміну 20 мг представлена на рис. 6. Розробка препарату у рамках моделі фармацевтичної системи якості вимагає попереднього аналізу виробничого процесу та виявлення критичних етапів, збій у роботі яких може позначитися на якості продукції, що випускається. Параметри процесу, варіабельність яких може вплинути на якість ЛЗ, повинні бути виявлені та визначена стратегія їх контролю.

Для виявлення критичних точок нами використана діаграма Ісікави, яка забезпечує системний підхід до визначення всіх факторів, що впливають на технологічний процес (рис. 7). Для узагальнених категорій визначені найбільш значущі фактори, які є носіями чинників ризику і можуть привести до негативних наслідків.



Рис. 6 Загальна технологічна блок-схема виробництва ЛФ у капсулах (початок)



Рис.6 Загальна технологічна блок-схема виробництва ЛФ у капсулах (продовження)

*Примітка: сірим кольором позначені критичні стадії у процесі виробництва.*

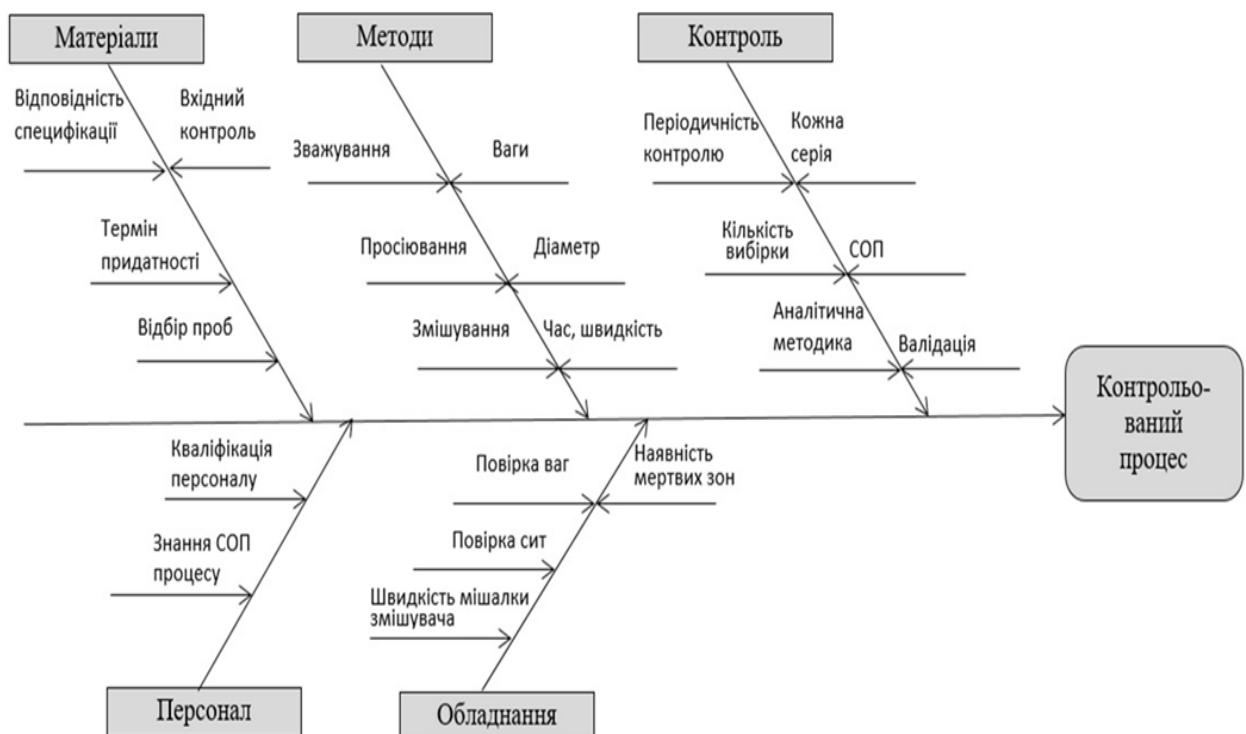


Рис. 7 Діаграма Ісікави для визначення критичних точок процесу виробництва капсул Метформіну гідрохлорида 400 мг і Бенфотіаміну 20 мг

У ході напрацювання капсул Метформіну гідрохлорида 400 мг і Бенфотіаміну 20 мг досліджено критичні параметри процесу, варіабельність

яких може вплинути на показники якості ЛЗ, визначена їх характеристика та стратегія контролю і контрольні значення.

