

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**КОВАЛЕНКО СВІТЛАНА МИКОЛАЇВНА**

УДК 615.014.21/.22: 615.453.6: 615.454.1: 661.719.2

**ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ  
СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ  
ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ СУЛЬФУРОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та  
судова фармація

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора фармацевтичних наук

Харків – 2014

Дисертацією є рукопис.

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

**Науковий консультант:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**БАРАНОВА ІННА ІВАНІВНА**,  
Національний фармацевтичний університет,  
завідувач кафедри товарознавства.

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

доктор фармацевтичних наук, професор  
**ГЛАДИШЕВ ВІТАЛІЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ**,  
Запорізький державний медичний університет,  
завідувач кафедри технології ліків;

доктор фармацевтичних наук, професор  
**ШМАТЕНКО ОЛЕКСАНДР ПЕТРОВИЧ**,  
Українська військово-медична академія,  
начальник кафедри військової фармації.

Захист дисертації відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 р. о \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

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

Автореферат розісланий «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради професор

О. І. Зайцев

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** На теперішній час лікування цукрового діабету (ЦД) і його різноманітних ускладнень залишається одним з найскладніших завдань практичної фармації. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на сьогодні у світі 6 % населення хворіє на ЦД, це становить понад 284 млн осіб, а до 2030 року експерти передбачають збільшення цієї цифри до 438 млн осіб. У зв'язку з цим у багатьох економічно розвинених країнах ЦД є не тільки медичною, але і соціальною проблемою. Через ранню інвалідизацію та високу смертність ЦД став пріоритетним напрямком у національних системах охорони здоров'я всіх без виключення країн світу.

Такі діабетичні ускладнення (ДУ), як поліангіопатія, ретинопатія, нефропатія, ішемічна хвороба серця, полінейропатія, синдром діабетичної стопи, включаючи насамперед гангрену є головною причиною інвалідизації та смертності хворих на ЦД. Ускладнення ЦД є системними захворюваннями, вони генералізовані і виявляються протягом усього судинного русла, в основному впливаючи на нирки, сітківку, периферичні нерви, міокард і шкіру. Ризик сліпоти у хворих на ЦД збільшений у 25 разів, імовірність ампутацій із приводу патології периферичних судин зростає в 40 разів, а розвиток ниркової недостатності спостерігається в 20 разів частіше.

У Національному фармацевтичному університеті протягом декількох десятиріч провідними українськими вченими (В.П. Черних, В.І. Макуріною, В.М. Ковальовим, Л.М. Вороніною, Л.М. Малоштан та ін.) ведуться дослідження з розробки високоефективних і малотоксичних антидіабетичних препаратів для лікування діабету 2 типу. Результатом є розроблені препарати з вираженою гіпоглікемічною дією «Глісульфазид», «Діакамф», «Гліфазин», а також лікарські засоби «Глісульфазид» та «Діакамф» виявляють імунокоригувальний ефект і сприяють регенерації  $\beta$ -клітин підшлункової залози.

На сьогоднішній день на вітчизняних фармацевтичних підприємствах випускається низка лікарських препаратів для лікування ЦД 2 типу, проте серед них лише незначна кількість засобів, які застосовуються для лікування ДУ. На жаль, більшість лікарських препаратів, які застосовуються для фармакотерапії ускладнень ЦД, вироблені за кордоном.

В основному лікарські препарати для лікування ДУ представлені монопрепаратами на основі сульфурорганічних кислот (таурину і тіоктової кислоти). Існуючі монопрепарати переважно мають односпрямованість дії, наприклад: таурин діє – на ангіопатії, тіоктова кислота – на нейропатії.

Ключовим чинником у профілактиці та лікуванні ДУ є нормалізація глікемії та компенсація різнопланових метаболічних порушень.

Отже, враховуючи поліорганність уражень при ЦД, актуальним напрямом при створенні лікарських засобів для фармакотерапії ДУ є розробка нових комбінованих препаратів, які б на фоні нормалізації вуглеводного обміну відразу впливали на різні патологічні ланки захворювання.

Головними перевагами комбінованих лікарських засобів є:

- можливість відразу впливати на різні патогенетичні ланки захворювання;
- вища комплаєнтність, оскільки зменшується кількість та кратність прийому препарату, тобто поліпшується зручність використання, а це особливо важливо для працюючих та осіб похилого віку, хворих на ЦД;
- економічна вигода.

Сьогодні в Україні не зареєстровані і не випускаються комплексні препарати, які містять водночас в одній лікарській формі таурин і тіоктову кислоту або тіоктову кислоту та алантоїн.

Композитивне поєднання в одній лікарській формі тіоктової кислоти і таурину дасть змогу виявити багатоплановий спектр дії цих речовин та впливати на перебіг різноманітних ДУ.

Відомо, що розвитку діабетичних виразок у хворих на цукровий діабет передують особливий стан шкіри: вразливість, стоншеність, сухість, яка потребує особливого догляду парафармацевтичними засобами місцевої дії.

Аналіз сучасного ринку України показав, що фармакотерапевтичні і парафармацевтичні засоби для лікування і профілактики діабетичних виразок та патологій шкірних покривів, які є наслідком ЦД, відсутні.

Вищенаведене стало обґрунтуванням безумовної перспективності створення нових комбінованих препаратів на основі сульфурорганічних кислот у різних лікарських формах (таблетки, гель) та лікувально-косметичних засобів (гелю для стоп) для профілактики діабетичної стопи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету за темою «Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах», номер державної реєстрації 0108U009174, та проблемної комісії «Фармація» МОЗ та АМН України.

**Мета і завдання дослідження.** Метою дисертаційної роботи є розробка методологічних підходів до створення складу, технології і доцільності виробництва лікарських засобів на основі сульфурорганічних кислот для лікування діабетичних ускладнень.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз та узагальнення джерел літератури щодо номенклатури, характеристики та особливостей сульфурорганічних кислот у терапії ЦД та його ускладнень;
- визначити методологію фармацевтичної розробки лікарських засобів на основі сульфурорганічних кислот у формі таблеток та гелю для терапії діабетичних ускладнень;
- дослідити вплив композиційного використання сульфурорганічних кислот на фармакотехнологічні та біологічні властивості лікарських форм для перорального (таблетки) та зовнішнього (гель) використання;

– вивчити фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості діючих і допоміжних речовин;

– запропонувати метод отримання таблеток, дослідити вплив допоміжних речовин на властивості маси для таблетування та вивчити основні показники якості таблеток-ядер на основі таурину і тіоктової кислоти;

– провести комплексні дослідження з метою розробки гелю (вибір – розчинника тіоктової кислоти, оптимального гелеутворювача та інших допоміжних речовин), а також вивчити вплив різних факторів на структурно-механічні властивості гелю;

– на підставі комплексу фармакотехнологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та біологічних досліджень розробити склади і технології запропонованих лікарських форм;

– проаналізувати та узагальнити результати фармакологічних досліджень розроблених лікарських засобів;

– вивчити стабільність розроблених лікарських засобів, обґрунтувати терміни придатності та умови зберігання розроблених таблеток та гелю;

– розробити та валідувати методики кількісного визначення діючих та допоміжних речовин у запропонованих лікарських засобах.

– запропонувати науково-практичні підходи щодо соціально-медичної доцільності, економічної ефективності і комерційну привабливості лікарських засобів на основі сульфурорганічних кислот для лікування діабетичних ускладнень;

– розробити технологічні регламенти на виробництво та проекти МКЯ на комбіновані лікарські препарати на основі сульфурорганічних кислот та провести апробацію їх у промислових умовах.

*Об'єкти дослідження.* Об'єктами дослідження є тіктова кислота, алантоїн і таурин, суміші для таблетування, гелеві основи, дослідні зразки таблеток з тіктовою кислотою і таурином та гелю з тіктовою кислотою і алантоїном, процес одержання таблеток та гелю.

*Предмет дослідження.* Предметом дослідження є комплексне вивчення властивостей речовин (тіктової кислоти, таурину, алантоїну) і науково-методологічне обґрунтування підходів до фармацевтичної розробки на їх основі таблеток та гелю для лікування ускладнень при цукровому діабеті.

*Методи дослідження.* Для вирішення поставлених у роботі завдань були використані:

- методи оцінки фізичних і фармакотехнологічних властивостей порошків субстанцій таурину і тіктової кислоти та сумішей для таблетування (форма і розміри частинок, кут природного укосу, насипна густина, вологовміст, вологопоглинання, плинність, насипна маса, пресованість);
- методи математичного планування експерименту (оптимізація складу таблеток, визначення оптимальних режимів виробництва гелю);
- фармакотехнологічні дослідження показників якості таблеток (зовнішній вигляд, стираність, однорідність маси, стійкість до роздавлювання, розпадання);

- методи ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин у таблетках (високоєфективна рідинна хроматографія);
- структурно-механічні та фармакотехнологічні методи дослідження гелю (структурна в'язкість, напруга зсуву, наявність тиксотропії, механічна стабільність, визначення коефіцієнтів динамічного і температурного розрідження тощо) при дослідженні гелевих основ та гелів з тіоктовою кислотою та алантоїном;
- потенціометричний метод визначення показника рН гелевих основ та гелів з тіоктовою кислотою та алантоїном;
- метод діалізу крізь напівпроникну мембрану при дослідженні осмотичної активності зразків гелів;
- маркетингові, економічні, фінансові методи досліджень для обґрунтування соціально-медичної доцільності, економічної ефективності та комерційної привабливості нового лікарського препарату.

Дослідження специфічної активності та біологічної нешкідливості розроблених засобів проводили за методиками, рекомендованими Державним експертним центром МОЗ України.

Опрацювання експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики, згідно з вимогами ДФУ, з використанням прикладних комп'ютерних програм STATISTIKA 8.0 та MS EXCEL 13.0.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше обґрунтовано науково-методологічний підхід до створення комбінованих лікарських засобів на основі сульфурорганічних кислот для лікування і профілактики діабетичних ускладнень, на підставі якого здійснено фармацевтичну розробку складів і технологій таблеток та гелю.

Уперше запропоновано та опрацьовано процес роздільного гранулювання таблеткових мас з різними зволожувачами при розробці комбінованих таблеток завдяки різниці фізико-хімічних властивостей активних компонентів.

Уперше встановлено подвійну функцію обраного компонента гелю – трометамолу, який одночасно виступає у ролі нейтралізувального компонента при створенні гелевої основи та сприяє отриманню розчинної солі діючої речовини – тіоктової кислоти, що забезпечує ефективність застосування та стабільність препарату протягом терміну зберігання.

Уперше встановлено, що комбінація сульфурорганічних кислот – тіоктової кислоти і таурину – чинить синергічний ефект антиоксидантної дії, що підвищує фармакотерапевтичну ефективність її використання для корекції метаболічних порушень у хворих на ЦД.

Уперше з використанням системного підходу запропоновано і опрацьовано комплексну модель підходів щодо визначення соціально-медичної доцільності, економічної ефективності та комерційної привабливості розробки нового лікарського препарату. Запропоновано алгоритм та здійснено маркетинговий, економічний й фінансовий аналізи нового комбінованого інноваційного препарату таблетки «Тіотарін», що впроваджується у виробництво.

Уперше на підставі фармакотехнологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних, фармакологічних та мікробіологічних досліджень науково обґрунтовано склади і технології лікарських комбінованих препаратів для корекції метаболічних порушень при цукровому діабеті: «Тіотарін» таблетки, вкриті оболонкою (з тіоктовою кислотою і таурином), і гель «Тіалан» (з тіоктовою кислотою і алантоїном) та розроблено лікувально-косметичний засіб для зовнішнього застосування «Тіалан» для профілактики синдрому діабетичної стопи.

Науково обґрунтовано та експериментально підтверджено критичні технологічні параметри, що забезпечують фізико-хімічну стабільність лікарських засобів, досліджено їх стабільність у процесі зберігання, експериментально обґрунтовано умови зберігання і термін придатності. Доведено біологічну активність та безпеку розроблених комбінованих лікарських засобів на основі сульфурорганічних кислот.

Теоретично обґрунтовані й експериментально підтверджені показники якості, наведені в аналітичній і технологічній документації на розроблені ЛЗ, з урахуванням апаратурно-технологічного обладнання конкретних виробництв.

Уперше на підставі результатів фізико-хімічних досліджень розроблено методики стандартизації таблеток, вкритих оболонкою «Тіотарін» та гелю «Тіалан», проведено валідацію аналітичних методик кількісного визначення активних компонентів таблеток (тіоктової кислоти і таурину) та гелю (тіоктової кислоти, алантоїну та консерванта – натрію бензоат).

Визначено види первинного пакування, встановлено умови зберігання і терміни придатності розроблених таблеток та гелю.

Новизна досліджень захищена 2 патентами України на корисні моделі (пат. № 70483 «Гель для лікування діабетичних виразок» від 11.06.2012 р., бюл. № 11; пат. № 70608 «Фармацевтична композиція для лікування цукрового діабету та його ускладнень» від 25.09.2012 р., бюл. № 18).

**Практичне значення одержаних результатів.** На підставі проведених комплексних досліджень обґрунтовано склад та розроблено технологію комбінованих препаратів: таблеток, вкритих оболонкою, та гелю на основі сульфурорганічних кислот для лікування діабетичних ускладнень.

Уперше розроблено та апробовано в промислових умовах ТОВ «АСТРАФАРМ» (м. Вишневе) технологічний регламент і технологію виробництва на таблетки «Тіотарін» (акт апробації від 15.10.2013 р.), і ПАТ «Червона зірка» (м. Харків) технологічний регламент і технологію виробництва на гель «Тіалан» (акт апробації від 20.01.2014 р.). Таблетки «Тіотарін» включено до перспективного плану розвитку виробництва ТОВ «АСТРАФАРМ» на 2014-2015 рр., гель «Тіалан» включено до перспективного плану розвитку виробництва ПАТ «Червона зірка» на 2014-2016 рр.

Гель для стоп «Тіалан» упроваджено у промислове виробництво в умовах ТОВ «Фармацевтичний науково-дослідний центр «Альянс краси» (м. Київ) як лікувально-косметичний засіб (висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи МОЗ України на косметичний засіб № 05.03.02-04/26654 від

16.04.2014 р. і висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи МОЗ України на рецептуру № 05.03.02-07/26661 від 16.04.2014 р.). Розроблено та затверджено зміни № 5 до ТУ У 24.5-31240335-004:2007 від 19.05. 2014 р. «Засоби догляду за шкірою».

Розроблено та впроваджено у навчальний процесу профільних кафедр та роботу медичних закладів та аптек методичні рекомендації «Використання сульфурорганічних кислот для лікування діабетичних ускладнень» (акти упровадження від 23.06.2014 р., 24.06.2014 р., 25.06.2014 р., 27.06.2014 р.).

