

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПАРНЮК НАТАЛЯ ВІКТОРІВНА

УДК 615.31:547.792.3]:615.453.6.012/.014.07

**РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ І СТАНДАРТИЗАЦІЇ
ТАБЛЕТОК «ГІПЕРТРИЛ»**

15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

ХАРКІВ – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України

Науковий керівник:

доктор фармацевтичних наук, професор
КУЧЕРЕНКО ЛЮДМИЛА ІВАНІВНА
Запорізький державний медичний університет,
завідувач кафедри фармацевтичної хімії

Офіційні опоненти:

доктор хімічних наук, професор
ГРИЗОДУБ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ
головний науковий співробітник Відділу Державної
Фармакопеї України, директор ДП «Український
науковий фармакопейний центр якості лікарських
засобів», м. Харків

кандидат фармацевтичних наук
НАЗАРОВА ОЛЕНА СЕРГІЇВНА
ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і
медичної продукції»,
старший науковий співробітник, завідувач
лабораторії аналізу, якості та стандартизації
лікарських препаратів, м. Харків

Захист відбудеться 11 жовтня 2016 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53

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

Автореферат розісланий « ____ » вересня 2016 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради, професор

В. А. Георгіянц

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності у всьому світі. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічні втрати досягають більше 17 млн. осіб, що складає 30% усіх випадків смерті, з них 7,3 млн. від ішемічної хвороби серця (ІХС). Основним фактором ризику ІХС є гіпертонічна хвороба, яка на 88,1% визначає рівень інвалідності та смертності від хвороб системи кровообігу.

Смертність від хвороб системи кровообігу в Україні продовжує посідати одне з перших місць в Європі. За прогнозом, до 2030 року близько 25 млн. осіб помре від хвороб серця та інсульту. Від наявності високоефективних конкурентоспроможних лікарських засобів вітчизняного виробництва залежить ефективність надання лікарської допомоги населенню України. Особливо це стосується лікарських засобів, що застосовуються для лікування захворювань серцево-судинної системи, а саме, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда та гострої серцевої недостатності.

Тому розробка засобів лікування цих патологій серцево-судинної системи є актуальною задачею сучасної медицини і фармації. Згідно з рекомендаціями Європейського співтовариства кардіологів важливими компонентами комплексної терапії серцевої недостатності, особливо після перенесеного інфаркту міокарда, є β-адреноблокатори, інгібітори АПФ (ангіотензинперетворюючий фермент) та діуретики. Найбільш ефективним вважається застосування β-адреноблокаторів останнього покоління.

У зв'язку з вищесказаним, першочерговою задачею фармацевтичної і медичної науки є створення та удосконалення нових високоефективних і безпечних лікарських засобів, застосування яких приводило б до зменшення ускладнень, а також до покращення якості та подовження життя людини. Вищезазначене спонукало до створення принципово нового антигіпертензивного препарату оригінальної структури, який матиме мінімум побічних ефектів. Співробітниками НВО «Фарматрон» (м. Запоріжжя) у співпраці з фахівцями кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора Мазура І. А. отримана нова оригінальна сполука – похідне 4-аміно-1,2,4-триазолу (препарат «Гіпертрил»), яка проявляє антигіпертензивні, протиішемічні та антиоксидантні властивості.

Спираючись на роботи професора Кучеренко Л. І., для синтезу препарату «Кардіотрил» був використаний напівпродукт, який при подальших дослідженнях показав більш виражену фармакологічну дію (бромід 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолій). Таким чином, речовина привернула увагу науковців та почалося її активне дослідження. В подальшому субстанція гіпертрилу була досліджена в ході написання докторської роботи Георгієвським Г. В. На сьогодні створена та стандартизована ін'єкційна лікарська форма на основі гіпертрилу, яка знаходиться на стадії клінічних досліджень, розроблена ін'єкційна лікарська форма гіпертрилу буде застосовуватися при гострих порушеннях. Але відомо, що лікарські засоби для лікування серцево-судинних захворювань застосовують протягом довготривалого

часу, тому для проведення повномасштабних доклінічних і клінічних досліджень актуальною є розробка і стандартизація таблетованого лікарського засобу, до складу якого входить лікарська речовина «Гіпертрил».

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету «Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин в ряду азагетероциклів і створення оригінальних лікарських засобів та фіксованих комбінацій лікарських препаратів» (номер державної реєстрації 0113U000802).

Мета і задачі дослідження. *Метою дисертаційної роботи* було створення нового таблетованого лікарського препарату «Гіпертрил», розробка його складу, технології та методик стандартизації створених таблеток, визначення фармакологічних характеристик. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

- провести аналітичну оцінку даних наукової літератури в розрізі новітніх уявлень щодо антигіпертензивних та антиангінальних препаратів, методичних підходів до створення таблетованих лікарських форм, а також перспектив застосування препаратів для лікування патологій серцево-судинної системи;
- розробити науково обґрунтовану технологію виготовлення таблетованої лікарської форми на основі препарату з антигіпертензивною та антиангінальною дією – «Гіпертрил»;
- визначити раціональні методи стандартизації та розробити проект методів контролю якості (МКЯ) на отримані таблетки;
- вивчити стабільність таблеток «Гіпертрил» у процесі зберігання і визначити термін та умови їх зберігання;
- обґрунтувати та визначити фармакологічні характеристики отриманого лікарського препарату.

Об'єкт дослідження: розробка та стандартизація нового оригінального таблетованого лікарського препарату «Гіпертрил».

Предмет дослідження: фармако-технологічні дослідження з розробки оптимального складу таблеток на основі препарату «Гіпертрил» та їх стандартизація; вивчення фармако-технологічних та фізико-хімічних властивостей розроблених таблеток; розробка технологічних схем отримання таблеток «Гіпертрил»; розробка проекту МКЯ та специфікації на отримані таблетки; дослідження стабільності отриманих таблеток в процесі їх зберігання; фармакологічні дослідження специфічної активності таблеток «Гіпертрил».

Методи дослідження. З метою виконання поставлених задач у дисертаційній роботі використані органолептичні, фармако-технологічні (насипна густина, насипна густина після ущільнення, плинність, кут природного укосу, однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираність, розпадання), фізичні та фізико-хімічні (спектрофотометрія, високоефективна рідинна хроматографія), біологічні (визначення гострої та загальної токсичності, специфічної активності) та математичні (статистична обробка результатів) методи дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше методом математичного планування експерименту науково обґрунтовано склад і технологію оригінального лікарського засобу «Гіпертрил» в таблетках, який має антигіпертензивну та протиішемічну дію. Були проведені квантово-хімічні розрахунки міжмолекулярних взаємодій в кристалі броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію. Розроблені методики стандартизації таблеток «Гіпертрил», що відповідають вимогам ДФУ та внесені до проекту МКЯ на розроблені таблетки.

Вперше були визначені фармакологічні характеристики отриманого лікарського препарату. Фармакологічними дослідженнями встановлено ЛД₅₀ таблеток «Гіпертрил», що дало змогу віднести препарат до IV класу токсичності (малотоксичні речовини). Також було проведено вивчення специфічної антигіпертензивної активності та безпечності його таблетованої лікарської форми.

Новизна досліджень захищена патентом РФ на винахід № 2505297 від 27.01.2014 р., Бюл. № 3 «Средство для медикаментозной коррекции нарушений нитроксидаергической системы», патентом України на винахід № 105618 від 26.05.2014 р., Бюл. № 10, «Застосування броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію як активної основи лікарських засобів для корекції порушень функціонування нітроксидаергічної системи органа-мішені – мозку при гострих порушеннях мозкового кровообігу», патентом України на корисну модель № 84351 від 25.10.2013 р., Бюл. № 20, «Застосування броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію як активної основи лікарських засобів для корекції порушень функціонування нітроксидаергічної системи при атеросклерозі і цукровому діабеті», патентом на винахід РФ № 2532394 від 10.11.2014 р., Бюл. № 31, «Применение бромида 1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия (Гипертрил) как активной основы лекарственных средств для коррекции нарушений функционирования нитроксидаергической системы органов-мишеней при гомоцистеинемии и острых нарушениях мозгового кровообращения».

Практичне значення одержаних результатів. Розроблений та стандартизований оригінальний лікарський засіб «Гіпертрил» у вигляді таблеток. Отримані результати досліджень можуть бути застосовані при створенні та розробці нових лікарських засобів на основі діючої речовини «Гіпертрил» з антигіпертензивною дією. Розроблено технологічну схему отримання таблеток методом прямого пресування, яка апробована на заводі АТ «Лекхім», м. Харків (акт апробації від 16.02.2016 р.). Розроблено методику кількісного визначення субстанції гіпертрилу спектрофотометричним методом, яку апробовано та впроваджено у систему якості на базі ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України (акт апробації від 03.02.2016 р.), а також методики кількісного визначення гіпертрилу в таблетковій масі та таблетках методом спектрофотометрії, які апробовані на заводі АТ «Лекхім», м. Харків (акт апробації від 25.02.2016 р.). Розроблені методики стандартизації таблеток «Гіпертрил» покладені в основу проекту документа «Методи контролю якості на лікарській засіб».