Основним критичним параметром, варіабельність якого може істотно вплинути на якість ЛЗ, – однорідність при змішуванні АФІ при отриманні капсульної маси. Для моніторингу та коригування небезпечного фактору нами уведений проміжний контроль однорідності змішування на стадії «Змішування компонентів» (проміжний продукт), а до аналітичної нормативної документації на ЛФ внесено тест «Однорідність дозованих одиниць» (ОДО). Визначення однорідності змішування запропоновано провести у складі попередньої валідації критичних етапів технологічного процесу при масштабуванні.

**Розділ 5 Розробка методик контролю якості антидіабетичного комбінованого препарату на основі метформіну і бенфотіаміну.** У розділі наведено результати експериментальних досліджень з розробки методик контролю якості ГЛФ капсул Метформіну гідрохлорида 400 мг та Бенфотіаміну 20 мг.

На сучасному фармацевтичному ринку до якості ЛЗ та їх стандартизації висуваються вимоги, які зазначені у Державній фармакопеї України (ДФУ). Фармакопея формулює набір уніфікованих показників як якісних, так й кількісних для контролю якості ЛЗ та надає межі допустимих значень. Відповідно до цих вимог нами розроблена специфікація на ЛФ капсули Метформіну гідрохлорида 400 мг та Бенфотіаміну 20 мг під умовою назвою «Бенфомет, капсули» та розроблено проект МКЯ на ЛЗ.

ЛЗ «Бенфомет, капсули» відноситься до твердих дозованих форм для орального застосування та представляє собою тверді капсули. Згідно з вимогами ДФУ до специфікації на ЛЗ у формі капсул повинні бути включені такі показники якості: «Опис», «Ідентифікація», «Супровідні домішки», «Розчинення», «Однорідність дозованих одиниць», «Кількісне визначення».

Для ідентифікації діючих речовин нами були обрані два методи: спектрофотометричний метод та метод ВЕРХ: 1) спектрофотометричний метод дозволяє провести ідентифікацію АФІ метформіну гідрохлориду за характерними спектральними характеристиками в УФ області: для метформіну гідрохлорида максимум поглинання за довжини хвилі ( $234\pm2$ ) нм, для бенфотіаміну – довжина хвилі ( $270\pm2$ ) нм; 2) метод ВЕРХ дозволяє ідентифікувати діючі речовини на хроматограмі випробуваного розчину за часом утримування основного піку, який має відповідати часу утримування основного піку на хроматограмі розчину порівняння (розчину стандартного зразка діючої речовини).

Показник «Середня маса» враховує допустимі відхилення не більше  $\pm 5\%$ . Для препарату регламентована маса вмісту капсули становить 500 мг. Таким чином, верхня межа середньої маси вмісту капсули дорівнює  $500 \text{ мг} + 5\% = 525 \text{ мг}$ , нижня межа 500 мг – 5% = 475 мг.

Визначення супровідних домішок проводили методом рідинної хроматографії. Методика випробування відповідає вимогам ДФУ, розділ 2.2.29. Використовується методика визначення супровідних домішок для метформіну гідрохлорида монографії ДФУ.

Тест Розчинення виконується згідно вимог ДФУ, 2.9.3. Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм. Середовище розчинення – 0.1М розчин хлористоводневої кислоти, 1000 мл. Обладнання: прилад 1, швидкість обертання кошика – 100 об/хв. Час розчинення: 45 хв. Для аналітичної методики кількісного визначення розчинених діючих речовин у середовищі розчинення використовують спектрофотометричний метод. Допоміжні компоненти ЛФ стеарат магнію та мікрокристалічна целюлоза в умовах експерименту не розчиняються та не впливають на спектрофотометричне визначення діючих речовин.