Окремі фрагменти роботи впроваджено у науково-педагогічний процес: курсу технології ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка»; кафедри технології ліків, організації та економіки фармації Луганського державного медичного університету; кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету; кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету; кафедри технології і біофармації Національної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика; кафедри технології лікарських форм Ташкентського фармацевтичного інституту; кафедри фармації ДУ «Кримський державний медичний університет ім. С. І. Георгієвського»; кафедри фармації Таджикиського національного університету; кафедри аптечної та промислової технології ліків НМУ ім. О. О. Богомольця; кафедри промислової технології Національного фармацевтичного університету (акти упровадження від 01.03.2011 р., 20.10.2011 р., 15.11.2011 р., 09.02.2012 р., 18.03.2013 р., 20.05.2013 р., 07.11.2013 р., 09.01.2014, 05.02.2014 р., 26.02.2014., 18.03.2014 р. відповідно).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею.

У комплексному дослідженні, над яким працював творчий колектив співавторів публікацій, особисто дисертантом:

- визначено мету, завдання та методологічні підходи, згідно з якими відібрані об'єкти та методи дослідження;
- вивчено, проаналізовано та узагальнено дані наукової літератури за визначеним напрямком;
- експериментальну частину роботи, викладену в дисертації, проведено особисто автором;
- вивчено фізико-хімічні та фармакотехнологічні показники діючих речовин таблеток і гелю та експериментально обґрунтовано необхідність додавання допоміжних речовин у розроблювані лікарські засоби;
- досліджено структурно-механічні, фізико-хімічні та технологічні властивості таблеткових мас та гелевих композицій;
- розроблено склад і технологію комбінованих таблеток та гелю на основі сульфурорганічних кислот;



- проведено технологічні, структурно-механічні і фізико-хімічні дослідження розроблених засобів;
- теоретично обґрунтовано методологію і критерії стандартизації складу і технології комбінованих лікарських препаратів у формі таблеток з тіоктовою кислотою і таурином та гелю з тіоктовою кислотою і алантоїном;
- узагальнено результати експериментальних досліджень з вивчення специфічної активності й нешкідливості розроблених комбінованих таблеток та гелю;
- оброблено, систематизовано та проаналізовано результати структурно-механічних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних та біологічних досліджень.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами працях (Барановою І. І., Коваленко С. М., Малоштан Л. М., Штриголем С. Ю., Шкляєвим С. А., Осолодченко Т. П.) вказується за текстом дисертації, а також у авторефераті у списку фахових публікацій (№ 1, № 5, № 7, № 9 -14, № 18-22).

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: 4-й науково-практичній конференції «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2011); Всеукраїнській науковій конференції «Актуальні питання створення лікарських засобів» (Харків, 2011); науково-практичній конференції «Креативні напрямки в діагностиці, патогенезі та лікуванні внутрішніх хвороб» (Запоріжжя, 2011); II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2011); Міжнародній конференції студентів та молодих вчених «Молодь – медицині майбутнього» (Одеса, 2012); Міжнародній науково-практичній конференції «Медицинская наука и практика XXI века» (Київ, 2012); VIII міжнародній науково-практичній конференції «Prední vedecke novinky-2012» (Прага, 2012); III науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2012); науково-практичній конференції «Товарознавчі аспекти споживчих товарів» (Харків, 2013), VII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю у фармації» (Харків, 2013); науково-практичній конференції «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2013); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання безпечного застосування ліків» (Тернопіль, 2013); 1<sup>st</sup> Conference «Applied Sciences and technologies in the United States and Europe: common challenges and scientific findings» (Нью-Йорк, 2013); 3d International conference on science and technology (Лондон, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Косметологія: сьогодення та майбутнє» (Харків, 2013); науково-практичній конференції «Сучасні аспекти медицини і фармації» (Запоріжжя, 2014).

**Публікації.** За матеріалами дисертації одержано 2 патенти на корисну модель, опубліковано 43 наукових праці: 25 статей, з них 17 у фахових виданнях України (8 одноосібних), 5 статей в наукових фахових виданнях інших держав: 1 – Республіка Узбекистан, 4 – Республіка Казахстан; 3 статті в інших наукових

виданнях, 1 методичні рекомендації і 15 тез доповідей на з'їздах, симпозиумах та конференціях.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена на 360 сторінках машинопису, складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), об'єктів і методів (розділ 2), експериментальної частини (розділи 3–6), загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 303 сторінки. Робота ілюстрована 78 таблицями і 67 рисунками. Бібліографія містить 332 джерела літератури, із них 110 іноземні.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**У вступі** дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми, визначено об'єкти, предмети та методи досліджень, сформульовано мету та основні завдання досліджень, наведено опис основних наукових результатів, їх новизни, практичної цінності, відомості про впровадження, апробацію результатів роботи, а також її структуру.

**У першому розділі «Перспективи використання сульфурорганічних кислот для лікування діабетичних ускладнень»** проаналізовано дані літератури щодо структури, властивостей, фармакологічної активності та застосування з метою корекції метаболічних порушень при ЦД сульфурорганічних кислот: тіоктової кислоти і таурину.

За допомогою проведеного аналізу фармацевтичного ринку доведено, що комбіновані лікарські засоби є перспективною формою для лікування різноманітних ускладнень ЦД. Визначено основні складові процесу фармацевтичної розробки комбінованих таблеток та гелів на основі тіоктової кислоти і таурину.

З метою розширення асортименту препаратів для профілактики та лікування діабетичних ускладнень обґрунтовано доцільність створення комбінованих препаратів на основі сульфурорганічних кислот.

**У другому розділі «Обґрунтування загальної концепції досліджень, об'єкти і методи»** проаналізувавши та узагальнивши літературні данні щодо теоретичних і практичних заходів створення комплексних лікарських препаратів (ЛП), враховуючи їх переваги, а також на підставі практичного досвіду запропоновано методологічний підхід до розробки комбінованих лікарських засобів (ЛЗ) на основі сульфурорганічних кислот (таурину і тіоктової кислоти).

У розділі надано характеристику діючих і допоміжних речовин. Наведено та описано методи фізико-хімічних, хімічних, структурно-механічних, мікробіологічних, біологічних та інших досліджень.

Методологія складається з трьох етапів: теоретичне обґрунтування створення комбінованих ЛЗ на основі сульфурорганічних кислот для лікування ДУ, вивчення властивостей похідних сульфурорганічних кислот і поєднання з різноманітними активними компонентами для поширення спектру дії та фармацевтична розробка комбінованих ЛЗ для лікування ДУ на основі сульфурорганічних кислот (рис.1).



Рис. 1. Методологія створення комбінованих ЛЗ на основі сульфурорганічних кислот

**Третій розділ «Обґрунтування складу і технології таблеток з тіоктовою кислотою і таурином»** присвячений комплексному дослідженню кристалографічних, фізико-хімічних і технологічних показників лікарських субстанцій таурину і тіоктової кислоти, а також добору, обґрунтуванню та фармакотехнологічним характеристикам допоміжних речовин при розробці нового таблетованого лікарського засобу з тіоктовою кислотою і таурином.

При вивченні антиоксидантної активності на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту у щурів встановлено, що сукупне використання

тіоктової кислоти і таурину в обраних дозах приводить до потенціювання антиоксидантної дії (за показниками ТБК-АП та G-SH ) в 1,3 та 1,1 рази відносно монопрепаратів-референтів (Берлігіону та Дибікору відповідно).

Першим етапом досліджень було вивчено кристалографічні показники субстанцій тіоктової кислоти та таурину (рис. 2, 3).

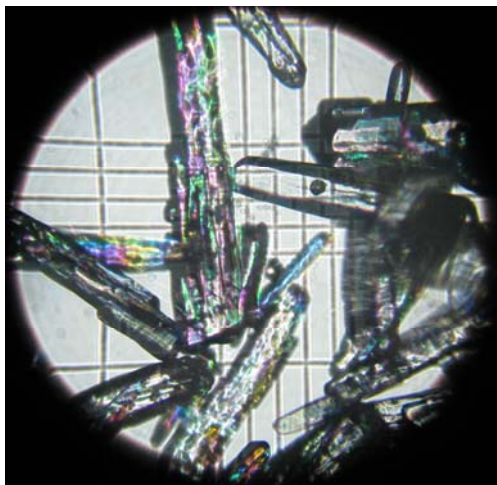


Рис. 2. Кристалографія порошку тіоктової кислоти. Розмір лінійки – 1 мкм

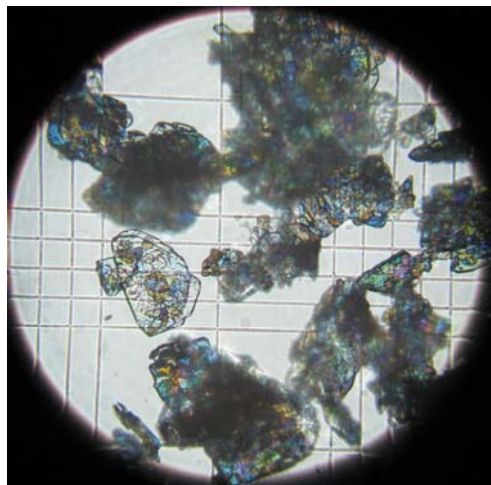


Рис. 3. Кристалографія порошку таурину. Розмір лінійки – 1 мкм

Діючі речовини за розміром і формою частинок неоднакові: голчасті довгасті кристали тіоктової кислоти більше 2 мкм (рис. 2); кристали таурину неправильної форми у вигляді різноосних багатогранників менше 2 мкм (рис. 3). Це зумовлює зниження поверхні контакту частин між собою та призводить до зниження плинності та пресованості суміші порошків, що підтверджується експериментальними даними.

Результати дослідження фармакотехнологічних властивостей субстанцій тіоктової кислоти, таурину та їх суміші наведено в табл. 1.

З наведених даних видно, що діючі субстанції за технологічними показниками мають різні значення: добру пресованість має субстанція тіоктової кислоти, а субстанція таурину має низьку пресованість, значно вища плинність у таурину порівняно з тіоктовою кислотою, насипний об'єм таурину практично вдвічі більше, ніж тіоктової кислоти.

Також встановлено, що суміш досліджуваних субстанцій тіоктової кислоти і таурину має низьку плинність та відносно низьку пресованість.

Склад допоміжних речовин обирався з урахуванням технологічних характеристик суміші таурину і тіоктової кислоти та забезпечення відповідності основних показників якості таблеток (розпадання, стиранність, стійкість таблеток до роздавлювання тощо).

У результаті попередньо проведених досліджень був обраний перелік допоміжних речовин для виготовлення таблеткових мас комбінованого лікарського засобу.

Таблиця 1

Фармакотехнологічні властивості субстанцій тіоктової кислоти і таурину та їх суміші

Показник	Результати досліджень тіоктової кислоти («Shanghai modern pharmaceutical Co.,LTD», Китай)	Результати досліджень таурину («Jiangsu Yuanyang Chemicals Limited Company», Китай)	Результати досліджень суміші тіоктової кислоти і таурину (0,3 : 0,25)
Плинність (с/100 г)	110,05 ± 0,01	46,70 ± 0,01	48,30 ± 0,01
Насипний об'єм (V <sub>0</sub> ), мл	17,5 ± 0,2	9,2 ± 0,1	14,5 ± 0,1
Насипний об'єм після усадки (V <sub>10</sub> ), мл	15,0 ± 0,1	8,3 ± 0,2	12,1 ± 0,1
Насипний об'єм після усадки (V <sub>500</sub> ), мл	11,6 ± 0,1	5,9 ± 0,2	11,8 ± 0,1
Насипний об'єм після усадки (V <sub>1250</sub> ), мл	11,3 ± 0,3	5,8 ± 0,1	10,5 ± 0,2
Здатність до усадки (V <sub>10</sub> - V <sub>500</sub> ), мл	5,3 ± 0,2	1,6 ± 0,1	3,8 ± 0,1
Насипна густина (m/ V <sub>0</sub> ), г/ мл	0,29 ± 0,01	0,50 ± 0,03	0,39 ± 0,02
Насипна густина після усадки (m/ V <sub>1250</sub> ), г/ мл	0,44 ± 0,02	0,86 ± 0,01	0,65 ± 0,01
Вологовміст, %	0,50 ± 0,01	0,20 ± 0,01	0,30 ± 0,01
Пресованість, Н	90 ± 5	5 ± 1	22,50 ± 2

Примітка. n = 5, P = 95 %.

Для знаходження оптимального складу з вибраних допоміжних речовин використовували теорію математичного планування експерименту для сумішей.

Для побудови математичної моделі на основі планів для сумішей нами була використана програма Statistica 8.0, яка надає вже готові матриці планів експериментів та автоматично розраховує всі параметри математичної моделі.

Оскільки обраний перелік можливих допоміжних речовин, які можуть входити до складу препарату, досить різноманітний, що може призвести до

необґрунтовано великої кількості експериментів для пошуку оптимального складу, то нами було прийнято рішення відкинути наповнювачі сахарозу, глюкозу, цукрову пудру, оскільки це глюкогенні речовини і для діабетиків не індиферентні, а вивчити МКЦ, крохмаль 1 (кукурудзяний), крохмаль 2 (картопляний), лактозу.

Причому використовували не моноречовини, а їх комбінації з крохмалями у співвідношенні 1:1. З речовин-розпушувачів було обрано найбільш уживані в технології таблеток: натрій кроскармелозу та натрій гліколят крохмалю. Зі зв'язувальних речовин було обрано розчини полівінілпіролідону (ПВП), коповідону (пласдон S-630) і гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), які мають найкращі зволожувальні властивості (табл. 2). Для виділення допоміжних речовин з найбільшим впливом на такі властивості таблеток, як час розпадання, стираність і стійкість до роздавлювання, застосовували метод дисперсійного аналізу.

Таблиця 2

Допоміжні речовини, які вивчалися при розробці складу і технології таблеток

Фактори	Рівні факторів
А – наповнювачі і структуроутворювачі	a1 – МКЦ : крохмаль 1 (6:6 мас. ч) a2 – МКЦ : крохмаль 2 (6:6 мас. ч) a3 – лактоза : крохмаль 1 (6:6 мас. ч) a4 – лактоза : крохмаль 2 (6:6 мас. ч)
В – зв'язувальні речовини	b1 – розчин ПВП b2 – розчин коповідону b3 – розчин ГПМЦ
С – розпушувальні речовини	c1 – натрій кроскармелоза (6 мас. ч) c2 – натрій крохмаль гліколят(6 мас. ч)

Цей метод дозволяє виділити найбільш суттєві фактори, а разом з методом множинного порівняння за критерієм Дункана дозволить побудувати ряд переваг серед рівнів досліджуваних факторів і відібрати найбільш перспективні речовини для подальшої оптимізації складу методами математичного планування експерименту.

У табл. 3 наведені результати дисперсійного аналізу: експериментальні критерії Фішера ( $F_e$ ) серед факторів А, В, С за їх впливом на час розпадання  $Y_1$ , стираність  $Y_2$  і стійкість таблеток до роздавлювання  $Y_3$  (вплив вважається достовірним, якщо експериментальний критерій Фішера більший за табличний критерій Фішера, тобто за умови  $F_e > F_t$ ).