Результати наукових досліджень впровадженні в науково-педагогічні процеси кафедри фармації навчально-наукового інституту післядипломної освіти

Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 12.01.2016 р.), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 12.01.2016 р.), кафедри фармацевтичної хімії Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 13.01.2016 р.), кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 14.01.2016 р.), кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО ім. П. Л. Шупика (від 29.02.2016 р.).

Особистий внесок здобувача. Разом з науковим керівником було визначено мету та основні задачі досліджень, розроблено методичні підходи, на основі яких обрано методи виконання практичної частини дисертаційної роботи. Автором особисто проаналізовано й узагальнено дані наукової літератури щодо лікування артеріальної гіпертонії та ішемічної хвороби серця. Проведено експериментальні дослідження з вивчення фізико-хімічних, технологічних та фармакологічних властивостей діючої речовини. Здобувачем розроблено склад і технологію таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування. Розроблені методики якісного та кількісного аналізу гіпертрилу в отриманих таблетках спектрофотометричним методом. Розроблено методику визначення супровідних домішок в таблетках методом ВЕРХ та проведено статистичну обробку результатів дослідження.

Персональний внесок в усіх опублікованих працях зі співавторами (І. А. Мазур, Л. І. Кучеренко, І. Ф. Беленічев, І. С. Чекман, А. В. Абрамов, С. В. Шишкіна, О. В. Шишкін, Н. А. Горчакова, О. А. Нагорна, Н. В. Бухтіярова, М. О. Авраменко, О. О. Портна, З. Б. Моряк, Ю. А. Волчик, , Т. І. Субочева) наведено за текстом дисертації, також в авторефераті у списку фахових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: XXI Російському національному конгресі «Человек и лекарство» (м. Москва, 7-11 квітня 2014 р.), II Міжнародній науковій конференції «Pharmaceutical Sciences in XXI Century» (Тбілісі, Грузія, 2-4 травня, 2014 р.), 74 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2014» (м. Запоріжжя, 2014 р.), III Регіональній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук» (м. Запоріжжя, 2014 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2015» (м. Запоріжжя, 2015 р.), II Міжнародній науково-практичній Інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості» (м. Харків, 2015 р.).

Апробацію роботи проведено на спільному засіданні кафедр аналітичної хімії; технології ліків; токсикологічної та неорганічної хімії; органічної та біоорганічної хімії; фармацевтичної хімії; фармакогнозії, фармакології та ботаніки; фізколоїдної хімії; медичної та фармацевтичної інформатики і новітніх технологій; управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства; біологічної хімії; клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету 23 березня 2016 року.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 25 наукових праць, зокрема 13 статей (з них 7 статей у наукових фахових виданнях України та 4 статті у зарубіжних виданнях, 5 статей у виданнях міжнародних наукометричних баз), 3 патенти на винахід та 1 патент на корисну модель, 8 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 209 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, загальних висновків, додатків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 24 таблицями та 80 рисунками. Список використаних джерел містить 219 найменування, з них 133 кирилицею та 86 латиною. Обсяг основного тексту – 153 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Аналіз медичного застосування лікарських препаратів антигіпертензивної дії. Стан сучасного фармацевтичного ринку гіпотензивних препаратів (огляд літератури)

Проаналізовано дані наукової літератури щодо поширення захворюваності населення України АГ та ІХС, перспектив створення нових антигіпертензивних та антиангінальних препаратів. Обґрунтовано актуальність та перспективи створення і стандартизації оригінального таблетованого препарату «Гіпертрил» з антигіпертензивною дією.

Характеристика матеріалів та методів дослідження

Представлено характеристику об'єктів і методів дослідження, наведено матеріали та обладнання, які були використанні при виконанні експериментальної частини дисертаційної роботи.

Вибір раціональних допоміжних речовин з метою створення таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування

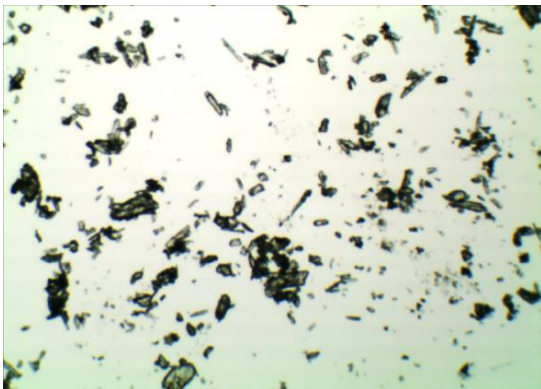


Рис. 1. Мікроснімок порошку субстанції гіпертрилу

Розділ 3 присвячений розробці оптимального складу і технології таблеток «Гіпертрил». Беручи до уваги результати фармакологічних досліджень, стало доцільним розробити технологію таблеток «Гіпертрил» із вмістом діючої речовини 20 мг. Гіпертрил – дрібнодисперсний порошок, технологічні властивості якого вказують на можливість отримання таблеток методом прямого пресування. По-перше, були проведені морфометричні дослідження субстанції гіпертрилу та встановлено розміри часток

порошку в діапазоні від 30,6 мкм до 101,5 мкм, середнє значення розміру часток складає 58,4 мкм (рис. 1). Це доводить, що субстанція не потребує додаткового зменшення розміру часток для розчинення і виготовлення таблеток методом прямого пресування. При отриманні таблеток прямим пресуванням необхідно досягти гомогенності порошкової маси і необхідних фармако-технологічних показників таблеток у відповідності з вимогами ДФУ.

Були проведені дослідження з вибору раціональних допоміжних речовин (ДР) з метою отримання таблеток «Гіпертрил» прямим пресуванням. Досліджено шість груп допоміжних речовин, які володіють різними фізичними та технологічними властивостями (табл.1).

Таблиця 1

Допоміжні речовини, які вивчалися при розробці таблеток «Гіпертрил»

Фактори	Рівні факторів
<i>A</i> – зразки мікрокристалічної і силікатної целюлози	<i>a</i> ₁ - МКЦ 102 <i>a</i> ₂ - МКЦ 200 <i>a</i> ₃ - МКЦ 12 <i>a</i> ₄ - Prosolv 90 <i>a</i> ₅ - Prosolv 50
<i>B</i> – зразки дрібнодисперсних цукрі	<i>b</i> ₁ - лактоза моногідрат <i>b</i> ₂ - маніт (партек 200) <i>b</i> ₃ - неосорб Р 100 (сорбітол) <i>b</i> ₄ - гранулак 100 <i>b</i> ₅ - целактоза 80
<i>C</i> – розпушувачі	<i>c</i> ₁ - натрій кроскармелоза <i>c</i> ₂ - поліплаздон ХЛ 10 <i>c</i> ₃ - натрій крохмальгліколят <i>c</i> ₄ - натрій карбоксиметилкрохмаль <i>c</i> ₅ - МКЦ бурст
<i>D</i> – кристалічні речовини з розміром часток не менше 0,2 мм	<i>d</i> ₁ - цукор компрі О <i>d</i> ₂ - цукор компрі МЗ <i>d</i> ₃ - цукор компрі S <i>d</i> ₄ - кальцій дигідрофосфат безводний <i>d</i> ₅ - сорбіт
<i>E</i> – ковзні речовини	<i>e</i> ₁ - тальк <i>e</i> ₂ - крохмаль картопляний висушений <i>e</i> ₃ - крохмаль кукурудзяний висушений <i>e</i> ₄ - неусілін УС 2 <i>e</i> ₅ - аеросил 300
<i>F</i> – змашувальні речовини	<i>f</i> ₁ - магнію стеарат <i>f</i> ₂ - кальцію стеарат <i>f</i> ₃ - кислота стеаринова <i>f</i> ₄ - ПЕГ 4000 подрібнений <i>f</i> ₅ - натрію лаурилсульфат

Досліджували 30 допоміжних речовин, як вітчизняного, так і закордонного виробництва, більшість з яких з'явилися на ринку в останні роки і не мають прикладів використання у фармацевтичній технології при створенні таблетованих препаратів в Україні. При створенні таблеток «Гіпертрил» співвідношення між діючою та допоміжними речовинами було наступне:

Склад на 1 таблетку:	г	%
Гіпертрилу	0,020	10
Зразки МКЦ (фактор А)	0,082	41
Зразки цукрів (фактор В)	0,040	20
Зразки розпушувачів (фактор С)	0,010	5
Зразки кристалічних речовин (фактор D)	0,040	20
Ковзні речовини (фактор E)	0,006	3
Змащувальні речовини (фактор F)	0,002	1

При вивченні шести якісних факторів використовували один із планів дисперсійного аналізу – шестифакторний експеримент на основі гіпер-греко-латинського квадрату. Матриця планування експерименту та результати дослідження порошкових мас та таблеток «Гіпертрил» наведені в табл. 3, де: y_1 і y'_1 – вільна насипна маса першої і другої серії дослідів відповідно, г/мл; y_2 і y'_2 – насипна маса після усадки, г/мл; y_3 і y'_3 – плинність порошкових мас першої і другої серії дослідів, сек/100 г; y_4 і y'_4 – кут природнього укусу першої і другої серії дослідів, град.; y_5 і y'_5 – процес пресування таблеток першої і другої серії дослідів, бал.; y_6 і y'_6 – однорідність маси таблеток першої і другої серії дослідів, $\pm\%$; y_7 і y'_7 – стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії дослідів, Н; y_8 і y'_8 – стиранність таблеток першої і другої серії дослідів, $\%$; y_9 і y'_9 – розпадання таблеток першої і другої серії дослідів, хв., D і D' - функція бажаності першої і другої серії дослідів.