Тест «Однорідність дозованих одиниць» виконується згідно вимог ДФУ 2.9.40. ОДО. Тест ОДО регулює межі вмісту діючої речовини у кожній дозованій одиниці в серії. Цей вміст має знаходитися в прийнятіх межах від номінального вмісту (зазначеного у розділі «Склад»). Для визначення ОДО для метформіну гідрохлорида ми використовували розрахунково-ваговий метод, для бенфотіаміну, вміст, якого у препараті складає 20 мг, використовували метод прямого визначення за спектрофотометричною методикою кількісного визначення бенфотіаміну.

При розробці методик кількісного визначення АФІ нами запропоновано метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області. Кількісне визначення індивідуального компоненту у складних системах спектрофотометричним однохвильовим методом можливе за умови специфічного інтенсивного поглинання компонента та відсутності накладення спектрів іншого компоненту.

Для ЛЗ «Бенфомет, капсули» розробка спектрофотометричної методики за власним поглинанням особливо доцільна для визначення однорідності дозованих одиниць (ОДО) для бенфотіаміну, критичного параметра розробленої ЛФ, оскільки проведення такого аналізу іншим методом (ВЕРХ) вимагає значних витрат часу. Нами була проведена оцінка використання спектрофотометричного методу для розробки методики кількісного визначення АФІ бенфотіаміну в ЛФ (для тестів Кількісне визначення, Однорідність дозованих одиниць, Розчинення).

Проведені дослідження дають підставу використовувати кисле середовище (0.1M розчин HCl) і довжину хвилі 270 нм для кількісного визначення бенфотіаміну у двокомпонентній системі з метформіну гідрохлоридом.

Нами проведені дослідження валідаційних параметрів спектрофотометричної методики кількісного визначення бенфотіаміну при довжині хвилі 270 нм у 0.1M розчині HCl на модельних розчинах в присутності метформіну гідрохлорида у співвідношенні концентрацій 20:1 (табл. 5).

Таблиця 5

**Валідаційні параметри спектрофотометричної методики кількісного визначення бенфотіаміну**

Параметр	Критерії прийнятності для теста			Розраховане значення	Висновок
	КВ B= ±10%	ОДО	Розчинення (Q= 75%)		
<b>Лінійність</b>					
a	≤ 5,1	≤ 3,1	≤ 1,92	0,4702	Відповідає
S <sub>0</sub>	≤ 1,69	≤ 1,58	≤ 1,58	1,01	Відповідає
r	≥ 0.99236	≥ 0.99865	≥ 0.99710	r=0,99940	Відповідає
<b>Правильність:</b>					
<b>Критерій практичної незначимості</b>					
max σ	≤ 1.02	≤ 0.96	≤ 0.96	0,30	Відповідає
<b>Критерій статистичної незначимості</b>					
max σ	≤ Δz/√n = 0,64		0,30		Відповідає
<b>Прецизійність (збіжність):</b>					
Δz	≤ 3.2	≤ 3.0	≤ 3.0	1,92	Відповідає

*Примітка:* Сбенф.=10 мкг/мл±50%, середовище – 0.1М розчин HCl, λ=270 нм у присутності метформіну гідрохлорида (200 мкг/мл)

Розраховані параметри спектрофотометричної методики кількісного визначення бенфотіаміну в присутності метформіну гідрохлорида відповідають критеріям прийнятності. Впливу метформіну гідрохлорида на кількісне визначення бенфотіаміну в умовах розробленої методики не виявлено.

В результаті досліджень розроблена специфікація на ЛЗ «Бенфомет, капсули» та проект МКЯ на ЛЗ.