Таблиця 3

Дисперсійний аналіз експериментальних даних з визначення часу розпадання -  $Y_1$ , стираності -  $Y_2$  та стійкості до роздавлювання –  $Y_3$

Джерела дисперсії	Число ступенів свободи	Fe1 для $Y_1$	Fe2 для $Y_2$	Fe3 для $Y_3$	Ft (0,05)
Фактор А	3	301,1	33,7	150,5	3,0
Фактор В	2	117,4	23,3	27,0	3,4
Фактор С	1	177,8	36,0	5,1	4,3
Залишок (взаємодія)	17	31,2	8,2	23,5	2,1
Похибка всередині клітинки	24	–	–	–	–
Загальна сума	47	–	–	–	–

Як видно з даних табл. 4, всі фактори достовірно впливають на час розпадання, стираність та стійкість таблеток до роздавлювання (для всіх факторів умова  $F_e > F_t$  виконана), причому ряд значущості факторів виглядає таким чином:  $A > C > B > AB/AC/BC$ . Залишок дисперсії вказує на присутність між факторами взаємодії, наприклад, АВ, АС, ВС.

За допомогою методу множинного порівняння – Дункана було виявлено ряди переваг рівнів факторів між собою.

В табл. 4 зведені ряди рівнів факторів за їх впливом на основні параметри контролю таблеток згідно ДФУ: час розпадання, стираність і стійкість до роздавлювання.

Таблиця 4

Зведені дані по впливу рівнів факторів на час розпадання, стираність, стійкість до роздавлювання таблеток

Параметр контролю	Фактор А	Фактор В	Фактор С
Час розпадання	$a_1 > a_2 > a_3 > a_4$	$b_3 > b_1 > b_2$	$c_1 > c_2$
Стираність	$a_1 > a_2 > a_3 = a_4$	$b_3 = b_1 > b_2$	$c_1 > c_2$
Стійкість до роздавлювання	$a_1 > a_2 > a_3 > a_4$	$b_1 = b_3 > b_2$	$c_1 > c_2$
Оптимальний фактор	$a_1$	$b_1 \equiv b_3$	$c_1$

Оптимальним фактором серед наповнювачів А виявився  $a_1$  - МКЦ : крохмаль 1 (6 : 6 мас.ч.); серед зв'язувальних речовин В виявився  $b_3$  – розчин

ГПМЦ або b1 – розчин ПВП, або їх суміш; серед розпушуючих речовин С виявився c1 – натрій кроскармелоза (6 мас. ч.).

Для знаходження оптимального складу з вибраних допоміжних речовин використовували теорію математичного планування експерименту для сумішей. Для побудови математичної моделі на основі планів для сумішей нами була використана програма Statistica 8.0, яка надає вже готові матриці планів експериментів та автоматично розраховує всі параметри математичної моделі. Після обробки результатів математичного планування експерименту по виявленню залежності часу розпадання, стираності та стійкості таблеток до роздавлювання від складу компонентів А (МКЦ), В (крохмаль), С (натрій кроскармелоза) в програмі Statistica 8.0 були отримані такі математичні моделі (1), (2), (3) у безрозмірних величинах концентрацій:

$$Y_1 = (20,5 \pm 1,4) \cdot A + (18,5 \pm 1,4) \cdot B + (20,0 \pm 1,4) \cdot C - (33,8 \pm 6,4) \cdot A \cdot B - (203,6 \pm 45,9) \cdot A \cdot B \cdot C - (38,3 \pm 14,2) \cdot A \cdot B \cdot (A - B) - (21,4 \pm 14,2) \cdot A \cdot C \cdot (A - C) \quad (1)$$

Коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,9801$ .

$$Y_2 = (0,85 \pm 0,11) \cdot A + (0,75 \pm 0,11) \cdot B + (0,65 \pm 0,11) \cdot C - (1,13 \pm 0,50) \cdot B \cdot C - (4,10 \pm 3,60) \cdot A \cdot B \cdot C + (2,50 \pm 1,10) \cdot A \cdot B \cdot (A - B) \quad (2)$$

Коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,9204$ .

$$Y_3 = (94,0 \pm 11,4) \cdot A + (72,5 \pm 11,4) \cdot B + (62,5 \pm 11,4) \cdot C + (131,6 \pm 51,5) \cdot A \cdot B + (58,5 \pm 51,5) \cdot A \cdot C + (67,5 \pm 51,5) \cdot B \cdot C \quad (3)$$

Коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,9104$ .

Залежність комплексної функції бажаності від компонентів А, В, С у суміші зображено нижче у формулі (4):

$$D = \sqrt[3]{d_A \cdot d_B \cdot d_C} = \sqrt[3]{\exp(-\exp(-(k_1 \cdot Y_1 + z_1))) \cdot \exp(-\exp(-(k_2 \cdot Y_2 + z_2))) \cdot \exp(-\exp(-(k_3 \cdot Y_3 + z_3)))} \quad (4)$$

Оптимальні концентрації компонентів А, В, С при максимумі комплексної функції бажаності знаходили в програмі MS Excel за допомогою надбудови «Пошук рішення» за знайденим рівнянням (4) та (1), (2), (3) при обмеженнях:  $A + B + C = 1$ ;  $A \geq 0$ ;  $A \leq 1$ ;  $B \geq 0$ ;  $B \leq 1$ ;  $C \geq 0$ ;  $C \leq 1$ .

За таких умов максимальне значення комплексної функції бажаності складає  $D_{\max} = 0,82$  при  $A = 0,36$ ;  $B = 0,39$ ;  $C = 0,25$  в безрозмірних координатах або у фактичних координатах  $a = 6,08$ ;  $b = 6,17$ ;  $c = 5,75$  мас.ч.

При цьому передбачені значення функцій відгуку дорівнюють:  $Y_1 = 7,3$  хв.;  $Y_2 = 0,50$  %;  $Y_3 = 108$  Н, а відповідні їм функції бажаності дорівнюють:  $d_1 = 0,80$ ;  $d_2 = 0,81$ ;  $d_3 = 0,86$ .

Графіки функції залежності розпадання, стираності та стійкості таблеток до роздавлювання від концентрації трьох компонентів А, В, С наведено нижче на рис. 4, 5 та 6 відповідно.

Отже, знайдено оптимальні концентрації компонентів у складі лікарської форми. Для цього були вирішені такі завдання: отримано математичну модель залежності параметрів якості таблеток (час розпадання, стираність) від факторів (концентрацій компонентів А, В, С); об'єднано основні параметри якості



таблеток в одну комплексну функцію бажаності; знайдено концентрації компонентів з цієї комплексної функції бажаності при максимумі для неї.

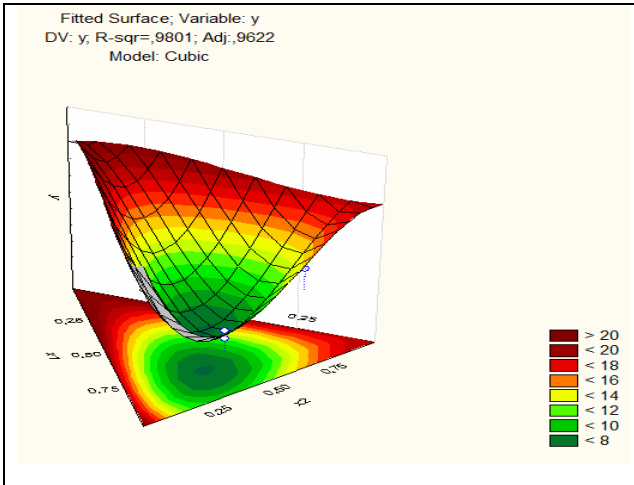


Рис. 4. Графік функції залежності часу розпадання таблеток від концентрацій компонентів А, В, С

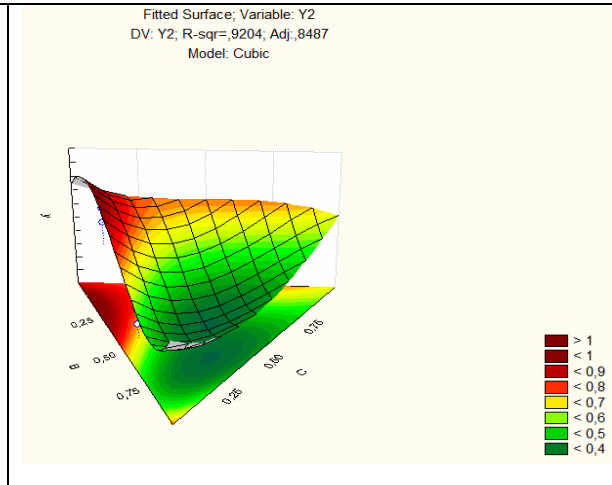


Рис. 5. Графік функції залежності стираності таблеток від концентрацій компонентів А, В, С

На рис. 7 зображено залежність комплексної функції бажаності у вигляді кольорових ліній рівня від концентрації компонентів А, В, С у безрозмірних величинах.

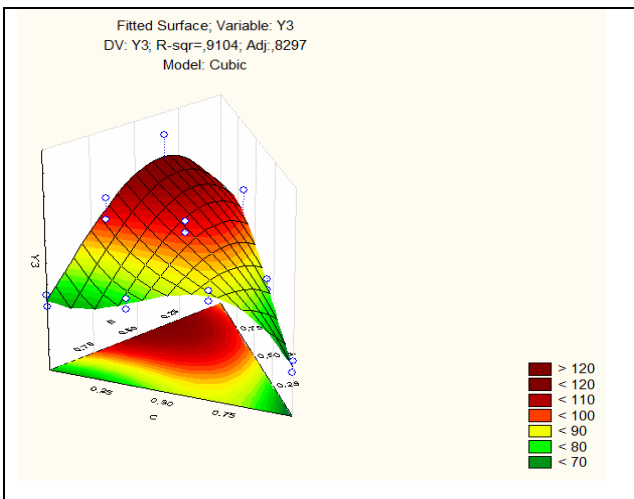


Рис. 6. Графік функції залежності стійкості таблеток до роздавлювання від концентрацій компонентів А, В, С

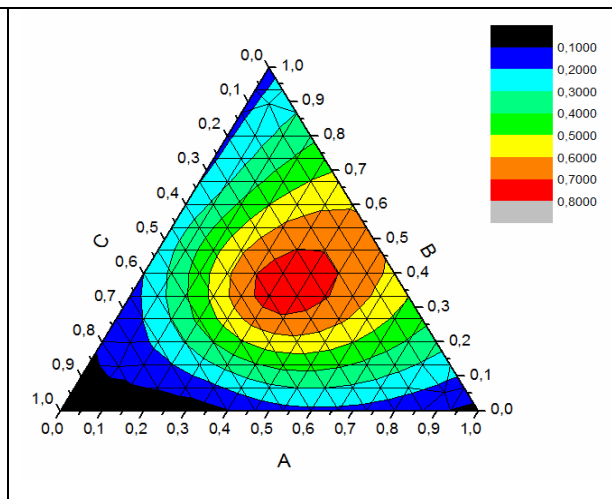


Рис. 7. Залежність комплексної функції бажаності від концентрації компонентів А, В, С у безрозмірних величинах

Як видно з рис. 7 зона максимуму комплексної функції бажаності в безрозмірних координатах знаходиться в межах: для компонента А – 0,25-0,45; для компонента В – 0,30-0,55; для компонента С – 0,15-0,37.

Отже, отримані раніше значення концентрацій компонентів А, В, С знаходяться майже всередині цих діапазонів, що дає запас у коливанні комплексної функції бажаності із коливанням концентрації компонентів.

З метою експериментального підтвердження результатів математичного моделювання було проведено вибір технології одержання таблеток обраних складів. В табл. 5 наведені технологічні характеристики мас для таблетування з тіоктовою кислотою і таурином (склади № 1 – 5) з обраними допоміжними речовинами та у різному їх співвідношенні.

Таблиця 5

Технологічні характеристики мас для таблетування з тіоктовою кислотою і таурином

№ складу	Склад маси	Кількість, г	Плинність, с/100г	Пресованість, Н	Вологовміст, %
1	2	3	5	6	7
1	Тіоктова кислота Таурин МКЦ 101 Крохмаль кукурудзяний Натрію кроскармелоза Магнію стеарат Аеросил	0,300 0,250 0,080 0,040 0,022 0,006 0,002	50,2 ± 0,01	25,6 ± 3	2,80 ± 0,02
2	Тіоктова кислота Таурин МКЦ 101 Крохмаль кукурудзяний Натрію кроскармелоза ПВП Магнію стеарат Тальк	0,300 0,250 0,065 0,050 0,025 0,005 0,003 0,002	64,6 ± 0,03	28,2 ± 2	2,92 ± 0,01
3	Тіоктова кислота Таурин МКЦ 101 Крохмаль кукурудзяний Натрію кроскармелоза Коповідон (пласдон-S 630) Магнію стеарат Аеросил Тальк	0,300 0,250 0,050 0,065 0,025 0,005 0,002 0,002 0,001	60,4 ± 0,02	30,5 ± 1	2,85 ± 0,02

## Продовження таблиці 5

1	2	3	5	6	7
4	Тіоктова кислота	0,300	65,8 ± 0,01	32,4 ± 2	2,93 ± 0,01
	Таурин	0,250			
	МКЦ 101	0,040			
	Крохмаль кукурудзяний	0,070			
	Натрію кроскармелоза	0,029			
	ГПМЦ	0,005			
	Магнію стеарат	0,005			
	Аеросил	0,001			
	5	Тіоктова кислота			
Таурин		0,250			
МКЦ 101		0,045			
Крохмаль кукурудзяний		0,040			
ПВП		0,005			
Натрію кроскармелоза		0,046			
ГПМЦ		0,005			
Магнію стеарат		0,007			
Аеросил		0,002			

Примітка. n = 5, P = 95 %.

Експериментально встановлена, неможливість отримання таблеток з комбінацією субстанцій таурину і тіоктової кислоти прямим пресуванням (склад № 1). Таблеткова маса мала погану пресованість (таблетки погано пресувались, залипали, їх висота була не стабільною, не проходили за тестом «розпадання» і показником «стираність»).

У подальшому для розробки таблеток з тіоктовою кислотою і таурином маси для таблетування отримувалися за допомогою методу попередньої вологої грануляції. Масу для таблетування складу № 2 одержували з використанням зволожувача водного розчину полівінілпіролідону (ПВП), при цьому таблеткова маса іноді залипала при пресуванні, а отримані таблетки не проходили за тестом «розпадання». Це можна пояснити тим, що таблеткова суміш мала низькі показники пресованості та плинності.

Маса для таблетування складу № 3 зволожувалася водним розчином коповідону (пласдон S-630), мала кращі показники плинності та пресованості, але отримані таблетки не проходили за тестом «розпадання», а показник «стираність» був на критичній межі. Масу складу № 4 зволожували водним розчином гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), при цьому показники плинності та пресованості таблеткової маси були кращими ніж у складах № 1-3, але отримані таблетки не проходили за тестом «розпадання».

На підставі того, що таурин і тіоктова кислота по-різному розчиняються у воді (таурин добре, а тіоктова кислота зовсім не розчиняється), було вирішено

експериментально отримувати таблеткові суміші методом вологої грануляції з двох окремо підготовлених гранулятів (гранулят 1 з тіоктовою кислотою; гранулят 2 з таурином), але з різними зволожувачами.

Нами було проведено дослідження процесу змочування гранулятів методом краплі з метою обрання кращого зволожувача для кожного з гранулятів. На підставі проведеного експерименту було обрано оптимальні зволожувачі: для гранулята з тіоктовою кислотою (гранулят 1) – розчин ПВП, для грануляту з таурином (гранулят 2) – розчин ГПМЦ.