За результатами експериментальних досліджень провели дисперсійний аналіз.

Після проведених фармако-технологічних досліджень та беручи до уваги результати дослідження якісного та кількісного співвідношення допоміжних речовин запропоновано оптимальний склад таблетки (табл. 2).

Таблиця 2

Склад таблеток «Гіпертрил»

Речовина	Вміст, г	Вміст, %
Гіпертрил	0,020	10
МКЦ 102, Prosolv 90	0,082	41
Маніт	0,040	20
Натрію кроскармелоза	0,010	5
Кальцію дигідрофосфат безводний	0,040	20
Неусилін УС 2	0,006	3
Кальцію стеарат	0,0020	1
Середня маса	0,2000	

Отримані в лабораторних умовах таблетки за фармако-технологічними властивостями (однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стиранність, розпадання, розчинення) відповідають вимогам ДФУ. Також розроблена технологічна схема виробництва таблеток, яка апробована на заводі АТ «Лекхім» (м. Харків), де в подальшому планується випуск створених таблеток (рис. 2).

Таблиця 3
Шестифакторний експеримент на основі гіпер-греко-латинського квадрату та результати дослідження порошкових мас та таблеток «Гіпертрим»

Номер серії	A	B	C	D	E	F	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅	y ₆	y ₇	y ₈	y ₉	D	D'							
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	f ₁	0,50	0,72	82,2	93,0	36	37	5	5	1,85	2,18	38,80	39,03	0,33	0,34	3,3	3,5	0,904	0,896
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₂	e ₂	f ₂	0,46	0,66	58,9	65,4	28	29	5	5	1,93	2,19	58,31	59,93	0,14	0,13	5,2	5,5	0,927	0,918
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₃	e ₃	f ₃	0,50	0,68	97,9	94,9	35	33	3	4	3,10	3,07	30,41	31,08	0,64	0,56	5,6	6,5	0,587	0,733
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₄	e ₄	f ₄	0,52	0,66	26,2	20,1	25	23	4	5	2,75	2,38	54,06	55,08	0,19	0,21	3,4	4,2	0,882	0,918
5	a ₁	b ₅	c ₅	d ₅	e ₅	f ₅	0,45	0,62	34,6	36,2	35	38	3	4	2,21	2,41	46,53	48,33	0,12	0,15	8,6	9,5	0,727	0,832
6	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	e ₄	f ₅	0,46	0,64	62,4	68,4	35	30	4	5	1,87	1,59	62,03	63,20	0,81	0,73	1,2	1,0	0,610	0,779
7	a ₂	b ₂	c ₃	d ₄	e ₅	f ₁	0,51	0,67	60,1	61,7	25	23	4	5	1,85	1,66	64,65	65,51	0,18	0,32	4,4	5,2	0,912	0,929
8	a ₂	b ₃	c ₄	d ₅	e ₁	f ₂	0,50	0,67	102,3	106,5	35	35	4	5	2,41	2,14	63,63	65,20	0,17	0,19	7,6	8,2	0,872	0,889
9	a ₂	b ₄	c ₅	d ₁	e ₂	f ₃	0,48	0,66	105,4	93,5	40	37	4	5	1,16	1,53	41,93	43,81	0,19	0,23	8,2	9,1	0,872	0,872
10	a ₂	b ₅	c ₁	d ₂	e ₃	f ₄	0,47	0,63	34,6	38,6	29	28	4	5	1,42	1,68	45,71	46,51	0,46	0,48	2,8	3,5	0,881	0,896
11	a ₃	b ₁	c ₃	d ₅	e ₂	f ₄	0,42	0,61	107,4	93,6	40	39	2	3	3,07	2,84	18,4	21,13	0,23	0,26	2,3	2,0	0,00	0,454
12	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	e ₃	f ₅	0,47	0,65	102,9	95,6	40	39	3	4	1,68	1,94	30,41	31,86	0,41	0,35	1,1	1,0	0,688	0,827
13	a ₃	b ₃	c ₅	d ₂	e ₄	f ₁	0,45	0,63	29,4	28,9	35	38	4	4	2,44	2,21	53,48	52,52	0,12	0,14	17,7	15,4	0,00	0,00
14	a ₃	b ₄	c ₁	d ₃	e ₅	f ₂	0,46	0,67	65,8	63,2	36	32	3	4	2,36	2,13	34,8	35,88	0,21	0,26	4,1	4,5	0,716	0,855
15	a ₃	b ₅	c ₂	d ₄	e ₁	f ₃	0,44	0,63	44,9	41,6	28	30	3	4	2,46	1,90	66,4	64,41	0,39	0,44	1,1	1,1	0,755	0,899
16	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	e ₅	f ₃	0,46	0,64	29,7	33,2	28	30	4	5	1,82	2,06	65,1	66,68	0,12	0,16	7,4	7,0	0,898	0,914
17	a ₄	b ₂	c ₅	d ₃	e ₁	f ₄	0,47	0,63	82,6	81,3	40	35	4	5	2,48	2,38	41,2	42,23	0,21	0,25	5,1	5,5	0,877	0,898
18	a ₄	b ₃	c ₁	d ₄	e ₂	f ₅	0,48	0,64	56,9	57,6	40	35	5	5	2,10	1,84	53,3	54,65	0,10	0,14	2,5	2,0	0,933	0,935
19	a ₄	b ₄	c ₂	d ₅	e ₃	f ₁	0,44	0,56	58,3	62,2	37	35	3	4	2,78	2,77	29,3	30,00	0,35	0,37	2,1	2,4	0,667	0,796
20	a ₄	b ₅	c ₃	d ₁	e ₄	f ₂	0,46	0,61	54,4	63,3	30	28	5	5	1,65	1,92	63,6	64,88	0,40	0,41	8,5	9,5	0,879	0,855
21	a ₅	b ₁	c ₅	d ₄	e ₃	f ₄	0,52	0,70	39,4	33,0	30	29	3	4	3,69	3,39	24,1	25,83	0,91	0,87	5,0	5,5	0,330	0,416
22	a ₅	b ₂	c ₁	d ₅	e ₄	f ₃	0,43	0,56	54,2	56,2	35	29	3	4	2,25	2,82	31,5	32,18	0,76	0,74	2,5	2,0	0,537	0,615
23	a ₅	b ₃	c ₂	d ₁	e ₅	f ₄	0,43	0,55	58,4	61,9	38	33	2	2	4,05	4,45	19,1	18,91	2,02	2,11	1,0	1,0	0,00	0,00
24	a ₅	b ₄	c ₃	d ₂	e ₁	f ₅	0,50	0,68	48,2	38,3	28	29	2	3	2,82	3,22	17,2	18,45	3,19	3,32	1,5	1,5	0,00	0,00
25	a ₅	b ₅	c ₄	d ₃	e ₂	f ₁	0,51	0,66	38,7	39,9	35	32	2	3	3,54	3,05	20,1	20,1	3,29	3,43	3,0	3,5	0,00	0,00