Показники якості розробленого препарату «Бенфомет, капсули» досліджені в ході довгострокових досліджень стабільності ЛЗ. Випробування стабільності препарату «Бенфомет, капсули» проведено відповідно до вимог Настанови з якості 42-3.3: 2004. За результатами довгострокових спостережень стабільності препарату «Бенфомет, капсули» протягом 2 років та 3 місяців при температурі (25±2)°C і (60±5)% відносної вологості встановлено, що препарат протягом терміну дослідження відповідав вимогам всіх показників якості проекту МКЯ на ЛЗ.

## ВИСНОВКИ

1. Розроблений методологічний підхід до створення нового комбінованого препарату на основі відомих АФІ та запропонована модель ЛП для лікування цукрового діабету ІІ-го типу на основі метформіну гідрохлорида та бенфотіаміну.

2. Проведений аналіз ринку та наукової літератури та обґрунтована доцільність вибору АФІ для нової ефективної антidiабетичної комбінації.

3. Вперше теоретично обґрунтована та запропонована нова антидіабетична комбінація Метформіну гідрохлорида (400 мг) та Бенфотіаміну (20 мг).

4. Визначена фармакологічна активність розробленої нової антидіабетичної комбінації Метформіну гідрохлорида 400 мг і Бенфотіаміну 20 мг та доведена її перевага перед стандартною схемою лікування середньотерапевтичною дозою метформіну.

5. Проведено комплекс експериментальних досліджень щодо вибору та обґрунтування складу нової лікарської форми «Бенфомет, капсули», капсули, які містять Метформіну гідрохлорида 400 мг і Бенфотіаміну 20 мг.

6. Розроблена технологія виробництва ЛЗ «Бенфомет, капсули», які містять Метформіну гідрохлорида 400 мг і Бенфотіаміну 20 мг.

7. Розроблена нормативно-технологічна документація: технологічна схема, проект технологічного регламенту на виробництво ЛЗ у формі капсул.

8. Визначені критичні етапи технологічного процесу, параметри їх контролю та критерії прийнятності згідно вимог ДФУ.

9. Розроблена аналітична документація з контролю якості ЛЗ, специфікація та проект МКЯ на ЛЗ «Бенфомет, капсули», які містять Метформіну гідрохлорида 400 мг і Бенфотіаміну 20 мг. Розроблено методики кількісного визначення АФІ в ГЛЗ спектрофотометричним методом, проведено валідацію методик.

10. Проведена апробація технології в умовах промислового виробництва ПрАТ «Технолог» відповідно до розробленого проекту технологічного регламенту ТР 64-14181442-180-2017 (акт впровадження від 25.11.2017 р.), встановлено повне відтворення технології, що викладена у проекті регламенту, а виготовлені зразки ЛЗ відповідають вимогам проекту МКЯ на даний ЛЗ. Розроблений препарат включендо перспективного плану розвитку ПрАТ «Технолог» на 2018-2019 рр.

11. Окремі фрагменти роботи впроваджено у навчальний процес кафедр управління та економіки фармації з технологією ліків ІПКСФ і заводської технології ліків НФаУ.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ Статті**

1. Тораєв К.Н., Немченко А.С., Щубанова Н.А., Безчаснюк О.М., Євсєєва Л.В. Substantiation of the choice of components for a combined drug used for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Вісник фармації*. 2017. № 1 (89). С. 25–31. (*Особистий внесок – участь в плануванні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті*).

2. Немченко А.С., Губін Ю.І., Тораєв К.Н., Євсєєва Л.В. Обґрунтування методологічного підходу до створення комбінованого лікарського засобу. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2017. № 1 (49). С. 11–15. (*Особистий внесок – участь в плануванні розробки методологічного підходу, узагальненні результатів та підготовці статті*)

3. Toraev K.N., Bezchasnyuk O.M., Shyteyeva T.V. The technological aspects of creating a solid dosage form based on metformin and benfotiamine. *Вісник фармації*. 2016. №2 (86). С.32–36. (*Особистий внесок – участь у виконанні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті*)

4. Тораев К.Н., Евсеева Л.В., Губарь С.М. Разработка спектрофотометрической методики определения бенфотиамина в комбинированной лекарственной форме с метформина гидрохлоридом. *Управління, економіка та забезпечення якості у фармації*. 2015. №6 (44). С.18–24. (*Особистий внесок – участь в розробці методики та виконанні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті*).