Масу для таблетування складу № 5 готували, спираючись на отримані дані цього дослідження. Також було вивчені різні концентрації обраних зволожувачів. На підставі досліджень було обрано оптимальні концентрації, що забезпечують необхідну розчинність гранулятів 1 і 2 : відповідно розчину ПВП – 5,0 % та ГПМЦ – 5,0 %. Показники плинності та пресованості таблеткової маси № 5 відповідають вимогам проведення технологічного процесу. За результатами аналізу пропису № 5, таблетування здійснювалося добре, показники якості таблеток відповідали всім вимогам ДФУ. У табл. 6 наведено зведені дані фармакотехнологічних показників якості таблеток з тіоктовою кислотою і таурином досліджуваних складів № 1-5.

Таблиця 6

Фармакотехнологічні показники якості таблеток-ядер з тіоктовою кислотою і таурином

Параметри для таблеток	Вимоги ДФУ	Склад № 1	Склад № 2	Склад № 3	Склад № 4	Склад № 5	Висновки
h, мм	$6,3 \pm 0,5$	$5,60 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,1$	$6,4 \pm 0,3$	$6,3 \pm 0,1$	Не відповідає склад № 1
D, мм	$13,0 \pm 0,3$	$13,0 \pm 0,3$	$13,0 \pm 0,2$	$13,1 \pm 0,1$	$13,0 \pm 0,3$	$13,0 \pm 0,2$	Відповідає
Середня маса, г	від 0,665 до 0,735	$0,70 \pm 0,01$	$0,71 \pm 0,03$	$0,70 \pm 0,01$	$0,71 \pm 0,02$	$0,71 \pm 0,01$	Відповідає
Стійкість до роздавлювання, Н	не менше 50	$54,8 \pm 4$	$86,8 \pm 1$	$90,0 \pm 2$	$113 \pm 3$	$121,2 \pm 1$	Відповідає
Розпадання, хв	не більше 15	$35,4 \pm 0,2$	$32,1 \pm 0,3$	$27,8 \pm 0,1$	$15,5 \pm 0,2$	$7,5 \pm 0,1$	Не відповідають склади № № 1-4
Стираність, %	не більше 1,0	$5,80 \pm 0,02$	$0,70 \pm 0,04$	$0,83 \pm 0,03$	$0,66 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,01$	Не відповідає склад № 1

Примітка. n = 5, P = 95 %.

З наведених у табл. 6 даних можна зробити висновок, що склади № 1–4 не відповідають вимогам ДФУ за тестом «розпадання», та склад № 1 – за показником «стираність» і висотою таблеток. Склад № 5, який відповідає всім вимогам, був використаний нами для подальших досліджень.

Для маскування неприємного смаку (гіркий смак тіоктової кислоти), що може викликати певні незручності при прийомі таблеток споживачами, а також для захисту таблеток від впливу зовнішніх чинників (вологи, мікробної контамінації) виникла необхідність покриття розроблених таблеток оболонкою.

Був запропонований плівковий метод нанесення оболонки на таблетки-ядра. На підставі проведених досліджень плівкоутворюючого покриття обрано Опадрай II жовтий (суха суміш Opadry II виробництва фірми Colorcon (Англія)).

Отже, на підставі проведених комплексних фармакотехнологічних і фізико-хімічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад таблеток, вкритих оболонкою, з тіоктовою кислотою і таурином на 1 таблетку масою 0,720 (г): кислоти тіоктової – 0,300; таурину – 0,250; целюлози мікрокристалічної 101 – 0,045; полівінілпіролідону – 0,005; крохмалю кукурудзяного – 0,040; натрію кроскармелози – 0,046; гідроксипропілметилцелюлози – 0,005; аеросилу – 0,002; магнію стеарату – 0,007, маса оболонки Опадрай II жовтий (г) – 0,020.

Розроблений препарат був названий нами «Тіотарін», таблетки вкриті оболонкою.

Новизна складу таблеток, вкритих оболонкою, з тіоктовою кислотою і таурином, для корекції метаболічних порушень при ЦД захищена патентом України на корисну модель № 70608.

За результатами термогравіметричного аналізу діючих і допоміжних речовин у складі таблеток «Тіотарін» встановлено, що діючі речовини нового лікарського засобу (тіоктова кислота і таурин) є термостабільними речовинами. Експериментально встановлена відсутність хімічної взаємодії між компонентами лікарського засобу.

На підставі проведених фармакотехнологічних досліджень було розроблено технологічну схему отримання таблеток, вкритих оболонкою «Тіотарін», яка відповідно до вимог GMP містить такі стадії: підготовка компонентів лікарської форми (зважування та просіювання компонентів лікарської форми); отримання маси для таблетування (приготування зволожувачів, приготування гранулята, його змішування, зволоження та сушіння); таблетування та знепилювання таблеток-ядер; покриття таблеток-ядер оболонкою (приготування плівкової оболонки, покриття таблеток-ядер оболонкою); фасування, маркування та пакування таблеток (пакування таблеток у блістери та пачки і пакування пачок у групову тару).

На рис. 8 наведена блок-схема технологічного процесу виробництва «Тіотарін» таблетки, вкриті оболонкою.

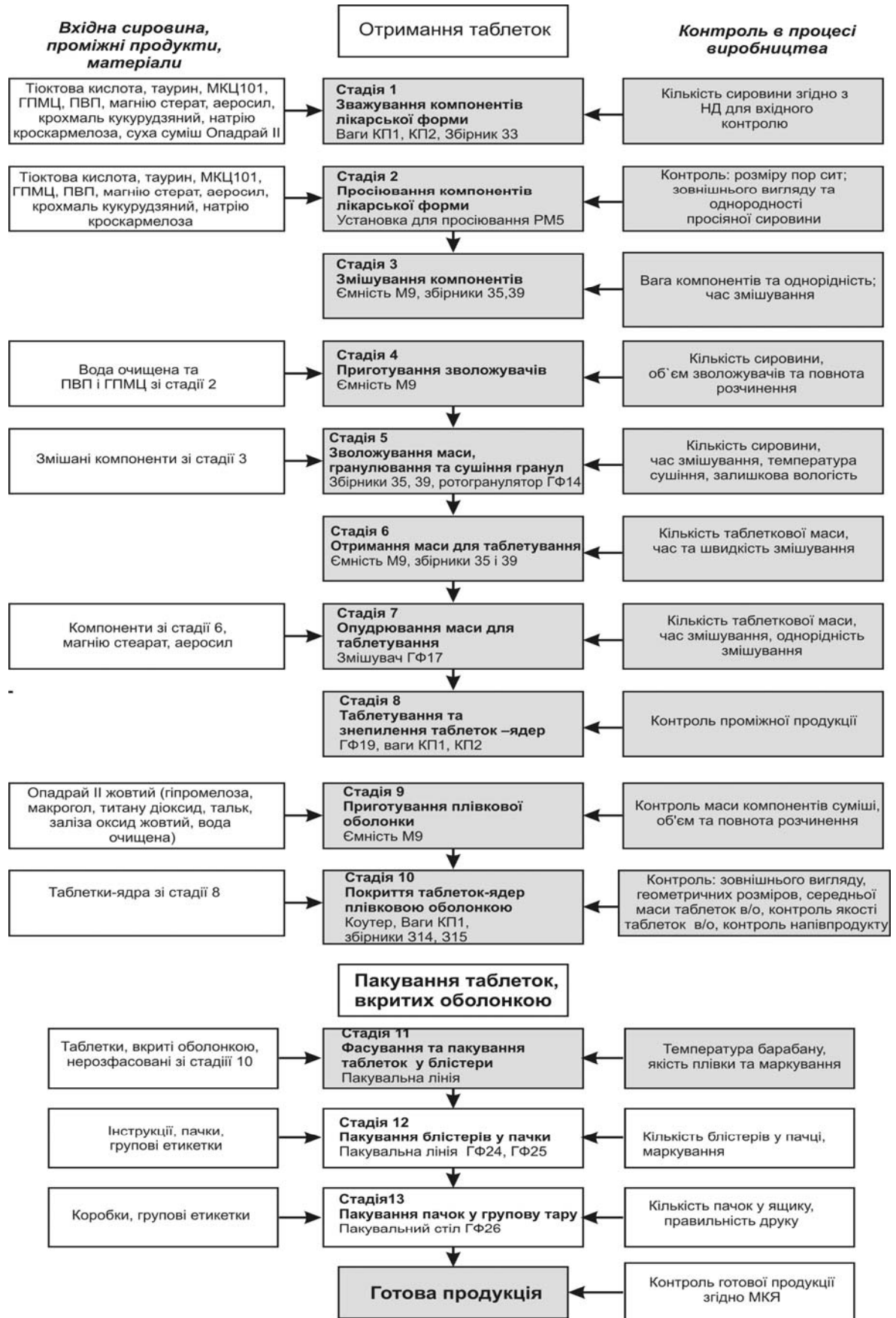


Рис. 8. Блок-схема технологічного процесу виробництва «Тіотарін», таблеток, вкритих оболонкою

Промислова технологія «Тіотарін» таблеток, вкритих оболонкою, була апробована та повністю відтворювалася в умовах цеху ТОВ «АСТРАФАРМ» м. Вишневе (акт апробації від 15.10. 2013 р.).

У четвертому розділі «Обґрунтування складу і технології гелю з тіоктовою кислотою та алантоїном» наведено результати комплексного дослідження структурно-механічних, фізико-хімічних і технологічних показників експериментальних зразків з метою розробки лікарського засобу місцевої дії з тіоктовою кислотою та алантоїном.

Першочерговим завданням був вибір гелеутворювача і розчинника для тіоктової кислоти для створення стабільної гелевої основи із задовільними споживчими і технологічними властивостями. Відомо, що технологія гелю складається з двох процесів, що здійснюються паралельно: отримання розчину лікарської речовини та введення його в основу.

Для здійснення першої стадії технологічного процесу було необхідно вивчити фізико-хімічні властивості діючої речовини – тіоктової кислоти. Експериментально обрано розчинник для введення у гелеву основу тіоктової кислоти – пропіленгліколь (1:15).

З метою вибору найкращого гелеутворювача на наступному етапі досліджень були приготовані експериментальні зразки гелів з гелеутворювачами різної природи походження, а саме: карбомером марки «Ultrez-10 NF», камеддю ксантану, гідроксіетилцелюлозою (ГЕЦ), а також двома модифікованими гелеутворювачами марок «Structure XL» та «AMAZE XT», фірми «National Startch», Швейцарія.

Гелеві основи готували за загальноприйнятими методиками. Були проведені структурно-механічні дослідження зразків, результати яких наведені у табл. 7.

Відмічено, що з гелеутворювачем марки «Structure XL» зразок гелю (№ 5) розшарувався протягом 10-ти хв, тому він був виключений з подальшого експерименту. Експериментально встановлено, що зразок гелю з ГЕЦ (№ 3) через годину після приготування мав незадовільні споживчі характеристики (грудкоподібна липка маса з великими тяжами), тому з подальших досліджень він був виключений. Як видно з даних табл. 7, структурна в'язкість зразка гелю з гелеутворювачем камеддю ксантану (№ 1) практично вдвічі менша, ніж у зразків з карбомером марки «Ultrez-10NF» (№ 2) та «Amaze XT» (№ 4), тому камедь ксантану також була виключена з подальших досліджень. Отже, на даному етапі нами розглядалися потенційні гелеутворювачі: «Amaze XT» і карбомеру «Ultrez-10NF».

Відомо, що карбомери найчастіше використовуються при розробці засобів місцевої дії та відповідають основним вимогам, які висуваються до препаратів місцевої дії. Також обрана нами марка карбомеру «Ultrez-10NF» (дозволена USP до застосування у фармації) має кращі технологічні та споживчі характеристики і є найменш токсичною серед карбомерів, які використовуються. Гелеутворювач «Amaze XT» не влаштував нас з економічного погляду – він коштує у два рази дорожче, ніж карбомер марки «Ultrez-10 NF».

## Експериментальні зразки гелів з тіоктовою кислотою та алантоїном

№ зразку	Склад, %		Структурна в'язкість, мПа·с, при 20 об/хв	pH
1	тіоктова кислота	1,0	1680	6,75 ± 0,03
	алантоїн	0,1		
	камедь ксантану	2,0		
	пропіленгліколь	15,0		
	вода очищена	до 100,0		
2	тіоктова кислота	1,0	4000	6,80 ± 0,01
	алантоїн	0,1		
	«Ultrez-10NF»	1,0		
	триметамол	2,0		
	пропіленгліколь	15,0		
	вода очищена	до 100,0		
3	тіоктова кислота	1,0	3600	7,05 ± 0,01
	алантоїн	0,1		
	ГЕЦ	1,0		
	пропіленгліколь	15,0		
	вода очищена	до 100,0		
4	тіоктова кислота	1,0	3850	7,05 ± 0,02
	алантоїн	0,1		
	«Amaze XT»	1,0		
	пропіленгліколь	15,0		
	вода очищена	до 100,0		
5	тіоктова кислота	1,0	Розшарувався	—
	алантоїн	0,1		
	«Structure XL»	1,0		
	пропіленгліколь	15,0		
	вода очищена	до 100,0		

Відомо, що безпосередньо гелева основа з карбомером будь-якої марки потребує нейтралізації. На користь обрання, як гелеутворювача, саме карбомеру марки «Ultrez-10 NF» свідчить той факт, що нами як його нейтралізатор був обраний триметамол. Триметамол, крім функції нейтралізатора сприяє отриманню розчинної солі тіоктової кислоти – триметамолу тіоктату (результат реакції солеутворювання), таким чином, забезпечуючи ефективність застосування та стабільність препарату протягом терміну зберігання.

При додаванні триметамолу до розчину тіоктової кислоти утворюється дисоційова сіль, у результаті чого збільшується електростатичне відштовхнення однойменних фіксованих зарядів, що викликає розворот полііонів і, як наслідок, зростання в'язкості гелевої системи (pH від 4,5 до 7,0). Після нейтралізації всіх карбоксильних груп подальше підвищення pH систем викликає збільшення концентрації протиіонів, у зв'язку з чим спостерігається часткове згортання макромолекул і, відповідно, зниження в'язкості гелю. Відмічено, що за рахунок іншої активної речовини гелю лужної природи – алантоїну забезпечується



створення більш стабільної гелевої системи. Отже, на підставі проведених досліджень та аналізу нами для гелю обрано у якості гелеутворювача карбомер марки «Ultrez-10 NF».

Наступним етапом було вивчення впливу обраних активних речовин у певних концентраціях на структурно-механічні властивості експериментальних зразків гелів на основі карбомеру, які є важливими з погляду споживчих і технологічних характеристик. На підставі побудованих реограм (рис. 9) можна зробити висновок, що додавання тіоктової кислоти (зразок № 2) значно зменшує значення реопараметрів, що пов'язано з тим, що ця активна речовина знижує в'язкість гелю на основі карбомеру.