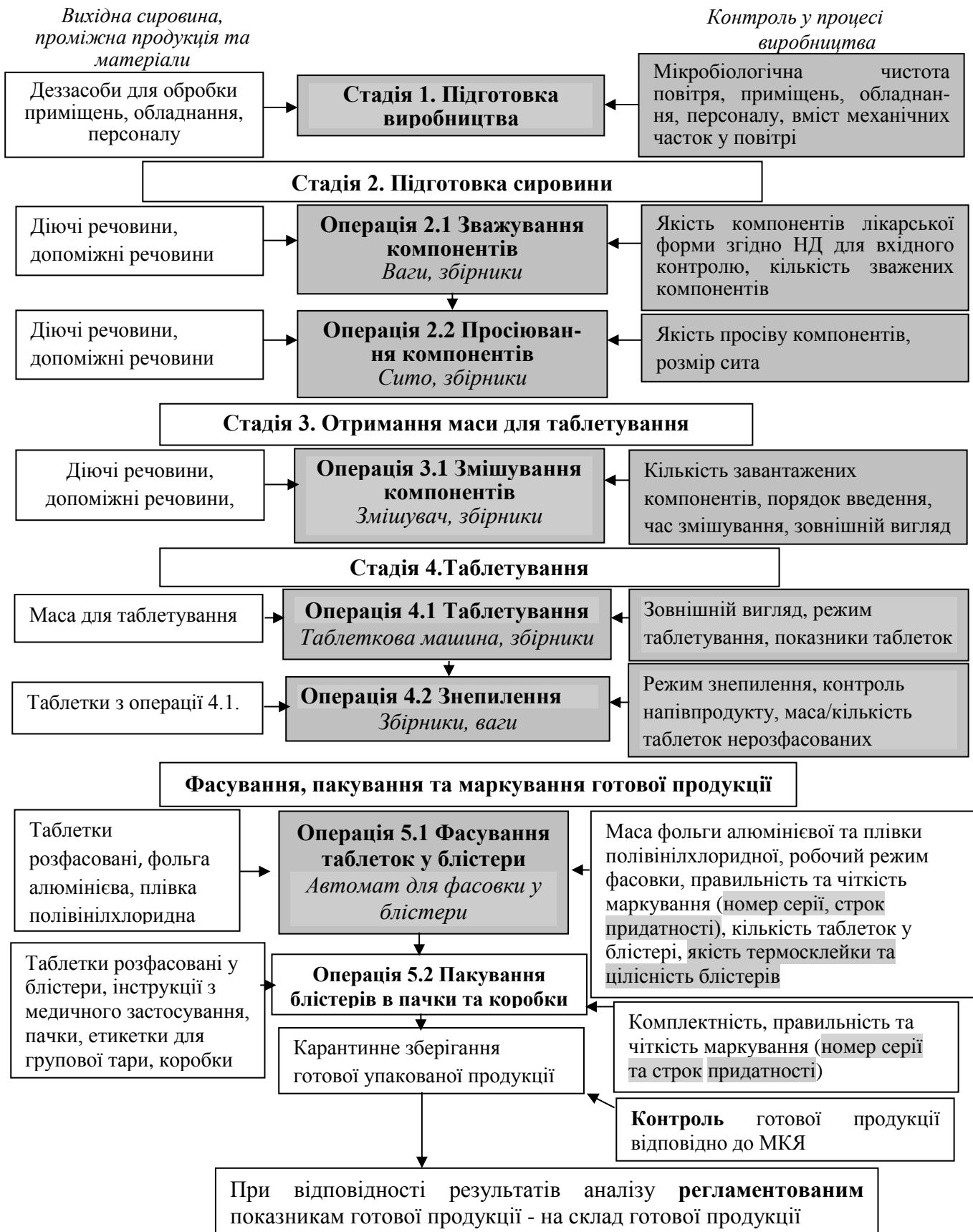


Рис. 2. Технологічна схема виробництва таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування

Розробка методик стандартизації таблеток «Гіпертрил»

У розділі 4 дисертантом наведені результати досліджень з розробки сучасних фізико-хімічних методик стандартизації отриманих таблеток сучасними, високоточними методами.

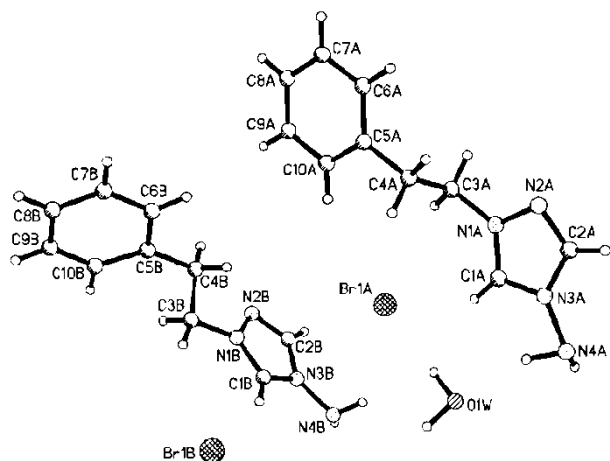


Рис. 3. Будова симетрично незалежної частини кристала бромиду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолія

Попередньо було проведено квантово-хімічні розрахунки міжмолекулярних взаємодій в кристалі бромиду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолія, які є цікавими для розуміння побудови іонних кристалів, які складаються з дуже різних за розміром іонів. Показано, що бромід-аніони, крім звичайних водневих зв'язків, залучені також в аттрактивні взаємодії з π-системами

триазольних гетероциклів. За даними рентгеноструктурного дослідження наводимо будову кристалу бромиду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолія на рис. 3.

Для ідентифікації субстанції гіпертрилу нами запропоновано та проведено її дослідження хімічними та спектроскопічними методами. В подальшому було розроблено методику кількісного визначення субстанції гіпертрилу спектрофотометричним методом. Результати аналізу субстанції наведено в табл. 4.

Таблиця 4

Результати аналізу субстанції гіпертрилу методом спектрофотометрії

Серія 020213 № досліджу	Наважка гіпертрилу, г	Оптична густина	Кількісний вміст, %	Статистика
1	0,0511	0,394	100,13	– $\bar{x} = 99,98$ $S^2 = 0,0104$ $S = 0,10$ $\Delta x = 0,084$ $\varepsilon = 0,084\%$
2	0,0507	0,390	99,90	
3	0,0503	0,387	99,92	
4	0,0509	0,392	100,02	
5	0,0502	0,386	99,86	
6	0,0505	0,389	100,04	
Розчин порівняння	РСЗ гіпертрилу 0,0500	0,385		

Крім того, для розробленої методики було проведено перевірку лінійності. З цією метою приготували 9 розчинів субстанції гіпертрилу різної концентрації та виміряли їх оптичну густина. За отриманими даними побудували графік лінійної залежності оптичної густини від концентрації розчину при $\lambda=258$ нм (рис. 4).



Рис. 4. Лінійна залежність оптичної густини від концентрації розчину

Методики спектрофотометричного визначення, розроблені для субстанції, у подальших дослідженнях були взяті за основу при розробці методик стандартизації таблеткових мас, а потім таблеток. Були побудовані УФ-спектри розчинів допоміжних речовин і таблеткової маси, а також ФСЗ гіпертрилу (рис. 5, 6).



Рис. 5. УФ-спектри допоміжних речовин (1) і таблеткової маси гіпертрилу (2)

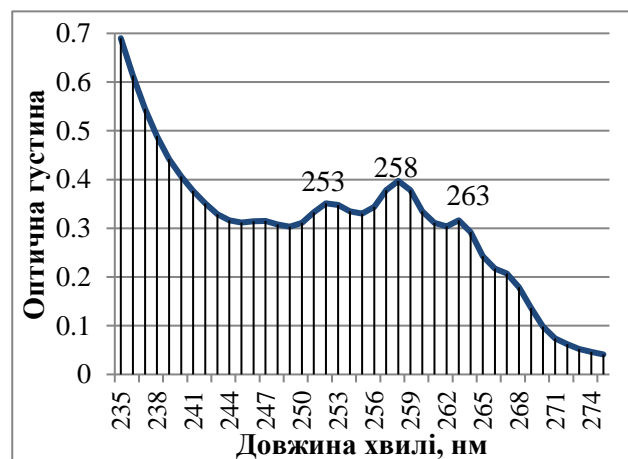


Рис. 6. УФ-спектр ФСЗ гіпертрилу у воді

Як видно з наведених рисунків, допоміжні речовини у складі таблеткової маси не впливають на результати аналізу. Результати кількісного визначення гіпертрилу в лабораторних серіях таблеткових мас наведено в табл. 5. Як видно з наведених в таблиці даних, розроблена методика визначення кількісного вмісту гіпертрилу в таблетковій масі методом спектрофотометрії є зручною та простою у виконанні, точною і відтворюваною. Наступним етапом дослідження стала розробка методів стандартизації, специфікації та складання на основі розроблених методик проекту МКЯ. Доброякісність таблеток визначали за показниками згідно вимог ДФУ.

Далі ми досліджували отримані таблетки «Гіпертрил». Розробку методів стандартизації проводили на 6 серіях таблеток, виготовлених в лабораторних умовах, з використанням фармакопейних методик. Для ідентифікації гіпертрилу в отриманих таблетках проведено фармакопейну характерну реакцію (С) на бромід-іон, а саме – з розчином хлораміну, у присутності кислоти хлористоводневої розведеної і хлороформу (хлороформний шар забарвлюється у жовто-бурий колір).

Результати аналізу таблеткової маси гіпертрилу методом спектрофотометрії

№ досліджу	Наважка таблеткової маси, г	Оптична густина	Грамовий вміст в таблетці, г	Статистика
1	0,5012	0,396	0,02052	$\bar{x} = 0,02065$ $S^2 = 3,1107 \cdot 10^{-8}$ $S = 0,00018$ $\Delta x = 0,00015$ $\varepsilon = 0,70\%$
2	0,5017	0,401	0,02076	
3	0,5021	0,403	0,02085	
4	0,5018	0,402	0,02081	
5	0,5015	0,397	0,02056	
6	0,5010	0,394	0,02042	
Розчин порівняння	РСЗ гіпертрилу 0,0500	0,385		

Також проведено спектроскопічне дослідження, в ході якого було побудовано УФ-спектри та розраховано коефіцієнти співвідношення основного піку до менш виражених піків. В ході роботи лабораторні серії таблеток «Гіпертрил» досліджували за наступними показниками:

Середня маса. Було проведено дослідження на 6-ти серіях отриманих в лабораторних умовах таблеток та встановлено, що середня маса розроблених таблеток знаходиться у допустимих межах $0,2 \pm 0,0150$ г і відповідає вимогам ДФУ, 2.9.5, згідно яких вона має бути в межах від 0,1850 г до 0,2150 г.

Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу. При випробуванні 6-ти серій отриманих таблеток, по 20 таблеток в кожній серії, відхилень від середньої маси (ДФУ, 2.9.5.) на величину понад 7,5% не спостерігалось.

Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу. Тест проводили методом спектрофотометрії, використовуючи 10 таблеток гіпертрилу, отриманих в лабораторних умовах. Отримані результати показали, що вміст гіпертрилу в кожній з 10 випробуваних таблеток знаходиться в межах 100,30%-101,85% від зазначеного в розділі «Склад», а відносне стандартне відхилення становить від 0,1% до 0,84%, що відповідає вимогам ДФУ, 2.9.40.

Розпадання. Дослідження проводили на кафедрі фармацевтичної хімії ЗДМУ з використанням тестеру для визначення розпадання таблеток ERWEKA серії ZTx20. В результаті дослідження 6-ти серій отриманих таблеток час розпадання не перевищував 15 хв., що відповідає вимогам ДФУ, 2.9.1.

Супровідні домішки. В таблетках досліджували супровідні домішки, які регламентовано визначати при стандартизації субстанції. Згідно МКЯ на субстанцію гіпертрилу визначають вміст 4-аміно-1,2,4-триазолу, будь-якої іншої домішки та суму домішок. Вміст 4-аміно-1,2,4-триазолу має бути не більше 0,5 %, вміст будь-якої іншої домішки – не більше 0,1%, сума домішок – не більше 1,0%. При визначенні супровідних домішок в отриманих таблетках гіпертрилу взяли за основу розроблену методику визначення домішок в таблетковій масі методом ВЕРХ згідно вимог ДФУ, 2.2.29. Визначення проводили за наступною методикою.

Випробуваний розчин (а). 1,0 г порошку розтертих таблеток поміщають у мірну колбу на 25,00 мл і доводять до мітки водою. Ретельно перемішаний розчин фільтрують крізь фільтр з діаметром пор не більше 0,45 мкм.

Випробуваний розчин (b). 5 мл фільтрату поміщають в мірну колбу на 10,00 мл і доводять до мітки елюентом.

Розчин порівняння (а). 25 мг 4-аміно-1,2,4-триазолу розчиняють в 10 мл елюенту і доводять об'єм розчину елюентом до 25 мл.

Розчин порівняння (b). 20 мг ФСЗ броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію поміщають у мірну колбу на 10,00 мл, розчиняють у 5 мл води очищеної, додають 0,1 мл розчину порівняння (а) і доводять до мітки елюентом.

Хроматографування проводили в наступних умовах:

- колонка Hypersil ODS (C18) 5 ц, 4,6 x 250 mm, діаметр часток 5 мкм.
- рухома фаза: суміш (10 : 90 об.%) ацетонітрилу і фосфатного буфера рН 3,0, що містить іон-парний реагент: 3,6 г Na_2HPO_4 та 3,4 г Bu_4NHSO_4 розчиняли в 900 мл дистильованої води, додавали ортофосфорну кислоту до рН 3,0, а потім 100 мл ацетонітрилу.
- швидкість рухомої фази: 1 мл/хв.
- аналітична довжина хвилі детектора: 220 нм.
- об'єм введеної проби: 20 мкл.

Почергово хроматографували випробуваний розчин (b) і розчин порівняння (b), отримуючи не менше трьох хроматограм для кожного розчину. Зразки отриманих хроматограм наведені на рис. 7,8.

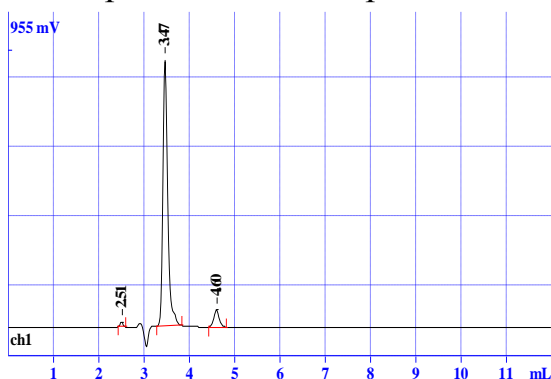


Рис. 7. Хроматограма випробуваного розчину

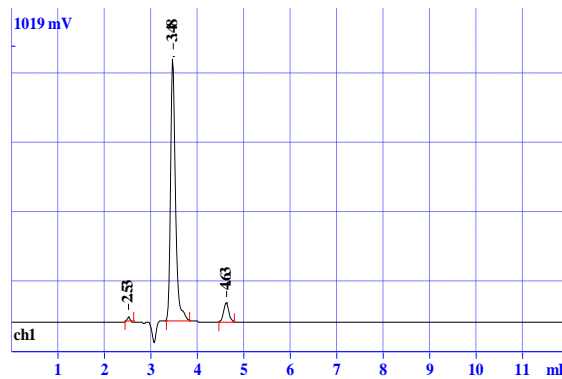


Рис. 8. Хроматограма розчину порівняння

Як видно, на наведених хроматографах (рис.7 та 8) присутні три піки: 1 – домішка 4-аміно-1,2,4-триазолу, 2 – катіон гіпертрилу, 3 – аніон броміду. Результати визначення вмісту супровідних домішок в таблетках «Гіпертрил» 5-ти різних лабораторних серій наведено в табл. 6. З результатів, наведених у таблиці 6, видно, що вміст домішки 4-аміно-1,2,4-триазолу у випробуваних таблетках «Гіпертрил» становить в межах від 0,049% до 0,195%, що відповідає вимогам ДФУ. Піки неідентифікованих домішок на хроматограмах випробуваного розчину не виявлені. Проведені дослідження показали, що розроблена методика визначення супровідних домішок в таблетках «Гіпертрил» методом ВЕРХ є відтворюваною, точною та відповідає вимогам ДФУ.

Результати визначення вмісту домішки в таблетках «Гіпертрил»

№ лабораторної серії	Середня площа піку 4-аміно-1,2,4-триазола, mV*sec	Вміст 4-аміно-1,2,4-триазола, %
1	6,782	0,097
2	3,393	0,049
3	13,561	0,195
4	5,085	0,073
5	10,178	0,146
Розчин порівняння (b)	34,791	0,500

Розчинення. Відомо, що в таблетованих лікарських формах велику увагу приділяють біодоступності. Тому для таблеток «Гіпертрил» проведено тест «Розчинення». Спочатку було здійснено спробу визначення кількісного вмісту речовини, яка перейшла у розчин, методом спектрофотометрії, який застосовували для аналізу субстанції і таблеткової маси. В результаті аналізу були отримані недопустимі значення оптичної густини отриманих розчинів (менше 0,1), що довело недоцільність застосування цього методу. Тому використали метод ВЕРХ, для якого була розроблена методика та проведені необхідні дослідження. Визначення проводили методом ВЕРХ відповідно до вимог ДФУ, 2.9.3, використовуючи прилад з лопаттю. Умови проведення аналізу: середовище розчинення – вода, об'єм середовища розчинення – 1000 мл, швидкість обертання лопаті – 100 об/хв, температура середовища розчинення ($37 \pm 0,5^\circ\text{C}$), час розчинення – 45 хвилин. Кількісний вміст гіпертрилу, який перейшов до розчину, у відсотках визначали за методикою наведеною нижче.

Випробуваний розчин. Для випробування у посуд для розчинення поміщали одну таблетку. Через 45 хвилин відбирали 25 мл розчину і фільтрували крізь фільтр з діаметром пор не більше 0,45 мкм, відкидаючи перші 5-10 мл фільтрату.

Розчин порівняння. 20,0 мг ФСЗ гіпертрилу поміщають у мірну колбу на 100,0 мл, розчиняють у воді і доводять об'єм тим самим розчинником до мітки. 10 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу на 100,0 мл та доводять водою до мітки.

Хроматографування проводять за умов, вказаних при визначенні супровідних домішок в таблетках. Почергово хроматографують по 20 мкл випробуваного розчину та розчину порівняння. Отримані хроматограми наведено на рис. 9, 10.