5. Тораев К.Н., Цубанова Н.А., Коваленко С.Н., Губарь С.Н., Евсеева Л.В. Фармакологическое изучение антидиабетической активности новой композиции на основе метформина и бенфотиамина. *Вестник КазНМУ*. 2015. № 3. С. 284–287. (*Особистий внесок – участь в плануванні експерименту та підготовці статті*)

6. Тораев К. Н., Евсеева Л. В., Губарь С. М. Стандартизация требований к количественному определению бенфотиамина в субстанции и готовой лекарственной форме. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2015. №2 (40). С.14 –19. (*Особистий внесок – участь у розробці методики та виконанні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті*).

7. Немченко А.С., Тораев К.Н., Назаркіна В.М. Аналіз ринку антидіабетичних лікарських засобів на основі метформіну. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018. Т.4, №1. С. 60–71. (*Особистий внесок – участь у дослідженні ринку антидіабетичних ЛЗ, узагальненні результатів та підготовці статті*).

### **Патент**

8. Тораев К. Н., Немченко А. С., Цубанова Н. А., Безчаснюк О. М., Губарь С. М., Євсєєва Л.В. Фармацевтична композиція з антидіабетичною дією для лікування цукрового діабету II-го типу;/ власник Національний фармацевтичний університет. Пат. України UA 116290 U, МПК (2017.01) A61K9/20 A61K31/64 A61P35/00 № u201612858; заявл. 19.12.2016; опуб. 10.05.2017, Бюл. №9. – 4 с. (*Особистий внесок – участь у патентному пошуку, проведення експериментальних досліджень та оформленні патенту*).

### **Інформаційний лист**

9. Антидіабетичний засіб: інформ. лист № 53-2018 / Немченко А.С., Цубанова Н.А., Безчаснюк О.М., М. Губарь, Євсєєва Л.В, Тораев К.Н. – К., 2018. (Протокол ПК «Фармація» № 103 від 25.10.2017 р.). 7 с. (*Особистий внесок: проведення експериментальної частини, участь у теоретичному обґрунтуванні досліджень*).

### **Тези**

10. Тораев К. Н., Немченко А.С., Безчаснюк О.М., Євсєєва Л.В. Оцінка критичних параметрів для валідації стадії змішування технологічного процесу комбінованого лікарського засобу (капсули). *Сучасні досягнення*

*фармацевтичної технології і біотехнології* : мат. VI науково-практичної конференції з міжнародною участю, 13 жовтня 2017 року. Х.: Вид-во НФаУ, 2017. Вип. 3. С. 299.

11. Тораєв К.Н., Немченко А.С., Безчаснюк О.М., Євсєєва Л.В. Визначення критичних етапів і параметрів технологічного процесу комбінованого лікарського засобу (капсули). *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: мат. III Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 14-15 листопада 2017 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2017. С. 198.

12. Цубанова Н.А., Тораев К.Н., Губарь С.Н. Перспективные направления создания комплексного лекарственного средства в терапии сахарного диабета второго типа. *Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю (5 листопада 2015 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2015. С.307.

13. Безчаснюк Е. М., Тораев К. Н. Выбор действующих веществ для создания препарата антидиабетического действия. *Управління якістю у фармації*: мат. IX науково-практичної Конференції з міжнародною участю м. Харків, 22 травня 2015 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2015. С. 22–23.

14. Тораев К.Н., Евсеева Л.В., Губарь С.Н. Стандартизация требований к количественному определению субстанции бенфотиамина и готовой лекарственной форме. Матеріали Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (19-20 березня 2015 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2015. С.87–88.