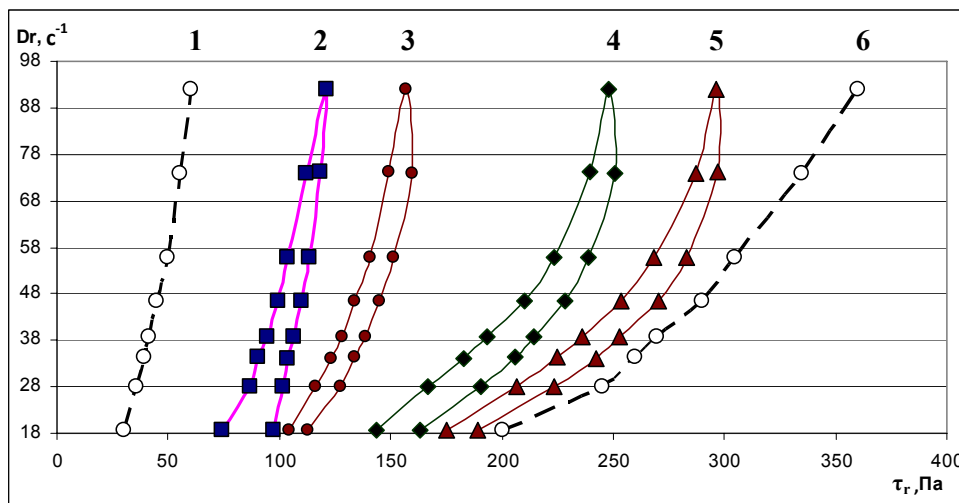


Рис. 9. Реограми експериментальних зразків: 2 – гелева основа з тіоктовою кислотою; 3 – гелева основа з тіоктовою кислотою та алантоїном; 4 – гелева основа; 5 – гелева основа з алантоїном; 1, 6 – межі реологічного оптимуму

У даного зразка відсутні тиксотропні властивості, що пов'язано з наявністю міцної просторової сітки, яка утворюється нейтралізованими молекулами карбомеру. Разом з цим додавання до гелю другого активного компоненту – алантоїну (зразок № 5) збільшує значення реопараметрів гелевої системи. Відмічено, що тип течії не змінювався і залишався пластичним. При додаванні до основи карбомеру обраних активних речовин було відмічено, що тип течії не змінювався, але значення реопараметрів змінилися, також у цих зразків з'явилися певні тиксотропні властивості.

З рис. 9 видно, що реограми комбінованого засобу (зразок № 3), як і гелевої основи (зразок № 4), займають проміжне положення між реограмами однокомпонентних гелів. Тип течії також не змінювався і залишався пластичним в обох зразках. Усі зразки повністю вкладаються в межі реологічного оптимуму, а зразок розробленого гелю знаходиться посередині оптимуму, тобто можна припустити, що гель у майбутньому на протязі передбачуваного терміну зберігання буде стабільним. При дослідженні залежності структурної в'язкості

від градієнта швидкості зсуву видно, що структурна в'язкість експериментальних зразків поступово зменшувалася зі збільшенням градієнту швидкості зсуву (рис. 10).

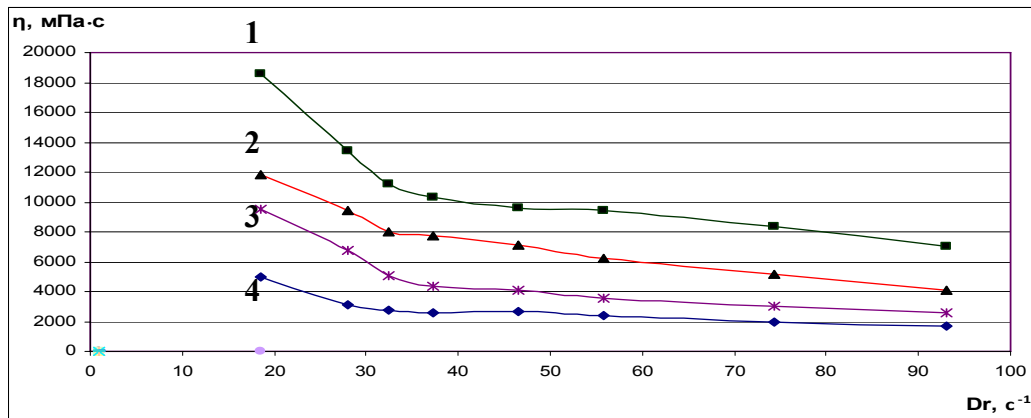


Рис. 10. Залежність структурної в'язкості експериментальних зразків від швидкості зсуву (при 20 °С), де: 1 – гелева основа; 2 – гелева основа з алантоїном; 3 – гелева основа з тіоктовою кислотою та алантоїном; 4 – гелева основа з тіоктовою кислотою

Розраховане значення МС (табл. 8) свідчить про незначний ступінь руйнування структурної сітки всіх зразків гелів у процесі перемішування. Близькість значень МС для комбінованого засобу та гелевої основи свідчить про відсутність взаємодії між обраними активними речовинами та основою. З аналізу даних табл. 8 видно, що К<sub>d</sub> основи і однокомпонентних гелів значно нижчі чим цей показник у гелю з тіоктовою кислотою та алантоїном. Отже, проведені дослідження для розробленого гелю з тіоктовою кислотою та алантоїном свідчать про незначне руйнування структури у процесі зростаючого динамічного впливу та підтверджують наявність у нього позитивних екструзійних і консистентних властивостей.

Таблиця 8

Структурно-механічні характеристики досліджуваних зразків гелів

Показник	Гелева основа з карбомером марки «Ultrez-10 NF»	Гель з тіоктовою кислотою	Гель з алантоїном	Гель з тіоктовою кислотою та алантоїном
МС	1,10	1,22	1,15	1,14
Коефіцієнт динамічного розрідження, К <sub>d</sub>	40,3	41,5	39,6	62,5

Виявлена залежність стосується систем із пластичним типом течії та підтверджує, що обрана гелева основа є структурованою дисперсною системою.

Експериментально доведено, що розроблений гель місцевої дії з тіоктовою кислотою та алантоїном потребує додаткового введення до його складу консерванта. На підставі проведених мікробіологічних досліджень обґрунтовано введення як консерванту натрію бензоату в концентрації 0,1 %

За результатами проведених комплексних фармакотехнологічних, структурно-механічних, фізико-хімічних, біологічних і мікробіологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад гелю з тіоктовою кислотою та алантоїном, %: тіоктова кислота – 1,00; алантоїн – 0,10; карбомер Ultrez-10NF – 1,00; пропіленгліколь – 15,00; трометамол – 2,00; натрію бензоату – 0,10; вода очищена до 100,00. Розроблений гель був названий нами «Тіалан». На рис. 11 наведена блок-схема технологічного процесу виробництва гелю «Тіалан».

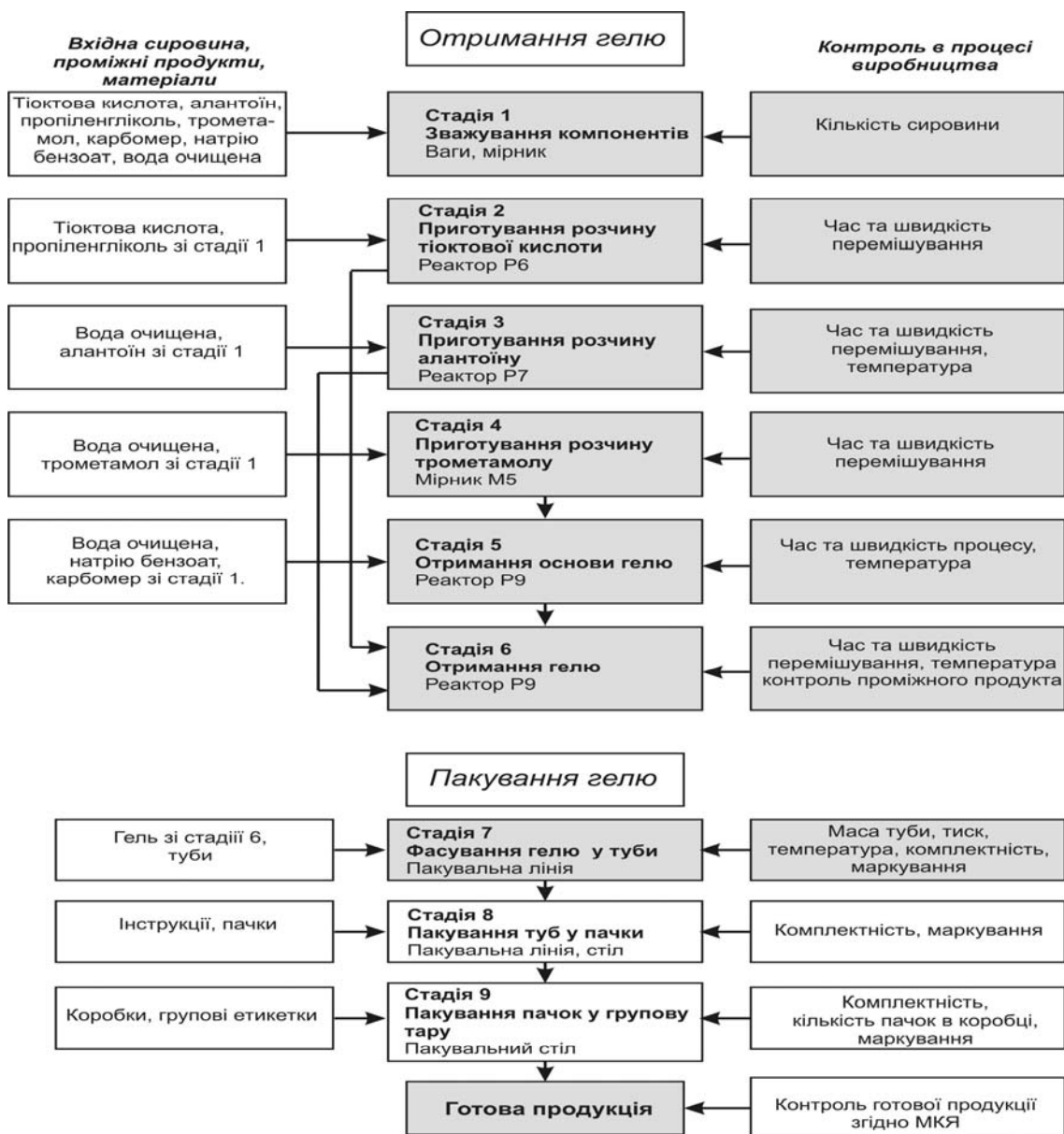


Рис. 11. Блок-схема технологічного процесу виробництва гелю «Тіалан»

Для розробки технологічної схеми гелю для лікування діабетичних виразок застосовані результати експериментальних досліджень. До основних етапів отримання гелю «Тіалан» відповідно до вимог GMP належать: отримання гелевої основи, приготування розчинів діючих компонентів та введення їх до основи, гомогенізація, фасування одержаного гелю у туби, пакування, маркування і транспортування. Новизна гелю з тіоктовою кислотою та алантоїном для лікування діабетичних виразок захищена патентом України на корисну модель № 70483. Промислова технологія гелю «Тіалан» була апробована і повністю відтворювалася в умовах мазевого цеху ПАТ «Червона зірка» (акт апробації від 20.01.2014 р.).

У п'ятому розділі «Обговорення фармакологічних властивостей та розробка методик стандартизації розроблених лікарських засобів та їх валідація» наведені узагальнені результати експериментальних досліджень з вивчення специфічної активності й нешкідливості розроблених таблеток «Тіотарін» і гелю «Тіалан», а також результати розробки методів стандартизації та валідації методик кількісного визначення діючих компонентів запропонованих лікарських засобів.

Дослідження гіпоглікемічного ефекту та гострої токсичності розроблених таблеток «Тіотарін» проводили на базі кафедри фармакології НФаУ під кер. проф. Штриголя С. Ю.

Експериментально обґрунтовано, що таблетки, вкриті оболонкою «Тіотарін» виявляють значну гіпоглікемічну активність на моделі алоксанового цукрового діабету (табл. 9).

Таблиця 9

Вплив розроблених таблеток «Тіотарін» на рівень глюкози в крові у інтактних тварин та щурів з алоксановим діабетом

Група тварин	n	Рівень глюкози в крові, ммоль/л		Зміни глікемії, %
		Вихідні дані	Через 3 дні	
Інтактний контроль	7	4,17±0,22 <sup>^</sup>	4,18±0,21 <sup>^</sup>	–
«Тіотарін», 60 мг/кг щоденно	5	4,42±0,27 <sup>^&amp;</sup>	4,10±0,26 <sup>*^&amp;</sup>	-7,03±4,06
«Тіотарін», 180 мг/кг щоденно	5	4,27±0,37 <sup>^&amp;</sup>	3,69±0,02 <sup>^&amp;#</sup>	-10,97±7,55
Модельна патологія (алоксан) – ЦД	7	32,77±1,15 <sup>#</sup>	28,93±1,24 <sup>*#</sup>	-11,53±2,42 (природна динаміка)
ЦД + «Тіотарін», 60 мг/кг щоденно	6	33,51±0,98 <sup>#&amp;</sup>	21,82±1,26 <sup>*#^&amp;</sup>	-34,16±5,36
ЦД + «Тіотарін», 180 мг/кг щоденно	6	33,82±0,88 <sup>#&amp;</sup>	20,11±1,16 <sup>*#^</sup>	-40,41±3,40
ЦД + метформін, 100 мг/кг щоденно	5	23,33±2,35 <sup>^#</sup>	12,84±3,23 <sup>*#^</sup>	-44,26±13,55

Примітка. n – кількість тварин у групі; достовірні відмінності: \* – відносно вихідного стану всередині групи, p<0,05; # – відносно групи інтактного контролю, p<0,05; ^ – відносно групи модельної патології, p<0,05; & – відносно групи метформіну, p<0,05; ЦД – цукровий діабет.

Встановлено, що при курсовому застосуванні «Тіотарін» чинив виражену дозозалежну гіпоглікемічну дію у тварин з алоксановим діабетом. Зокрема, на тлі дози 60 мг/кг спостерігалось зниження глікемії на 34,16 %, а на тлі дози 180 мг/кг – на 40,41 % порівняно з 11,53 % в групі модельної патології. При цьому препарат «Тіотарін» у більшій дозі не поступався за ефективністю препарату порівняння метформіну (100 мг/кг).

Виявлений значний гіпоглікемічний ефект у таблеток «Тіотарін» вигідно відрізняє його від існуючих монопрепаратів з тіоктовою кислотою і таурином.

Гостру токсичність таблеток «Тіотарін» визначали при внутрішньошлунковому введенні щурам подрібнених таблеток у вигляді водної суспензії. За станом тварин спостерігали протягом 2-х тижнів. ЛД<sub>50</sub> розраховували за методом Літчфілда-Вілкоксона з використанням пробіт-аналізу.

ЛД<sub>50</sub> розроблених таблеток «Тіотарін» склала 3210 мг/кг. Тобто, за класифікацією Hodge H. C., Sterner J. H., розроблені таблетки «Тіотарін» віднесені до IV класу токсичності – малотоксичні речовини.

Дослідження антиоксидантного ефекту розроблених таблеток «Тіотарін» та фармакологічні дослідження розробленого гелю «Тіалан» проводили на базі Проблемної лабораторії морфофункціональних досліджень НФаУ під кер. проф. Малоштан Л.М.