Рис. 9. Хроматограма випробуваного розчину

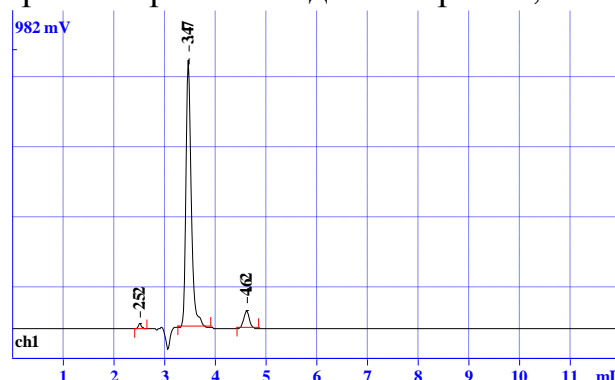


Рис. 10. Хроматограма розчину порівняння

Кількість гіпертрилу (X,%), що перейшла в розчин з кожної таблетки через 45 хв, у відсотках, розраховували за формулою:

$$X, \% = \frac{S \times m_{st} \times 1000 \times 10 \times P}{S_{st} \times 0,02 \times 100 \times 100} = \frac{S \times m_{st} \times P}{S_{st} \times 0,02}, \text{ де}$$

S – середнє значення площ піків гіпертрилу, обчислене за хроматограмою випробуваного розчину;

S_{st} – середнє значення площ піків гіпертрилу, обчислене за хроматограмою розчину порівняння;

m_{st} – наважка гіпертрилу в розчині порівняння, г;

P – вміст гіпертрилу в СЗ гіпертрилу, %;

0,02 – вміст гіпертрилу в одній таблетці, г.

Згідно вимог ДФУ 2.9.3 *Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм і 2.9.17. «Рекомендації щодо методів випробування лікарських форм»*, кількість гіпертрилу, що переходить у розчин на першому рівні для кожної таблетки через 45 хв має бути не менше $75+5 = 80$ % діючої речовини від вмісту, зазначеного у складі таблеток. Дослідження проведені на 6-ти серіях виготовлених таблеток, по 6 дослідів для кожної. В результаті дослідження встановлено, що кількість діючої речовини, що перейшла в розчин з кожної випробуваної таблетки «Гіпертрил» через 45 хв. становить в межах від 91,2 до 99,6 відсотків, що відповідає вимогам ДФУ.

Кількісне визначення. В результаті попередніх фармако-технологічних досліджень розроблено таблетки гіпертрилу з середньою масою 200,0 мг, із вмістом діючої речовини 20,0 мг. Попередньо була розроблена методика визначення діючої речовини в таблетковій масі спектрофотометричним методом, яка застосовується при постадійному контролю якості таблеток. Для кількісного визначення вмісту гіпертрилу в отриманих таблетках апробували методику спектрофотометричного визначення, яку розробили та використали для стандартизації таблеткової маси, проведено 6 дослідів. Дослідження проводили за наступною методикою.

Приготування випробуваного розчину. Близько 0,5 (точна наважка) порошку подрібнених таблеток гіпертрилу вносять у мірну колбу на 100,0 мл, розчиняють у воді очищеній, доводять водою очищеною до мітки, ретельно перемішують і фільтрують через фільтр із діаметром пор не більше ніж 0,45 мкм. Першу порцію фільтрату (15-20 мл) відкидають.

Розчин порівняння готували за методикою, розробленою для аналізу таблеткової маси.

Вимірювання оптичної густини випробуваного розчину і розчину порівняння проводили на скануючому спектрофотометрі Optizen POP, в кюветах з товщиною шару 10 мм при довжині хвилі $\lambda = 258$ нм, використовуючи воду очищену в якості компенсаційного розчину.

Вміст діючої речовини в одній таблетці розраховували за формулою:

$$X = \frac{A_x \times m_0 \times m \times P}{A_0 \times m_x \times 100}, \text{ де}$$

A_x – оптична густина робочого розчину;

m_0 – наважка стандартного зразка, г;

m – маса однієї таблетки, г;

P – відсотковий вміст речовини в стандартному зразку, %;

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

m_x – наважка порошку подрібнених таблеток, г.

Результати аналізу таблеток «Гіпертрин» наведено в табл. 7.

Таблиця 7

Результати аналізу зразків таблеток гіпертрину методом спектрофотометрії

№ досліду	Наважка порошку подрібнених таблеток, г	Оптична густина	Грамовий вміст в таблетці, г	Статистика
1	0,5020	0,412	0,02016	$\bar{x} = 0,02001$ $S^2 = 2,116 \cdot 10^{-8}$ $S = 0,00015$ $\Delta x = 0,00012$ $\varepsilon = 0,60\%$
2	0,5014	0,408	0,01999	
3	0,5004	0,402	0,01974	
4	0,5010	0,408	0,02001	
5	0,5014	0,410	0,02009	
6	0,5008	0,409	0,02007	
РСЗ	0,0500	0,407		

Розглянувши результати, наведені в таблиці, можна зробити висновок, що розроблена методика визначення кількісного вмісту діючої речовини в таблетках гіпертрину спектрофотометричним методом є зручною та простою у виконанні, точною та відтворюваною. За результатами проведених досліджень розроблено проект МКЯ та специфікацію на таблетки «Гіпертрин».

Результати дослідження впроваджені в науково-педагогічну діяльність кафедри фармації навчально-наукового інституту післядипломної освіти Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського та апробовано і впроваджено у виробництво на базі АТ «Лекхім» (м. Харків).

Також було проведено дослідження стабільності створених таблеток «Гіпертрин» для визначення терміну придатності та умов зберігання. Для встановлення терміну придатності спостерігали за випробуваними зразками таблеток 27 місяців в сухому захищеному від світла місці при температурі не вище 25°C. Оцінку якості таблеток, що зберігалися у вказаних умовах, проводили згідно настанови 42-3.3:2004 «Настанова з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності», де вказані рекомендації стосовно вивчення стабільності препаратів. Отримані результати довели стабільність таблеток і було визначено термін придатності 2 роки в сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25°C.

Дослідження фармакологічної активності таблеток «Гіпертрин»

Розділ 5 присвячений дослідженням фармакологічної активності та токсичності таблеток «Гіпертрин». Дослідження проводили на базі центральної науково-дослідної лабораторії, а також на кафедрі фармакології та медичної рецептури ЗДМУ. Для встановлення середньосмертельної дози (LD_{50}) досліджуваного

препарату, його вводили внутрішньошлунково у вигляді суспензії, одноразово 5 групам лабораторних тварин (безпородні білі щури), по 6 голів у кожній. Спостереження за тваринами, які отримували проміжні дози препарату «Гіпертрил», дозволили розрахувати та визначити ЛД₅₀ (683,4±53 мг/кг). Таким чином, можна зробити висновок, що препарат «Гіпертрил» за класифікацією Сидорова належить до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).

Також для лікарського засобу «Гіпертрил» було проведено вивчення специфічної антигіпертензивної активності та безпечності його таблетованої лікарської форми. Доклінічними дослідженнями було встановлено наявність вираженої дозозалежної антигіпертензивної дії препарату при курсовому введенні SHR щурам в діапазоні доз 5-20 мг/кг. Гіпертрил в дозі 20 мг/кг при 15 добовому курсі введення надавав еквівалентну метопрололу антигіпертензивну дію, а при 30-добовому курсі введення перевершував ефективність референс-препарату.

На підставі експериментальних досліджень було розраховано ЕД₅₀, яка становить 12,5 мг/кг маси тіла (у перерахунку на діючу речовину). В якості критерію безпеки використали параметр «терапевтичний індекс», який дорівнює 54,7, що вказує на достатню безпеку таблеток «Гіпертрил».

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Вперше в результаті дисертаційних досліджень створений новий оригінальний таблетований лікарський засіб «Гіпертрил», розроблено його склад, технологію та методи стандартизації, визначені його фармакологічні характеристики.
2. Проаналізовано дані наукової літератури щодо поширення захворюваності населення України АГ та ІХС, перспектив створення нових антигіпертензивних та антиангінальних препаратів, методичних підходів до створення таблетованих лікарських форм, що підтвердило актуальність створення таблетованого лікарського засобу «Гіпертрил» з антигіпертензивною дією.
3. В ході експериментальних досліджень розроблено науково обґрунтовану технологію виготовлення таблетованої лікарської форми на основі препарату з антигіпертензивною дією – «Гіпертрил»:
 - проведені дослідження з вибору раціональних допоміжних речовин, які забезпечують відповідність таблеток всім фармако-технологічним вимогам, вказаним в ДФУ;
 - запропоновано оптимальний склад таблеток «Гіпертрил» і розроблено технологічну схему виробництва таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування, яка апробована на заводі АТ «Лекхім» (м. Харків).
4. На підставі експериментальних досліджень розроблені раціональні методи стандартизації та створено проект методик контролю якості на отримані таблетки «Гіпертрил»:
 - проведено квантово-хімічні розрахунки міжмолекулярних взаємодій в кристалі броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазоліа, які є цікавими для розуміння побудови іонних кристалів, які складаються з дуже різних за розміром іонів;