15. Немченко А.С., Тораев К.Н. Организационно-правовые направления реформирования здравоохранения в Туркменистане. *Оцінка медичних технологій та можливі механізми її впровадження в Україні*: мат. Міжнародної науково-практичної конференції (Київ, 16 жовтня 2012 р.). К., 2012. С. 9.

16. Немченко А.С., Тораев К.Н. Дослідження досвіду функціонування добровільного медичного страхування в Туркменістані. *Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України* : мат. науково-практичної конференції до 110-річчя з дня становлення фармацевтичної освіти на півдні України, 6-7 грудня 2013 р., Одеса. 2013. С. 136 – 137.

17. Немченко А.С., Тораєв К.Н. Дослідження механізмів та методів державного регулювання цін на лікарські засоби в країнах СНД. *Клінічна фармація: 20 років в Україні* : мат. національного конгресу, 21-22 березня 2013 р. Харків, 2013. С. 435.

## АНОТАЦІЯ

**Тораєв К. Н. Розробка складу та технології комбінованого препарату на основі метформіну і бенфотіаміну. – 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, МОЗ України, Харків, 2019.

Розроблено системний методологічний підхід до створення (проектування) фармацевтичної комбінації на базі відомих АФІ для розробки нових комбінованих лікарських засобів.

Вперше теоретично обґрунтована та запропонована нова антидіабетична комбінація Метформіну гідрохлорида (400 мг) та Бенфотіаміну (20 мг), а також вивчена фармакологічна активність нової комбінації АФІ та доведена її перевага перед стандартною схемою лікування середньотерапевтичною дозою метформіну.

На підставі проведених комплексних досліджень експериментально розроблено склад і технологію нового комбінованого лікарського засобу протидіабетичної дії на основі Метформіну гідрохлорида (400 мг) та Бенфотіаміну (20 мг). Розроблено технологічну схему, проект технологічного регламенту на виробництво, а також специфікацію та проект МКЯ (капсули тверді №20 (10x2) «Бенфомет»).

Новизна досліджень підтверджена та захищена деклараційним патентом України на корисну модель № u201612858 (10.05.2017) «Фармацевтична композиція з антидіабетичною дією для лікування цукрового діабету II-го типу» та інформаційним листом «Антидіабетичний засіб» : інформаційний лист № 53-2018 (25.10.2018 р.).

**Ключові слова:** лікарський засіб, цукровий діабет II-го типу, технологія, комбінований препарат, метформіну гідрохлорид, бенфотіамін

## АННОТАЦИЯ

**Тораев К. Н. Разработка состава и технологии комбинированного препарата на основе метформина и бенфотиамина. - 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, МЗ Украины, Харьков, 2019.

Разработан системный методологический подход к созданию (проектированию) фармацевтической комбинации на базе известных АФИ для разработки новых комбинированных лекарственных средств.

Впервые теоретически обоснована и предложена новая противодиабетическая комбинация Метформина гидрохлорида (400 мг) и Бенфотиамина (20 мг), а также изучена фармакологическая активность новой комбинации АФИ и доказано ее преимущество перед стандартной схемой лечения среднетерапевтической дозой метформина.

На основании проведенных комплексных исследований обоснован и экспериментально разработан состав и технология нового комбинированного лекарственного средства противодиабетического действия на основе Метформина гидрохлорида (400 мг) и Бенфотиамина (20 мг). Разработана технологическая схема, проект технологического регламента на

производство ЛС капсул, а також специфікацію та проект МКЯ (капсули тверді №20 (10×2) «Бенфомет»).

Новизна исследований подтверждена и защищена декларационным патентом Украины на полезную модель № u201612858 (опуб. 10.05.2017) «Фармацевтическая композиция с антидиабетическим действием для лечения сахарного диабета II-го типа» и информационным письмом «Антидиабетическое средство» : информационное письмо № 53-2018 (25.10.2017 г.).