Антиоксидантну активність таблеток «Тіотарін» вивчали на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту у щурів (табл. 10).

Таблиця 10

Вплив таблеток «Тіотарін» і референс-препаратів на інтенсивність процесів цитолізу та ПОЛ-АОС в умовах тетрахлорметанового гепатиту у щурів (n = 6)

Умови досліджу	Доза, мг/кг	У сироватці крові	У тканині печінки	
		АлАТ, ммоль/год·л	ТБК-АП, мкмоль/г	G-SH, ум.од
Інтактний контроль	–	0,76±0,03	38,67±4,43	53,76±3,48
Контрольна патологія	–	2,10±0,15*	83,10±5,26*	23,10±2,67*
Тіотарін	60	1,47±0,06**/**	49,43±4,27**	38,79±3,03**
Тіотарін	130	1,23±0,07**/**/@	42,68±4,01**	47,84±1,74 **/**/**/@
Берлітійон	36	1,36±0,04**/**	54,80±2,78**/**	37,57±1,75**
Дибікор	90	1,33±0,03**/**	52,76±3,34**	42,90±2,33**

Примітка. \* – відхилення показника достовірно відносно інтактного контролю,  $p \leq 0,05$ ; \*\* – відхилення показника достовірно відносно контрольної патології,  $p \leq 0,05$ ; \*\*\* – відхилення показника достовірно відносно референс-препарату «Берлітійон»,  $p \leq 0,05$ ; @ – відхилення показника достовірно відносно таблеток «Тіотарін» у дозі 60 мг/кг,  $p \leq 0,05$ .

На підставі експериментальних даних виявлено, що поєднання тіоктової кислоти і таурину в одній таблетованій лікарській формі приводить до значного потенціювання антиоксидантної активності в 1,3 та 1,1 рази відносно монопрепаратів-референтів (Берлітіону та Дибікору відповідно) в умовах експериментального гострого гепатиту, викликаного введенням тетрахлорметану.

Доведено, що гель «Тіалан» належить до малотоксичних речовин згідно до класифікації Сидорова К.К. ( $LD_{50}$  гелю «Тіалан» становить 2810 мг/кг) і застосування його не викликає вираженого подразливого ефекту.

В ході проведеного дослідження встановлено, що гель «Тіалан» проявляє протизапальну (табл. 11), репаративну (табл. 12) та антиоксидантну активності (табл. 13).

Таблиця 11

Протизапальна активність зразків гелів на моделі термічного опіку  
стопи щурів (n=6)

Умови досліджу	Приріст об'єму стопи після опіку(ум.од.)	Антиексудативна активність (%)
Гель «Тіалан»	33,00±1,67*	27,20
Композиція у формі 1% гелю з тіоктовою кислотою	36,00±1,59*	20,58
Контрольна патологія	45,33±0,80	-

Примітка: \* - відхилення достовірне щодо контрольної патології,  $p \leq 0,05$

Отже, експериментально встановлена, наявність протизапальної (антиексудативної) активності гелю «Тіалан» на моделі термічного опіку у щурів в порівнянні з композицією у формі 1% гелю з тіоктовою кислотою, протизапальна дія якої доведена раніше. Встановлено, що комбінація тіоктової кислоти і алантоїну приводить до підвищення протизапальної активності в 1,3 рази в порівнянні з композицією у формі 1% гелю з тіоктовою кислотою.

Таблиця 12

Репаративна активність гелю «Тіалан» на моделі «лінійних ран» у щурів  
(n=6)

Умови досліджу	Показники ранотензіометрії, мм	Репаративна активність, (%)
Гель «Тіалан»	560,33±8,90*	35,30
Препарат порівняння гель «Пантестин-Дарниця»	520,83±9,79*	25,75
Контрольна патологія	414,17±16,82	-

Примітка: \* - відхилення достовірне щодо контрольної патології,  $p \leq 0,05$

Як свідчать експериментальні дані, за значенням показника ранотензіометрії репаративна активність гелю «Тіалан» була вираженою та в 1,4 рази перевищувала активність препарату порівняння гелю «Пантестин-Дарниця» (Україна) (табл.12).

Вивчення антиоксидантних властивостей гелю проводили на моделі спонтанного перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в умовах *in vitro*. Як препарат порівняння був використаний класичний антиоксидант  $\alpha$ -токоферол, який вносили до інкубаційного середовища з розрахунку 1 мг на 1 г тканини. Доведено, що гель «Тіалан» виявляє в 1,5 рази більшу антиоксидантну активність, ніж препарат-порівняння та чинить виражений гальмівний вплив на перебіг процесів перекисного окиснення ліпідів у системі *in vitro* (табл. 13).

Таблиця 13

Вплив гелю з тіоктовою кислотою і алантоїном на рівень ТБК-реактантів в інкубаційному середовищі в умовах спостереження ПОЛ (n=4)

Умови досліджу	Вміст ТБК-реактантів у ум. од.	
	10 хв	20 хв
Контроль	2,89 ± 0,78 *	9,78 ± 0,93 *
Гель «Тіалан» (0,5 мг/г)	1,14 ± 0,08 *	5,77 ± 0,32 *
$\alpha$ -токоферол 1 мг/г	1,11 ± 0,09 *	3,85 ± 0,31 *

Примітка. \* – розбіжність достовірна по відношенню до контролю.

Розроблено методики якісного та кількісного визначення активних компонентів таблеток: тіоктової кислоти і таурину та гелю: тіоктової кислоти, алантоїну та натрію бензоату методом вискоєфективної рідинної хроматограми (ВЕРХ). У відповідності до вимог ДФУ було розраховано критерії прийнятності валідаційних характеристик розроблених стандартизованих процедур кількісного визначення діючих речовин у таблетках «Тіотарін» та гелю «Тіалан», а також проведені експериментальні дослідження з вивчення метрологічних характеристик методик.

Доведено відсутність впливу інших компонентів лікарської форми на валідаційні критерії методик. Встановлено, що валідаційні критерії відповідають вимогам ДФУ до методик кількісного визначення з межами вмісту активної речовини  $\pm 5\%$ .

Апробацію проекту МКЯ проведено в умовах промислового виробництва ТОВ «АСТРОФАРМ», м. Вишневе (акт апробації від 15.10. 2013 року).

Експериментально доведена стабільність «Тіотарін» таблеток, вкритих оболонкою, при зберіганні у блистерах при температурі не вище 25 °С.

Встановлено, що термін придатності розроблених таблеток при температурі не вище 25 °С становить 2 роки.

Апробацію проекту МКЯ проведено в умовах промислового виробництва ПАТ «Червона зірка», м. Харків (акт апробації від 20.01.2014 року).

Встановлено, що термін зберігання гелю «Тіалан» при температурі не вище 25 °С в алюмінієвих тубах становить 2 роки.

**У шостому розділі «Розробка науково-теоретичних підходів до обґрунтування доцільності розробки та економічної ефективності препаратів, які містять тіоктову кислоту і таурин»** наведено результати проведеного аналізу сучасного стану фармацевтичного ринку в Україні щодо лікарських засобів, які містять тіоктову кислоту і таурин та застосовуються для корекції метаболічних порушень при цукровому діабеті, структури споживання ліків, що свідчать про щорічне збільшення попиту й ємкості сегменту ринку та доцільності розробки комбінованих препаратів з тіоктовою кислотою і таурином.

Враховуючи високу вартість робіт по створенню нових ЛП та великі ризики при впровадженні їх у медичну практику, обґрунтовано необхідність проведення комплексного обґрунтування доцільності включення окремих ЛП в інноваційний портфель виробничих підприємств. На прикладі розробленого комбінованого препарату «Тіотарін» з тіоктовою кислотою і таурином у формі таблеток визначено собівартість виробництва продукції, вартість розробки, державної експертизи та реєстрації препарату, суму та структуру необхідних інвестицій, опрацьовано моделювання фінансових потоків доходів при зміні ринкової кон'юнктури.

Для проведення аналізу запропоновано науково-практичні підходи та етапи, які містять маркетингові, економічні, фінансові методи досліджень і математичного моделювання.

За допомогою SWOT-аналізу (сильні і слабкі сторони, можливості та загрози) проведено поглиблене вивчення особливостей таблеток «Тіотарін» при використанні у лікувальному процесі. Показано, що за фармакотерапевтичними характеристиками комбінований ЛП володіє добрими властивостями як лікарський засіб, має цілу низку перспективних можливостей у підвищенні фізичної та економічної доступності ЛП, медичну доцільність щодо розширення застосування у лікувальному процесі та збільшення частки товарного сегменту.

Опрацьовані економічні показники при розробці та виведенні на ринок інноваційного комбінованого ЛП з тіоктовою кислотою і таурином у формі таблеток. З використанням економічного аналізу визначено собівартість запропонованого складу таблеток: оцінка усіх складових основних і допоміжних речовин і матеріалів, заробітної плати, нарахувань, витрат на збут та адміністративні витрати. Встановлено, що виробнича собівартість препарату «Тіотарін» складатиме 35,58 %, витрати загальні – 36,67 % від вартості продукції. При цьому виробнича рентабельність становитиме 130,66 %, а повна – 126,88 %, що свідчить про хорошу прибутковість виробництва запропонованого комбінованого препарату. Проаналізовано структуру вартості розробки, державної експертизи та реєстрації препарату за 5 основними модулями та етапами робіт. Встановлено, що обов'язкові інноваційні вкладення та найбільш



необхідні витрати на залучення сторонніх наукових організацій становитимуть близько 216,3 тис. грн.

Оцінено необхідні інвестиційні вкладення на завершення робіт з упровадження нового ЛП у виробництво з урахуванням уже виконаних авторами етапів робіт, сума яких становить 113,8 тис. грн.

Узагальнено варіанти договірних відносин між авторами ЛП та вітчизняними виробниками ЛП. Враховуючи досвід відносин вітчизняних виробників ліків та авторів нових лікарських препаратів (договір на передачу науково-технічної продукції, договір на розробку ЛП, договір на оренду результатів науково-дослідних робіт тощо), можна використати варіант договірних відносин, що базується на встановленому відсотку від обсягу виробництва (або відгрузки) продукції як для повернення інвестиційного вкладу авторів, так й отримання в подальшому винагороди. Такий підхід дозволить виробнику направити фінансові кошти на завершення робіт та більш швидко розпочати виробництво нового ЛП, а також зацікавити авторів в своїх інноваційних результатах. Крім того, винагороди з кількості продукції стимулюють науковців пропонувати в подальшому не лише якісні та інноваційні розробки, але й створювати механізми щодо більш швидкого розповсюдження продукції до споживача, фізичної та економічної доступності таких ліків. Визначено, що зменшення інвестиційних вкладень можливе при збільшенні виконуваних робіт штатними спеціалістами виробника, але одночасно значно збільшуватиметься термін розробки та створення реєстраційного досьє.

Результати моделювання фінансових потоків (рис. 12) показують, що повернення інвестиційних вкладень по комбінованому препарату «Тіотарін» можливе лише через 25 місяців з початку його комерційного продажу.

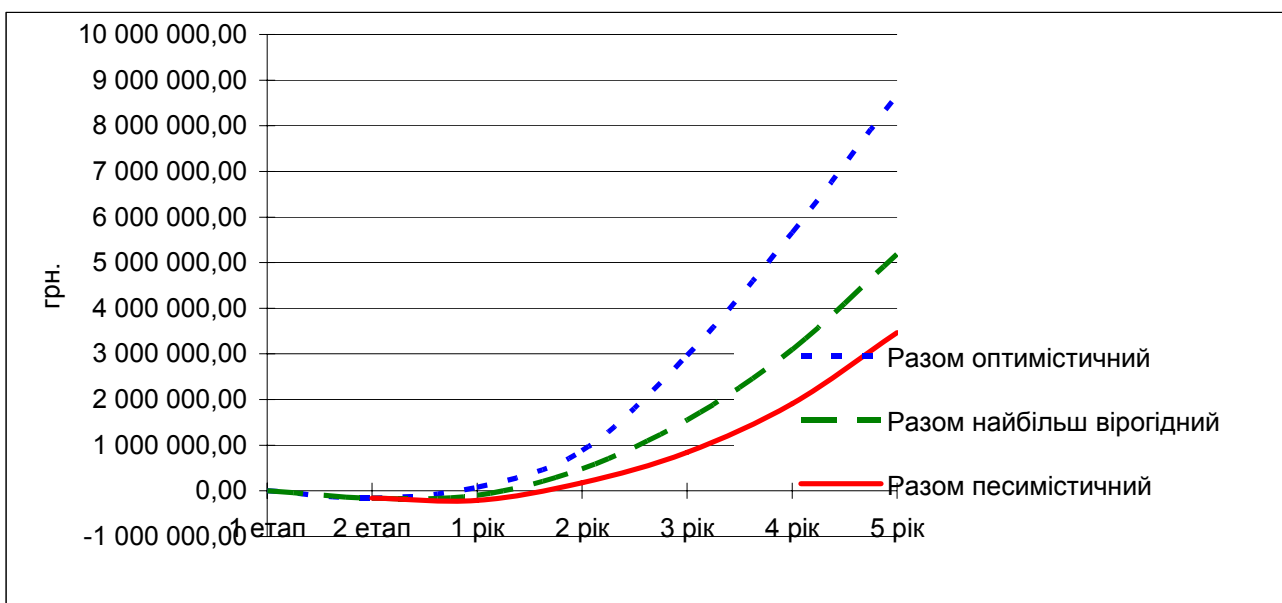


Рис. 12. Прогнозні моделі фінансових інвестиційних потоків проекту таблетки «Тіотарін»

При цьому слід врахувати ще й строки проведення обов'язкових розробок, державної експертизи та реєстрації ЛП, які в цілому збільшать період інвестиційних вкладень більш ніж до 4 років. Високі вимоги до якості проведення наукових розробок та нормативної документації на ЛП, значна наукоємність досліджень при особливому контролі державних галузевих органів не лише суттєво підвищують потребу суми інвестиційних вкладень, а й подовжують термін їх повернення.

Проведені нами комплексні економічні, маркетингові та фінансові аналізи показують, що не дивлячись на добру рентабельність продукції, ЛП як товар при традиційному маркетинговому підході через дуже низькі обсяги реалізації при виведенні його на ринок володіє недостатньо привабливою інвестиційною ситуацією щодо швидкості окупності вкладених в проект фінансових коштів.

Для активного захвату сегменту ринку та суттєвого збільшення обсягів продажу нового препарату рекомендовано розробити маркетингову програму комплексного виведення ЛП на ринок й управління маркетинговими стратегіями на етапах життєвого циклу товару.

Опрацьовано зміни основних показників інвестицій у розробку та постановку на виробництво пропонованого комбінованого препарату таблетки «Тіотарін». Рекомендовано суму інвестицій збільшити до 429 тис. грн (інвестиції 1-го, 2-го етапів та більша частина 1-го року початку виробництва та реалізації ЛП), з яких 216,3 тис. грн (50,43 %) припадає на розробки, біля 99,4 тис. грн – на державну експертизу з клінічними дослідженнями та реєстрацію, останні – на розвиток та активізацію маркетингових комунікацій, особливо роботу зовнішньої служби виробника – медичним (фармацевтичним) представникам, фінансування обігових коштів у початок виробництва, виробничі запаси та продажі на умовах відтермінування оплати й товарного кредиту.