- для створених таблеток «Гіпертрил» із вмістом діючої речовини 20 мг (середня маса таблетки – 200 мг) розроблено методики стандартизації методом СФ, які є простими у виконанні, точними і відтворюваними;
 - розроблено методику визначення супровідних домішок в таблетках «Гіпертрил»;
 - розроблено методику проведення тесту «Розчинення» методом ВЕРХ;
 - за результатами проведених досліджень розроблено специфікацію та проект МКЯ на таблетки «Гіпертрил».
5. Вивчено стабільність таблеток «Гіпертрил» у процесі зберігання та визначено термін та умови їх зберігання – 2 роки в сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25°C.
 6. На підставі комплексу біологічних досліджень визначено фармакологічні характеристики отриманого лікарського препарату:
 - встановлено ЛД₅₀ препарату «Гіпертрил», що дало змогу віднести препарат до IV класу токсичності (малотоксичні речовини);
 - на підставі експериментальних досліджень було встановлено, що таблетки «Гіпертрил» при введенні щурам зі спонтанною артеріальною гіпертензією мають виражену антигіпертензивну дію в інтервалі доз 5-20 мг/кг, при цьому ЕД₅₀ становить 12,5 мг/кг маси тіла (у перерахунку на діючу речовину);
 - в якості критерію безпеки таблеток «Гіпертрил» використали параметр «терапевтичний індекс», який дорівнює 54,7, що вказує на достатню безпеку нового препарату «Гіпертрил» у вигляді таблеток.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті

1. NO-міметична дія нового антиангінального препарату МТ при експериментальному інфаркті міокарда / І. Ф. Беленичев, Л. І. Кучеренко, Н. В. Парнюк // Клінічна фармація. – 2012. – Т.16, №3. – С. 36-40. (Особистий внесок: аналіз та узагальнення експериментальних результатів, підготовка статті до друку).
2. Чекман И. С., Влияние нового препарата «Гипертрил» на показатели кардио- и системной гемодинамики кролей с острой ишемией миокарда / И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко, Н. В. Парнюк // Экспериментальная та клінічна фізіологія і біохімія. – 2013. – № 2 (62). – С. 7-15. (Особистий внесок: узагальнення літературних джерел, проведення частини експериментальних досліджень, підготовка статті до друку).
3. NO-зависимые механизмы кардиопротекторного действия препарата МТ при курсовом назначении SHR-крысам / И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко, Н. В. Парнюк // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Том 76, № 8. – С. 24-26. (Особистий внесок: узагальнення літературних джерел, проведення частини експериментальних досліджень, підготовка статті до друку).

4. Шишкина С. В. Взаимодействия анион-π-система в кристаллах бромида 4-амино-1-(β-фенилэтил)-1,2,4-триазолия / С. В. Шишкина, Р. И. Зубатюк, Л. И. Кучеренко, Н. В. Парнюк [и др.] // Известия РАН. Серия химическая. – 2013. – № 8. – С. 1900-1906. (Особистий внесок: узагальнення літературних джерел, проведення частини експериментальних досліджень, підготовка статті до друку).
5. Метаболіотропні механізми кардіопротективної дії нового антиангінального й антигіпертензивного препарату "Гіпертрил" в умовах експериментальної ішемії міокарда / І. Ф. Беленічев, Л. І. Кучеренко, О. О. Нагорна, Ю. А. Волчик, І. А. Мазур, Н. В. Парнюк // Одеський медичний журнал. – 2014. – № 6 – С. 22-26. (Особистий внесок: узагальнення літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, підготовка статті).
6. Пошук речовин із кардіопротективною активністю в ряду похідних галогенідів 1-алкіл- та карбоксилкіл-4-іліденаміно-1,2,4-триазолію / І. Ф. Беленічев, Л. І. Кучеренко, Ю. А. Волчик, О. О. Нагорна, І. А. Мазур, Н. В. Парнюк, М. О. Авраменко, О. О. Портна // Клінічна фармація. – 2014. – Т. 18, № 3. – С. 35-41. (Особистий внесок: виконання частини експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).
7. Исследование β-адреноблокирующей активности в ряду производных 1-алкил (карбоксиалкил)-4-илиденамино-1,2,4-триазолия [Текст] / И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко, Н.В. Парнюк // Эксперим. та клініч. фізіологія та біохімія. – 2014. – № 3. – С. 24-32. (Особистий внесок: виконання частини експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).
8. Кучеренко Л. І. Розробка методики кількісного визначення для постадійного контролю виробництва таблеток "Гіпертрил" / Л. І. Кучеренко, Н. В. Парнюк, З. Б. Моряк // Фармацевтичний часопис. – 2015. – № 2. – С. 60-63. (Особистий внесок: узагальнення літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, підготовка статті).
9. Парнюк Н. В. Щодо стандартизації таблеток антигіпертензивної дії / Н. В. Парнюк, Л. І. Кучеренко, З. Б. Моряк // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – № 3. – С. 25-29. (Особистий внесок: узагальнення літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, підготовка статті).
10. Парнюк Н. В. Вибір раціональних допоміжних речовин з метою створення таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування Повідомлення 1. «Дослідження впливу допоміжних речовин на технологічні характеристики порошкових мас» / Парнюк Н. В., Кучеренко Л. І., Портна О. О. // Фармацевтичний часопис – 2015, № 4 – С. 19-24. (Особистий внесок: узагальнення літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, підготовка статті).
11. Парнюк Н. В. Влияние нового антиангинального и антигипертензивного препарата "Гипертрил" на биохимические и морфологические показатели нейродеструкции и сопряженные с ними нарушения когнитивных функций в

- умовлях експериментальної артеріальної гіпертензії / Н. В. Парнюк, І. Ф. Беленічев, Л. І. Кучеренко // "Інтер-медикал". – 2015. – №1(7). – С. 48-53. (Особистий внесок: узагальнення літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, аналіз результатів, підготовка статті до друку).
12. Галерея современных антиангинальных средств. Взгляд на новые препараты / Л. И. Кучеренко, И. Ф. Беленічев, Н. В. Парнюк, Т. И. Субочева // Единый всероссийский научный вестник. – 2015. - №1. – С. 89-97. (Особистий внесок: літературний пошук, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).
13. Парнюк Н. В. Вибір раціональних допоміжних речовин з метою створення таблеток «Гіпертринл» методом прямого пресування Повідомлення 2. «Дослідження впливу допоміжних речовин на технологічні характеристики таблеток «Гіпертринл»» / Парнюк Н. В., Кучеренко Л. І., Портна О. О.// Фармацевтичний часопис – 2016, № 1 – С. 23-28. (Особистий внесок: узагальнення літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, аналіз результатів, підготовка статті до друку).

Патенти

14. Патент 2532394 Российская Федерация. МПК А61К31/4196 (2006.01) А61Р9/10 (2006.01) А61Р43/00 (2006.01). Мазур І. А., Беленічев І. Ф., Чекман І. С. и др. Применение бромида 1-(бета-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия (Гипертринл) как активной основы лекарственных средств для коррекции нарушений функционирования нитроксидагической системы органов-мишеней при гомоцистеинемии и острых нарушениях мозгового кровообращения. Заявитель и патентообладатель ООО НПО «Фарматрон». - № 2013148306. Заявл. 29.10.2013, опубл. 10.11.2014. (Особистий внесок: участь у патентному пошуку, плануванні експерименту, участь в експерименті, підготовці формули винаходу та опису до патенту, оформленні патенту).
15. Патент 84351 Україна. МПК А61К 31/41 (2006.01), А61Р 9/10 (2006.01). Мазур І. А., Беленічев І. Ф., Чекман І. С. та ін. Застосування бромиду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію як активної основи лікарських засобів для корекції порушень функціонування нітроксидагичної системи при атеросклерозі і цукровому діабеті. Заявник і патентовласник ТОВ НВО «Фарматрон». - № а201212500. Заяв. 02.11.2012, опубл. 25.10.2013. (Особистий внесок: участь у патентному пошуку, плануванні експерименту, участь в експерименті, підготовці формули винаходу та опису до патенту, оформленні патенту).
16. Пат. 105618 Україна, МПК А61К 31/4196, А61Р 9/10, А61Р 25/00. Застосування бромиду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію як активної основи лікарських засобів для корекції порушень функціонування нітроксидагичної системи органа-мішені - мозку при гострих порушеннях мозкового кровообігу / Мазур І. А., Беленічев І. Ф., Кучеренко Л. І. та ін.; заявник і патентовласник ТОВ НВО «Фарматрон». – № а 201312038; заявл. 14.10.2013; опубл. 26.05.2014. (Особистий внесок: участь у патентному пошуку, плануванні експерименту,

участь в експерименті, підготовці формули винаходу та опису до патенту, оформленні патенту).

17. Пат. 2505297 Российская Федерация, МПК А61К 31/4196 А61К 9/00 А61Р 43/00. Средство для медикаментозной коррекции нарушений нитроксидазической системы / Мазур И. А., Беленичев И. Ф., Кучеренко Л. И. и др. ; заявитель и патентообладатель ООО НПО «Фарматрон». – № 2012149656/15; заявл. 21.11.12, опубл.: 27.01.14. (Особистий внесок: участь у патентному пошуку, плануванні експерименту, участь в експерименті, підготовці формули винаходу та опису до патенту, оформленні патенту).