**Ключевые слова:** лекарственное средство, сахарный диабет II-го типа, технология, комбинированный препарат, метформин гидрохлорид, бенфотиамин

## SUMMARY

**Torayev K.N. The development of the composition and technology of a combined drug based on metformin and benfotiamine.– Qualification scientific work with the manuscript copyright.**

The thesis for a candidate of pharmaceutical science degree in speciality 15.00.01 «Technology of Drugs, Organization of Pharmaceutical Business and Forensic Pharmacy». – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2019.

A systematic methodological approach to creation (design) of a pharmaceutical combination based on well-known active pharmaceutical ingredients for the development of new combined drugs has been developed.

Firstly, a new antidiabetic combination of Metformin hydrochloride (400 mg) and Benfotiamine (20 mg) has been theoretically substantiated and proposed.

Firstly, the pharmacological activity of the new combination of active pharmaceutical ingredients Metformin hydrochloride (400 mg) and Benfotiamine (20 mg) has been thoroughly studied and its advantage over the standard treatment regimen with the average therapeutic doses of metformin has been proven.

Based on the conducted comprehensive studies, the composition and technology of a new combined anti-diabetic drug based on Metformin hydrochloride (400 mg) and Benfotiamine (20 mg) have been substantiated and experimentally developed. Critical points of production, parameters of their control and methods of control have been determined. The technological scheme, the project of the technological regulations for the production of capsules containing Metformin hydrochloride 400 mg and Benfotiamine 20 mg have been developed.

Methods for standardization of medicinal form - capsules of Metformin hydrochloride 400 mg and Benfotiamine 20 mg have been developed and proposed, methods for quantitative analyses of active pharmaceutical ingredients in

the medicinal form by a spectrophotometric method have been developed, and validationы of the methods has been conducted. The quality control documentation has been developed: specification and design of methods of quality control on Metformin hydrochloride 400 mg Benfotiamine 20 mg capsules (hard capsules No. 20 (10 × 2) Benfomet).

The novelty of the research is confirmed and protected by the declarative patent of Ukraine for useful model No. u201612858 (published on 10.05.2017) "Pharmaceutical composition with anti-diabetic action for the treatment of type II diabetes mellitus".

An information letter on innovations in the health care system "Antidiabetic agent" No. 53-2018 (Decision of PC "Pharmacy" Protocol No. 103 dated October 25, 2017) and an information letter "Antidiabetic agent": information letter No. 53-2018 (October 25, 2017) were issued.

The technology has been tested under the conditions of industrial production Private Joint Stock Company "Technolog" in accordance with the developed draft technological regulations TR 64-14181442-180-2017. The reproducibility of the technological production parameters of the preparation has been checked and the full reproduction of the technology set forth in the draft regulations has been established, the samples met the requirements of the developed project MQW have been fabricated.

**Key words:** drug, diabetes mellitus type II, technology, combination drug, metformin hydrochloride, benfotiamine

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активні фармацевтичні інгредієнти

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ДФУ – Державна фармакопея України

ДНДЛ з КЯЛЗ – Державна науково-дослідна лабораторія з контролю якості ЛЗ

ОЗ – охорона здоров'я

КМ – Кабінет Міністрів

ЛЗ – лікарський засіб

ЛФ – лікарська форма

МКЯ – методика контроля якості

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

НФаУ – Національний фармацевтичний університет

НАМН – Національна академія медичних наук

ОДО – однорідність дозованих одиниць

ПК – Проблемна комісія

ПОЛ – продукти окислення ліпідів

ПОЛ-АОС – перекисне окислення ліпідів-антиосидантна система

ЦД2 – цукровий діабет ІІ-го типу

---

Підписано до друку 18.02.2019. Формат 60x90/16.

Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризографія.

Ум. друк. арк. 1,7. Наклад 100 пр. Зам. 3110.

---

Надруковано з готових оригінал-макетів у друкарні **ФОП Петров В.В.**  
**Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.**

Запис № 24800000000106167 від 08.01.2009 р.

**61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137, тел. (057) 778-60-34.  
e-mail:bookfabrik@mail.ua**