Моделювання фінансових потоків уточнених маркетингових та економічних показників підтверджує більш активний захват сегменту ринку, значне збільшення обсягів реалізації та, як наслідок, швидке нарощування суми доходу та маси прибутку на інвестиційний капітал.

Комплексне управління виведенням ЛП на ринок та впровадження у лікувальний процес інноваційного комбінованого лікарського препарату «Тіотарін» вітчизняного виробництва за доступною для більшості хворих ціною, життєвим циклом ЛП та реалізація маркетингових стратегій на окремих етапах життєвого циклу товару стане сильним підґрунтям виконання місії виробника необхідних ліків.

З використанням запропонованого комплексного науково-методичного підходу проведено маркетинговий аналіз ринкової ситуації щодо гелю «Тіалан» як лікарського препарату.

Визначено напрямки позиціонування продукції, виділено сильні сторони та загрози. Уточнено вартість основних та допоміжних речовин і матеріалів для виробництва продукції, оцінено виробничі витрати та визначено собівартість гелю. Економічний аналіз показав розрахункову прибутковість не менше 140 %.

Визначено та опрацьовано вартість проведення необхідних науково-дослідних та експертно-реєстраційних етапів і видів робіт після завершення розробок гелю «Тіалан» як лікарського препарату.

Оцінено необхідні інвестиційні вкладення на такі роботи для впровадження гелю з тіоктовою кислотою та алантоїном як нового препарату у виробництво з урахуванням уже виконаних етапів. Визначено особливості цільових аудиторій гелю «Тіалан» та напрямки для посилення активних ринкових комунікацій. Запропоновано складові ринкових стратегій для включення їх виробником до маркетингової програми виведення й підтримки продукту як товару на засадах нового лікарського препарату.

## ВИСНОВКИ

Теоретично обґрунтовано й експериментально підтверджено методологічні принципи оптимізації багатфакторних досліджень щодо створення лікарських форм на основі сульфурорганічних кислот. Встановлені закономірності впливу фізико-хімічних властивостей лікарських речовин, виду допоміжних речовин і способу їх уведення на фармакотехнологічні властивості та специфічну активність таурину і тіоктової кислоти, які дозволяють прогнозувати технологію виробництва комбінованих фармакотерапевтичних засобів для перорального і зовнішнього застосування.

1. За результатами проведених досліджень та аналізу наукової літератури обґрунтовано доцільність застосування сульфурорганічних кислот для лікування діабетичних ускладнень.

2. Визначено методологічний підхід до фармацевтичної розробки комбінованих лікарських засобів на основі тіоктової кислоти і таурину для корекції метаболічних порушень при цукровому діабеті.

3. Встановлено потенційовану специфічну активність похідних сульфурорганічних кислот – таурину і тіоктової кислоти – при їх сумісному використанні в лікарських формах для лікування діабетичних ускладнень. Доведено, що їх композиційне застосування в запропонованих лікарських формах дозволяє прогнозувати підвищення ефективності проведеної антиоксидантної терапії.

4. Виявлено, що використання трометамолу при нейтралізації водних дисперсій карбомерів сприяє розчиненню тіоктової кислоти шляхом утворення її дисоційованої солі та збільшенню в'язкості і стабільності отриманих гелевих систем.

5. На підставі реологічних досліджень консистентних властивостей низки гелевих основ – співполімерів акрилової кислоти – виявлено, що введення до їх складу алантоїну оптимізує структурно-механічні властивості цих систем та їх стабільність.

6. Уперше створено склад і розроблена технологія таблеток на основі таурину і тіоктової кислоти:

- експериментально обґрунтовано та опрацьовано процес роздільного

гранулювання таблеткових мас з різними зволожувачами при одержанні таблеток-ядер, що містять таурин і тіоктову кислоту. Доведено, що для одержання якісних таблеток, концентрація обраних методом краплі, зволожувачів гранулятів – водного розчину ПВП та водного розчину ГПМЦ повинна становити – 5 %;

- у процесі пресування гранулята одержано таблетки-ядра, які мають такі показники якості: розпадання – 7,5 хв, стійкість до роздавлювання – 121 Н, стираність – 0,30 %, що відповідає вимогам ДФУ. Запропоновано плівковий метод нанесення оболонки на таблетки-ядра;
- встановлено, що таблетки з тіоктовою кислотою і таурином, вкриті оболонкою, із задовільними фізико-хімічними і технологічними властивостями можуть бути отримані в діапазоні тиску 80-160 Мпа;

7. Уперше теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено загальні принципи розробки гелю на основі тіоктової кислоти і алантоїну:

- з метою вибору оптимального розчинника для тіоктової кислоти вивчено розчинність даної субстанції у низці розчинників експериментально як розчинник обрано – пропіленгліколь (1 : 15);
- експериментально доведено, що гель з алантоїном і тіоктовою кислотою є структурованою системою зі стабільними реологічними показниками;
- обрані оптимальні технологічні параметри отримання гелю з тіоктовою кислотою і алантоїном: оптимальна частота оборотів лопатевої мішалки – 60–70 об/хв, оптимальний час перемішування – 15 хв.

8. На підставі комплексу фармакотехнологічних, фізико-хімічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад і промислову технологію таблеток з тіоктовою кислотою і таурином та гелю з тіоктовою кислотою і алантоїном. Уперше розроблено, затверджено та апробовано в промислових умовах ТОВ «АСТРАФАРМ» (м. Вишневе) технологічний регламент і технологію виробництва на «Тіотарін», таблетки, вкриті оболонкою (акт апробації від 15.10.2013 р.), і ПАТ «Червона зірка» (м. Харків) технологічний регламент і технологію виробництва на гель «Тіалан» (акт апробації від 20.01.2014 р.). Таблетки «Тіотарін» внесено до перспективного плану розвитку виробництва ТОВ «АСТРАФАРМ» на 2014-2015 рр. та гель «Тіалан» включено до перспективного плану розвитку виробництва ПАТ «Червона зірка» на 2014-2016 рр. Гель для стоп «Тіалан» упроваджено у промислове виробництво ТОВ «Фармацевтичний науково-дослідний центр «Альянс краси» (м. Київ) як лікувально-косметичний засіб (№ 05.03.02-07/26661 від 16.04.2014 р. та № 05.03.02-04/26654 від 16.04.2014 р.).

9. Фармакологічними дослідженнями встановлено, що:

- «Тіотарін», таблетки вкриті оболонкою, належать до IV класу токсичності – малотоксичні речовини ( $LD_{50}$  становить 3210 мг/кг) і виявляють значну гіпоглікемічну, антиоксидантну та мембраностабілізуювальну активність. Відмічено, що тіоктова кислота і таурин, які містяться у таблетках, виявляють синергічний ефект;

- гель «Тіалан» виявляє протизапальну активність зі здатністю попереджати розвиток ексудативного набряку, репаративний і антиоксидантний ефект і належить до малотоксичних речовин (LD<sub>50</sub> становить 2810 мг/кг).

10. Із використанням сучасних методів дослідження розроблені методики ідентифікації та кількісного визначення діючих компонентів та допоміжних речовин, які внесені до МКЯ на «Тіотарін», таблетки вкриті оболонкою і гель «Тіалан». Проведена валідація розроблених методик кількісного визначення компонентів таблеток «Тіотарін» і гелю «Тіалан». Встановлено, що валідаційні критерії відповідають вимогам ДФУ до методик кількісного визначення із допусками вмісту активної речовини  $\pm 5\%$ . Доведена відсутність впливу інших компонентів лікарської форми на валідаційні критерії методик.

11. Експериментально доведено стабільність розроблених засобів протягом двох років при температурі не вище 25 ° С: для гелю – при зберіганні у тубах алюмінієвих і для таблеток – при зберіганні у блістерах.

12. На підставі запропонованих науково-практичних підходів обґрунтовано соціально-медичну доцільність, економічну ефективність і комерційну привабливість нового комбінованого препарату «Тіотарін» з використанням варіантів сучасних маркетингових стратегій. На основі уточнених показників інвестицій та прогнозних продажів оцінено моделі фінансових потоків комерційного використання нового препарату та підтверджено його активне впровадження з швидким захватом ринку, значними обсягами реалізації і доходами. Рекомендовано створення наскрізної маркетингової програми з реалізації інноваційного проекту як інструмента його активної реалізації.

13. Розроблено та впроваджено у початковий процес профільних кафедр, роботу медичних закладів і аптек методичні рекомендації «Використання сульфурорганічних кислот для лікування діабетичних ускладнень». Наукова новизна одержаних результатів захищена деклараційними патентами України на корисну модель: № 70608 (Фармацевтична композиція для лікування цукрового діабету та його ускладнень) і № 70483 (Гель для лікування діабетичних виразок). Фрагменти дисертаційної роботи впроваджені в науково-педагогічний процес низки вищих медичних і фармацевтичних навчальних закладів України.

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

### статті у наукових фахових виданнях

1. Коваленко Св. М. Розробка технології гелю з тіоктовою кислотою та алантоїном для лікування діабетичних виразок / Св. М. Коваленко, І. І. Баранова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, № 3. – С. 32–35. *(Особистий внесок: планування та проведення експерименту, обробка результатів досліджень, написання статті).*

2. Коваленко Св. М. Дослідження деяких властивостей субстанцій таурину та тіоктової кислоти з метою створення комбінованого препарату для лікування діабетичних ускладнень / Св. М. Коваленко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики : зб. наук. праць. – 2012. – № 2 (9). – С. 33–36.

3. Коваленко Св. М. Вибір допоміжних речовин при створенні комбінованих таблеток для лікування діабетичних ускладнень / Св. М. Коваленко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. – 2012. – № 1(109). – С. 333–339.

4. Коваленко Св. М. Розробка плівкоутворюючого покриття комбінованих таблеток для лікування діабетичних ускладнень / Св. М. Коваленко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2012. – № 2 (110) – С. 363 – 367.

5. Коваленко Св. М. Обґрунтування вибору консерванту при розробці гелю для лікування діабетичних виразок / Св. М. Коваленко, Т. П. Осолодченко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – Т. 7. – № 2. – С. 53–56. *(Особистий внесок: підготовка зразків, планування експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень, підготовка статті до друку).*

6. Коваленко Св. М. Розробка технології комбінованих таблеток для лікування діабетичних ускладнень / Св. М. Коваленко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2012. – Вип. 3 (111). – С. 288–295.

7. Коваленко Св. М. Реологічне вивчення комбінованого гелю з тіоктовою кислотою та алантоїном / Св. М. Коваленко, І. І. Баранова // Часопис. – 2012. – № 3. – С. 55–60. *(Особистий внесок: виготовлення зразків, проведення реологічних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, написання статті).*

8. Коваленко Св. М. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості комбінованих таблеток для лікування діабетичних ускладнень / Св. М. Коваленко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2012. – Вип. 21, кн. 4. – С. 419– 424.

9. Коваленко Св. М. Експериментальне дослідження антидіабетичної активності таблеток «Тіотарін» / Св. М. Коваленко, С. Ю. Штриголь // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2012. – Вип. 4 (112). – С. 296–301. *(Особистий внесок: підготовка зразків, аналіз та узагальнення експериментальних даних і підготовка статті).*

10. Коваленко Св. М. Вивчення гострої токсичності таблеток «Тіотарін» / Св. М. Коваленко, С. Ю. Штриголь // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2012. – Вип. 5 (113). – С. 438–442. *(Особистий внесок: підготовка зразків, аналіз та узагальнення експериментальних даних та підготовка статті).*

11. Коваленко Св. М. Експериментальне дослідження з вибору гелеутворювача при розробці засобу для лікування діабетичних виразок / Св. М. Коваленко, І. І. Баранова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 3 (10). – С. 80–82. *(Особистий внесок: планування та проведення експерименту, обробка результатів досліджень, написання статті).*

12. Коваленко Св. М. Експериментальне дослідження специфічної активності гелю «Тіалан» для лікування діабетичних виразок / Св. М. Коваленко, Л. М. Малоштан, І. І. Баранова // Вісник фармації. – 2012. – № 4 (72). – С. 71–73.

*(Особистий внесок: підготовка зразків, аналіз та узагальнення експериментальних даних і підготовка статті).*

13. Коваленко Св. М. Валідація ВЕРХ методики визначення тіоктової кислоти в комбінованому лікарському засобі для лікування діабетичних ускладнень / Св. М. Коваленко, С. А. Шкляєв, С. М. Коваленко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2012. – № 4 (24). – С. 19–24. *(Особистий внесок: підготовка зразків, аналіз та узагальнення експериментальних даних і підготовка статті).*

14. Коваленко Св. М. Валідація ВЕРХ методики визначення таурину в комбінованому лікарському засобі для лікування діабетичних ускладнень / Св. М. Коваленко, С. А. Шкляєв, С. М. Коваленко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2012. – № 5 (25). – С. 4–9. *(Особистий внесок: підготовка зразків, аналіз та узагальнення експериментальних даних та підготовка статті).*

15. Коваленко Св. М. Розробка складу, технології та методів стандартизації таблеток «Тіотарін» / Св. М. Коваленко // Фармац. журн. – 2013. – № 2. – С. 60–65.

16. Коваленко Св. М. Термогравіметричний аналіз компонентів таблеток для лікування діабетичних ускладнень / Св. М. Коваленко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2012. – Вип. 6 (114). – С. 379–383.

17. Коваленко Св. М. Термогравіметричне дослідження нового лікарського засобу для лікування діабетичних виразок / Св. М. Коваленко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 59–62.