Тези

18. Парнюк Н. В. Обґрунтування доцільності створення нового таблетованого лікарського засобу «Гіпертрил» // Сучасні аспекти медицини і фармації: матеріали Всеукр. наук.-практ. конференції з міжнар. участю, 15-16 травня 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 184-185.
19. Парнюк Н. В. Щодо доцільності створення лікарського засобу «Гіпертрил» у вигляді таблеток // Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук: матеріали III Регіональної наук.-практ. конф., 29 листопада 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 110.
20. Парнюк Н. В. Щодо стандартизації броміду 1-β-фенілетил-4-аміно-1,2,4-триазолію методом спектрофотометрії // Сучасні аспекти медицини і фармації: матеріали Всеукр. наук.-практ. конференції з міжнар. участю, 14-15 травня 2015 р. – Запоріжжя, 2015. – С. 159.
21. Парнюк Н. В. Щодо стандартизації таблеткової маси гіпертрилу / Н. В. Парнюк, Л. І. Кучеренко, З. Б. Моряк // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конфер., 12-13 листопада 2015 р. – Харків, 2015. – С. 187-188.
22. Волчик Ю. А. Нарушение в системе L-аргинин-NO-синтаза-NO в миокарде SHR крыс: NO-модулирующее действие нового препарата «Гипертрил» / Ю. А. Волчик, Н. В. Парнюк // Сучасні аспекти медицини і фармації: матеріали Всеукр. наук.-практ. конференції з міжнар. участю, 15-16 травня 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 10.
23. NO-синтазная активность в головном мозге спонтанно гипертонизированных крыс: модулирующее действие нового препарата «MT» / И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко, Н. В. Бухтиярова, В. В. Пархоменко, И. А. Мазур, Н. А. Горчакова, Н. В. Парнюк // Актуальні питання сучасної патоморфології: матеріали наук.-практ. конф., 4-5 жовтня 2012 р. – Запоріжжя, 2012. – С. 125.
24. Энергопродуцирующие функции митохондрий SHR-крыс на фоне экспериментальной терапии новым β-адреноблокатором с NO-модулирующим эффектом Гипертрил / Е. А. Нагорная, И. Ф. Беленичев, И. С. Чекман, Л. И. Кучеренко, Н. А. Горчакова, Н. В. Парнюк, Н. В. Бухтиярова, И. А. Мазур,

Ю.А. Волчик // Человек и лекарство: сборник материалов конгресса, 7-11 апреля 2014 г. – Москва, 2013. – С. 297-298.

25. New β -adrenoblocker with NO-mimetic effect “Hypertril” (0,5% solution for injections in ampoules) in the focus of cardioprotection in arterial hypertension / Мазур И. А., Беленичев И. Ф., Кучеренко Л. И., Нагорная Е. А., Волчик Ю. А., Авраменко Н.А., Парнюк Н.В., Бухтиярова Н.В. // Pharmaceutical Science in XXI Century: Conference book, May 2-4, 2014. – Tbilisi, Georgia. – P. 255.

АНОТАЦІЯ

Парнюк Н. В. Розробка технології і стандартизації таблеток «Гіпертрил». – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2016.

Дисертація присвячена розробці складу та стандартизації нового оригінального лікарського препарату «Гіпертрил» з антигіпертензивною дією у вигляді таблеток.

На підставі результатів фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей діючої речовини з використанням методу математичного планування експерименту розроблено склад і технологічну схему виробництва таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування.

Для отриманих таблеток розроблено методики стандартизації діючої речовини, визначення супровідних домішок. На основі досліджень створено проект методів контролю якості на таблетки «Гіпертрил».

Вивчено стабільність таблеток «Гіпертрил» у процесі зберігання та визначено термін та умови їх зберігання. Для розроблених таблеток «Гіпертрил» проведено фармакологічні дослідження токсичності та специфічної антигіпертензивної активності.

Ключові слова: гіпертрил, таблетки, допоміжні речовини, технологія, стандартизація, супровідні домішки, стабільність, антигіпертензивна дія.

АННОТАЦИЯ

Парнюк Н. В. Разработка технологии и стандартизации таблеток «Гипертрил». – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.03 – стандартизация и организация производства лекарственных средств. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2016.

Целью диссертационной работы было создание нового таблетированного лекарственного препарата «Гипертрил», разработка его состава, технологии и методов стандартизации созданных таблеток, определение фармакологических характеристик.

В работе проанализированы данные научной литературы по распространению заболеваемости населения Украины АГ и ИБС, перспектив создания новых

антигипертензивных и антиангинальных препаратов, подтвердило актуальность создания таблетированного лекарственного средства «Гипертрил» с антигипертензивным действием.

Впервые методом математического планирования эксперимента научно обоснованы состав и технология нового антигипертензивного препарата «Гипертрил» в таблетках.

Были проведены исследования по выбору оптимальных вспомогательных веществ с целью получения таблеток «Гипертрил» прямым прессованием. Исследовано шесть групп вспомогательных веществ, которые обладают различными физическими и технологическими свойствами. Использовали современные вспомогательные вещества как отечественного, так и зарубежного производства, которые соответствуют требованиям ГФУ и международным стандартам.

Для создания таблеток «Гипертрил» методом прямого прессования с 30 вспомогательных веществ (образцы микрокристаллической целлюлозы, образцы сахаров, образцы разрыхлителей, образцы кристаллических веществ, скользящие вещества, смазочные вещества) были отобраны оптимальные. Разработана технологическая схема производства таблеток «Гипертрил» методом прямого прессования, которая апробирована на заводе АО «Лекхим» (г. Харьков).

Были проведены квантово-химические расчеты межмолекулярных взаимодействий в кристалле бромида 1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазаолия, которые показали, что бромид-анионы, кроме обычных водородных связей, вовлечены также в аттрактивные взаимодействия с π-системами триазольных гетероциклов.

Изучили уже существующие методы контроля качества субстанции гипертрила и обоснована возможность стандартизации вещества методом спектрофотометрии. Разработанные методики спектрофотометрического определения субстанции гипертрила являются точными, воспроизводимыми и были апробированы на базе ГП "Завод химических реактивов" НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины. Разработана методика спектрофотометрического определения для стандартизации таблеточной массы гипертрила. Разработана методика определения сопутствующих примесей в таблеточной массе методом ВЭЖХ.

Для созданных таблеток «Гипертрил» с содержанием действующего вещества 20 мг (средняя масса – 200 мг) разработаны методики стандартизации (идентификация, количественное определение) методом спектрофотометрии, которые являются простыми в исполнении, точными и воспроизводимыми. Разработана методика определения сопутствующих примесей в таблетках «Гипертрил», а также методику проведения теста «Растворение» методом ВЭЖХ. По результатам проведенных исследований разработаны спецификация и проект МКК на таблетки «Гипертрил».

Изучена стабильность созданных таблеток «Гипертрил» в процессе хранения и определен срок и условия их хранения – 2 года в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Проведены фармакологические исследования таблеток «Гипертрил», в ходе которых установлено ЛД₅₀ препарата «Гипертрил», что позволило отнести препарат к IV классу токсичности (малотоксичные вещества).

На основании экспериментальных исследований было установлено, что таблетки «Гипертрил» при введении крысам со спонтанной артериальной гипертензией имеют выраженное антигипертензивное действие в интервале доз 5-20 мг/кг, при этом ЕД₅₀ составляет 12,5 мг/кг массы тела (в пересчете на действующее вещество). В качестве критерия безопасности таблеток «Гипертрил» использовали параметр «терапевтический индекс», который равен 54,7, что указывает на достаточную безопасность нового препарата «Гипертрил» в виде таблеток. По результатам исследований получено 3 патента на изобретение Украины и РФ и 1 патент на полезную модель.

Ключевые слова: гипертрил, таблетки, вспомогательные вещества, технология, стандартизация, сопутствующие примеси, стабильность, антигипертензивное действие.

ANNOTATION

Parnyuk N. V. Development of technology and standardization of tablets “Hypertril”. – Manuscript.

Dissertation for the degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences in specialty 15.00.03 – standardization and organization of pharmaceutical preparations manufacturing. – National University of Pharmacy, Kharkov, 2016.

The dissertation is devoted to the development and standardization of new original drug “Hypertril” with antihypertensive effect in pill form.

Based on physicochemical and pharmaco-technological properties of the active substance using the method of mathematical planning experiment designed structure and technological production scheme tablets “Hypertril” by direct compression.

For the obtained tablets developed methods for standardization of active ingredient, the definition of accompanying impurities. Project quality control methods for tablets “Hypertril” has been developed on the basis of the research.

Studied the stability of the tablets “Hypertril” during storage and defined the terms and conditions of storage. Developed for tablets “Hypertril” conducted pharmacological and toxicity studies of specific antihypertensive activity.

Keywords: hypertril, tablet excipients, technology, standardization, impurities, stability, antihypertensive effect.