статті в іноземних журналах

18. Коваленко Св. Н. Проведение валидации технологического процесса производства нового лекарственного средства, содержащего тиоктовую кислоту / Св. Н. Коваленко, С.А. Шкляев // Фармация Казахстана. – 2013. – № 12. – С. 39–41. *(Особистий внесок: підготовка зразків, аналіз та узагальнення експериментальних даних і підготовка статті).*

19. Коваленко Св. Н. Изучение влияния различных факторов на структурно-механические свойства геля для лечения диабетических язв / Св. Н. Коваленко, И. И. Баранова // Фармац. журн. (Узбекистан)– 2013. – № 1. – С. 68–71. *(Особистий внесок: виготовлення зразків гелів, дослідження реологічних та фізико-хімічних властивостей гелів, опрацювання одержаних даних, підготовка статті).*

20. Коваленко Св. Н. Разработка состава геля с тиоктовой кислотой и аллантином для лечения диабетических язв / Св. Н. Коваленко, И. И. Баранова // Хабаршысы «Весник». – 2014. – № 1. – С. 81–86. *(Особистий внесок: виготовлення зразків, проведення реологічних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, написання статті).*

21. Коваленко Св. Н. Исследование структурно-механических свойств геля «Тиалан» при хранении / Св. Н. Коваленко, И. И. Баранова // Фармация Казахстана. – 2014. – № 2. – С. 53–56. *(Особистий внесок: планування та проведення експерименту, обробка результатів досліджень, написання статті).*

22. Коваленко Св. Н. Особенности проведения валидации технологического процесса производства нового лекарственного препарата, содержащего таурин / Св. Н. Коваленко, С. А. Шкляев // Фармация Казахстана. – 2014. – № 3. – С. 41–43. *(Особистий внесок: підготовка зразків, аналіз та узагальнення експериментальних даних та підготовка статті).*

ПАТЕНТИ

23. Пат. на корисну модель № 70483 Україна, МПК (2012.01) А 61 К 31/00. Гель для лікування діабетичних виразок / Св. М. Коваленко, І. І. Баранова – № и 2011 14900; заявл. 15.12.2011; опубл. 11.06.2012. – Бюл. № 11. – 4 с. *(Особистий внесок: здійснення патентного пошуку, розробка складу та технології розробленого засобу, підготовка формули винаходу та опису патента, оформлення патенту).*

24. Пат. на корисну модель № 73608 Україна, МПК А 61 К 35/50 (2006.01). Фармацевтична композиція для лікування цукрового діабету та його ускладнень / Св. М. Коваленко, С. М. Коваленко – № и 2012 04748; заявл. 17.04.2012; опубл. 25.09.2012. – Бюл. № 18. – 4 с. *(Особистий внесок: здійснення патентного пошуку, проведення дослідження, узагальнення та інтерпретація отриманих даних, підготовка формули винаходу та опису патента, оформлення патенту).*

СТАТТІ В ІНШИХ ВИДАННЯХ

25. Kovalenko Sv. N. Validation of HPLC method for determining tiocctic acid in the compound grug for external use treat diabetic ulcers / Sv. N. Kovalenko, S. A. Shkلياiev, I. I. Baranova // Современные проблемы и пути решения в науке, транспорте, производстве и образовании : сб. науч. трудов Sworld. Секция медицина, ветеринария и фармацевтика. – 2013. – Т. 38. – С. 81–87. *(Особистий внесок: підготовка зразків, аналіз та узагальнення експериментальних даних і підготовка статті).*

26. Kovalenko Sv. N. Pharmaceutical development of a combined drug for external application for diabetic ulcers treatment: validation of the antimicrobial agent determination technique / Sv. N. Kovalenko, S. A. Shkلياiev, I. I. Baranova // 1st International scientific conference «Applied Sciences and technologies in the United States and Europe : common challenges and scientific findings», 28–29 May 2013. – NY, 2013. – P. 61–64. *(Особистий внесок: підготовка зразків, аналіз та узагальнення експериментальних даних і підготовка статті).*

27. Kovalenko Sv. N. Development and validation of HPLC method for determining alantoin in the compound grug for external use treat diabetic ulcers / Sv. N. Kovalenko, S. A. Shkلياiev, I. I. Baranova // 3d International conference on science and technology, 21–22 Octovber 2013. – London, 2013.– P. 7–13. *(Особистий внесок: підготовка зразків, аналіз та узагальнення експериментальних даних і підготовка статті).*

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

28. Коваленко Св. М. Використання сульфурорганічних кислот у лікуванні діабетичних ускладнень : метод. рек. / Св. М. Коваленко, І. І. Баранова. – Х. : НФаУ, 2014. – 33 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних та написання методичного матеріалу)*



тези доповідей

29. Коваленко Св. М. Обґрунтування складу гелю для лікування діабетичних виразок / Св. М. Коваленко // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали 4-ї наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 29–30 верес. 2011 р. – Тернопіль, 2011. – С. 74.

30. Коваленко Св. М. Обґрунтування актуальності розробки комбінованих лікарських засобів на основі тіоктової кислоти / Св. М. Коваленко // Актуальні питання створення лікарських засобів : матеріали Всеукр. наук. конф. Студ. та молодих вчених, м. Харків, 21 квіт. 2011. –Х. : НФаУ, 2011. – С. 203.

31. Коваленко Св. М. Розробка складу комбінованого лікарського засобу на основі сульфурорганічних кислот / Св. М. Коваленко // Креативні напрямки в діагностиці, патогенезі та лікуванні внутрішніх хвороб : матеріали наук.-практ. конф., м. Запоріжжя, 12–13 трав. 2011р. – Запоріжжя, 2011. – С. 95.

32. Коваленко Св. М. Вивчення деяких властивостей тіоктової кислоти з метою розробки м'якої лікарської форми / Св. М. Коваленко // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали II наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 17–18 листоп. 2011 р. – Х. – 2011. – С. 85 – 86.

33. Коваленко Св. М. Актуальність створення сучасних препаратів для лікування і профілактики ускладнень цукрового діабету на основі тауріну / Св. М. Коваленко // Український вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, вип. 2 (63) – С. 85–86.

34. Коваленко Св. М. Розробка складу комплексного лікарського препарату у формі таблеток для лікування діабетичних ускладнень / Св. М. Коваленко // Молодь – медицині майбутнього : матеріали міжнар. конф. студентів та молодих вчених, м. Одеса, 19–20 квіт. 2012 – Одеса, 2012. – С. 80–81.

35. Коваленко Св. М. Розробка комбінованого препарату для лікування діабетичних ускладнень / Св. М. Коваленко // Медицинская наука и практика XXI века : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Київ, 7–8 верес. 2012 р. – К., 2012. – С. 84–85.

36. Коваленко Св. М. Стандартизація геля для лечения диабетических язв / Св. М. Коваленко, И. И. Баранова // Predni vedecke noviny – 2012 : Materialy VIII Mezinarodni vedecko-prakticka conference, 27 srpna – 05 zari 2012 roku. – Praha : Publishing House Education and Science, 2012. – P. 16 – 17.

37. Коваленко Св. М. Стандартизація комбінованих таблеток для лікування діабетичних ускладнень / Св. М. Коваленко // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : мат. III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21–23 листоп. 2012 р. – Х., 2012. – С. 82.

38. Коваленко Св. М. Розробка методик стандартизації та дослідження стабільності гелю «Тіалан» / Св. М. Коваленко // Товарознавчі аспекти споживчих товарів : матеріали наук.-практ. конф., м. Харків, 19 берез. 2013 р. – Х., 2013 – С. 83.

39. Коваленко Св. М. Маркетингові дослідження сучасного ринку лікарських засобів, що застосовуються для лікування діабетичних ускладнень /

Св. М. Коваленко // Управління якістю у фармації : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 17 трав. 2013. – Х. : НФаУ, 2013. – С. 72.

40. Коваленко Св. Н. Методологические аспекты создания комбинированного препарата для лечения диабетических язв / Св. Н. Коваленко // Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации : материалы науч.-практ. конф., г. Ташкент, 5–6 ноября 2013 р. – Ташкент, 2013. – С. 252 – 254.

41. Коваленко Св. Н. Дослідження структурно-механічних властивостей гелю для лікування діабетичних виразок / Св. М. Коваленко // Актуальні питання безпечного застосування ліків: матеріали всеукр. наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 17–18 жовт. 2013 р. – Тернопіль, 2013. – С. 33.

42. Коваленко Св. М. Вивчення взаємодії компонентів гелю «Тіалан» / Св. М. Коваленко // Косметологія: сьогодні та майбутнє : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15 листоп. 2013 р. – Х., 2013. – С. 58–60.

43. Коваленко Св. М. Дослідження процесу роздільного гранулювання при розробці комбінованих таблеток для лікування діабетичних ускладнень / Св. М. Коваленко // «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2014: матеріали всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 15–16 трав. 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 177–178.

## АНОТАЦІЯ

**Коваленко С. М. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології комбінованих лікарських препаратів на основі сульфурорганічних кислот. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2014.

Дисертація присвячена визначенню науково-методологічного підходу до створення комплексних лікарських засобів на основі сульфурорганічних кислот (таурину і тіоктової кислоти), на підставі якого було проведено фармацевтичну розробку складів і технологій комбінованих таблеток і гелю.

Уперше на підставі комплексних досліджень науково обґрунтовано склад і технологію оригінальних лікарських засобів для лікування діабетичних ускладнень: «Тіотарін» таблетки, вкриті оболонкою (з тіоктовою кислотою і таурином), та гель «Тіалан» (з тіоктовою кислотою і алантоїном).

Обґрунтовано та експериментально підтверджено показники якості, що наведені в аналітичній і технологічній документації на розроблені ЛЗ, з урахуванням апаратурно-технологічного устаткування конкретних виробництв.

Розроблено та валідовано методики кількісного визначення активних компонентів таблеток (тіоктової кислоти і таурину) та гелю (тіоктової кислоти, алантоїну і консерванта – натрію бензоату).

Доведено стабільність розроблених засобів протягом двох років при температурі не вище 25 °С: для гелю – при зберіганні у тубах алюмінієвих і для

таблеток – при зберіганні у блістерах. Розроблені засоби апробовано в промислових умовах.

**Ключові слова:** діабетичні ускладнення, діабетичні виразки, таурин, тіоктова кислота, таблетки, гель, склад, технологія, валідація.

### **АННОТАЦІЯ**

**Коваленко С.Н. Теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии комбинированных лекарственных препаратов на основе сульфурорганических кислот . – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2014.

Диссертация посвящена обоснованию научно-методологического подхода к созданию оригинальных лекарственных препаратов на основе сульфурорганических кислот (тиоктовой кислоты и таурина) и использование данного подхода для фармацевтической разработки составов и технологии комбинированных таблеток и геля.

Впервые на основании фармакотехнологических, физико-химических, структурно-механических, фармакологических и микробиологических исследований научно обоснованы составы и технология лекарственных средств для лечения диабетических осложнений: «Тиотарин», таблетки покрытые оболочкой (с тioxтовой кислотой и таурином), и гель «Тиалан» (с тioxтовой кислотой и аллантоином).

Изучены физико-химические и технологические свойства субстанций тioxтовой кислоты и таурина, что позволило разработать подходы к созданию рациональной таблетированной формы на их основе.

Экспериментально обосновано применение метода отдельного гранулирования масс для таблетирования с разными увлажнителями при разработке комбинированных таблеток, благодаря различию физико-химических свойств активных компонентов.

Проведена валідація стадії отримання проміжного продукту «гранулят для таблетирования», которая отвечает за однородность распределения активного фармацевтического ингредиента в серии лекарственного средства «Тиотарин». Теоретически обоснован и практически подтвержден алгоритм планирования и проведения валідації технологического процесса с учетом ее аналитического сопровождения.

Разработан технологический регламент на производство таблеток «Тиотарин», покрытых оболочкой.

Впервые теоретически обоснованы и экспериментально подтверждены общие принципы разработки комбинированного геля на основе тioxтовой кислоты и аллантоина. С целью выбора оптимального растворителя для тioxтовой кислоты изучена растворимость данной субстанции в ряде

растворителей, экспериментально в качестве растворителя выбран пропиленгликоль (1 : 15).

В результате проведенных комплексных исследований, из ряда исследуемых гелеобразователей (карбомер марки «Ultrez-10 NF», камедь ксантана, гидроксипропилцеллюлоза (ГЭЦ), «Structure XL» и «Amaze XT») обоснован выбор гелеобразователя – карбомер марки «Ultrez - 10 NF».

Экспериментально установлено, что гель с аллантином и тиоктовой кислотой является структурированной системой со стабильными реологическими показателями.

Впервые установлена двойная функция выбранного компонента геля – трометамола, который является нейтрализующим компонентом при образовании гелевой основы и способствует образованию растворимой соли действующего вещества – тиоктовой кислоты, что обеспечивает эффективность применения и стабильность препарата в течение срока годности.

Выбраны оптимальные технологические параметры получения геля с тиоктовой кислотой и аллантином, а именно оптимальная частота оборотов лопастной мешалки: 60-70 об/мин, оптимальное время перемешивания – 15 мин.

Разработан технологический регламент на производство геля «Тиалан».

Фармакологическими исследованиями установлено, что таблетки «Тиотарин» относятся к IV классу токсичности – малотоксичные вещества (ЛД<sub>50</sub> таблеток «Тиотарин» составляет 3210 мг/кг), обладают значительной гипогликемической и антиоксидантной активностью, гель «Тиалан» относится к малотоксичным веществам (ЛД<sub>50</sub> геля «Тиалан» составляет 2810 мг/кг) и проявляет противовоспалительную активность со способностью предупреждать развитие экссудативного отека, а также обладает репаративной и антиоксидантной активностью.

С использованием современных методов анализа разработаны методики идентификации и количественного определения действующих компонентов и вспомогательных веществ в препаратах, которые включены в аналитическую документацию на «Тиотарин», таблетки покрытые оболочкой и гель «Тиалан».

Проведена валидация разработанных методик количественного определения компонентов таблеток «Тиотарин» и геля «Тиалан». Установлено, что валидационные критерии соответствуют требованиям ДФУ – методикам количественного определения с допусками содержания активного вещества  $\pm 5\%$ .

Научно обоснованы и экспериментально подтверждены критические технологические параметры, которые обеспечивают физико-химическую стабильность лекарственных средств, а также экспериментально обоснованы условия хранения и срок годности.

Доказана стабильность разработанных лекарственных средств в течение двух лет при температуре не выше 25 ° C: для геля – при хранении в тубах алюминиевых и для таблеток – при хранении в блистерах.

Новизна исследований защищена патентами Украины на полезную модель.

Впервые с использованием системного подхода предложена комплексная модель по определению социально-медицинской целесообразности, экономической

эффективности и коммерческой привлекательности разработки нового лекарственного препарата.

Разработан алгоритм и осуществлен маркетинговый, экономический и финансовый анализ нового комбинированного инновационного препарата «Тиотарин», который внедряется в производство.

**Ключевые слова:** диабетические осложнения, диабетические язвы, таурин, тиоктовая кислота, таблетки, гель, состав, технология, валидация.

## SUMMARY

**Kovalenko S.N. Theoretical and experimental study of composition and technology of combined drugs on the basis of sulfurorganic acids. - Manuscript.**

The dissertation for the Doctor of science degree in speciality 15.00.01 – technology of drugs, organization of pharmacy and judicial of pharmacy.– National University of Pharmacy, Kharkov, 2014.

The dissertation is devoted to the definition of the methodological approach to the creation of combined medicines on the basis of sulfurorganic acids (taurine and thioctic acid), according to which the pharmaceutical development of compositions and technology of combined tablets and gel was carried out.

For the first time on the basis of complex investigations composition and technology of original medicines for the treatment of various diabetic complications coat tablets "Tiotarin" (with thioctic acid and taurine) and gel "Tialan" (with thioctic acid and allantoin) was scientifically proved.

Reasonably and experimentally quality indicators have been confirmed. It is listed in the analytical and technological documentation for the developed medicines, based on hardware - specific processing equipment industries.

It was developed and validated methods of quantification of the active ingredients of tablets (thioctic acid and taurine) and gel (thioctic acid, allantoin and preservative-sodium benzoate).

Stability of tablets in blisters and gel in tubas of aluminum during storage for two years at room temperature was proved. Developed medicines were tested in industrial conditions.

**Keywords:** diabetic complications, diabetic ulcers, taurine, thioctic acid tablets, gel, composition, technology, validation.

---

Підписано до друку 12.09.2014. Формат 60x84/16.  
Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк ризографія.  
Ум. друк. арк. 1,7. Наклад 100 пр. Зам. № б/н.  
Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311  
Тел. 057 7517925



