

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГРИЦЕНКО ВІТА ІВАНІВНА

УДК: 615.014.2 : 615.256.4 : 616.65

**НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та
судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня доктора
фармацевтичних наук

Харків – 2015

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий
консультант:

доктор фармацевтичних наук, професор
РУБАН ОЛЕНА АНАТОЛІЇВНА,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
завідувач кафедри заводської технології ліків.

Офіційні опоненти:

доктор фармацевтичних наук, професор
КАЗАРІНОВ МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ,
ДП «Державний науковий центр лікарських засобів
і медичної продукції», м. Харків,
виконуючий обов'язки завідувача лабораторії технології
готових лікарських засобів;

доктор фармацевтичних наук, професор
БОРЩЕВСЬКА МАРИНА ІЛІНІЧНА,
ПАТ «Фармак», м. Київ,
керівник департаменту з біотехнологій;

доктор фармацевтичних наук, доцент
КУЧЕРЕНКО ЛЮДМИЛА ІВАНІВНА,
Запорізький державний медичний університет,
м. Запоріжжя,
завідувач кафедри фармацевтичної хімії.

Захист відбудеться « 02 » липня 2015 року о 10⁰⁰ 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 « ____ » _____ 2015 року.

Учений секретар спеціалізованої вченої ради,
доктор фармацевтичних наук, професор

О. І. Зайцев

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На сьогодні захворювання простати належать до найбільш поширених серед чоловіків України та інших країн світу. Основними з них є доброякісна гіперплазія передміхурової залози, гострий та хронічний простатити. Ці хвороби негативно впливають на якість життя чоловіків, їх психоемоційний стан, а також призводять до погіршення демографічної ситуації.

За даними статистичних досліджень останніх років, доброякісну гіперплазію передміхурової залози реєструють більше ніж у 30 % чоловіків у віці 40 років, 65 % – у віковій групі 50-60 років, у 80 % чоловіків 70-80 років. Захворювання значною мірою погіршує якість життя чоловіків, оскільки супроводжується дизуричним синдромом, еректильною дисфункцією, порушенням фертильності. Зазначена патологія ускладнюється хронічним простатитом майже у 70 % хворих, що обтяжує лікування патологічного процесу та збільшує кількість рецидивів.

Збільшення з віком кількості супутніх захворювань, приєднання розладів з боку серцево-судинної системи пацієнтів примушують лікарів відкладати оперативне втручання, особливо якщо не існує абсолютних показань і є можливість усунути або послабити симптоми захворювання за допомогою фармакотерапевтичних методів лікування. Саме тому пацієнти позитивно розглядають кожний новий препарат для успішного проведення терапії.

Поряд з цим, необхідно відмітити високий рівень комерційної зацікавленості у лікуванні захворювань чоловічої статеві сфери. На сьогодні пропонується велика кількість лікарських засобів та методів лікування, котрі починають рекламувати ще до отримання достовірної інформації про їх ефективність та безпечність. Причому, реклама орієнтована, в першу чергу, на пацієнта, який не здатен оцінити всі переваги та недоліки запропонованого лікування.

За оцінками експертів, на сьогодні світовий фармацевтичний ринок лікарських засобів, які застосовуються для лікування урологічних хвороб, складає близько 200 млн. доларів, що обумовлено збільшенням чисельності хворих з кожним роком. Останнім часом з'явилась велика кількість нових препаратів, першочерговим завданням яких є поліпшення якості життя чоловіків.

Для лікування й профілактики захворювань передміхурової залози використовують фармацевтичні препарати різних фармакотерапевтичних груп, переважна більшість з яких виявляє простатотропну дію, сприяє нормалізації структурно-функціональних змін у передміхуровій залозі. З цією метою широко застосовуються препарати, які запропоновано розглядати як простатопротектори, серед яких чільне місце посідають α – адреноблокатори, блокатори 5α -редуктази і фітотерапевтичні препарати. Ці ліки мають добру клінічну ефективність, але більшість з них імпортовані й мають досить високу ціну, що є несприятливим фактором для сучасного пацієнта, фінансові можливості якого на сьогодні дуже ускладнені кризовими явищами в Україні.

На сьогодні для лікування захворювань передміхурової залози застосовують препарати в різних лікарських формах – таблетках, капсулах, настоянках, краплях, рідких екстрактах, гранулах. Серед шляхів вирішення проблеми ефективного лікування урологічних хвороб є використання супозиторіїв, які мають низку вагомих переваг у порівнянні з іншими лікарськими формами. На сьогодні на фармацевтичному ринку повністю відсутні лікарські препарати з α_1 -адреноблокаторами і рослинні фітокомпозиції у формі супозиторіїв для терапії простати, і тому існує гостра потреба в них.

За таких умов створення вітчизняних препаратів для профілактики і лікування, які б сформували ефективний комплекс для консервативної терапії захворювань передміхурової залози, є актуальним і своєчасним для пацієнтів і становить науковий інтерес для сучасної медичної та фармацевтичної науки.

Згідно з проектом Державної цільової програми «Розвиток імпортозамінних виробництв в Україні та заміщення імпортованих лікарських засобів вітчизняними, у тому числі біотехнологічними препаратами та вакцинами» на 2011-2021 роки, одним із першочергових завдань фармацевтичної галузі є розроблення та впровадження у виробництво нових вітчизняних препаратів, що дозволить підвищити ефективність терапії урологічних хвороб і стане наступним кроком на шляху до вирішення проблеми імпортозаміщення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах» (№ державної реєстрації 0108U009174 та проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України. Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради НФаУ (протокол № 7 від 25.02.2011 р.).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є створення науково-методологічного підходу до розроблення складу та технології лікарських препаратів у формі ректальних супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі завдання:

- проаналізувати і узагальнити сучасні дані літератури щодо характеристик, основних напрямків лікування та сучасних аспектів фармакотерапії захворювань передміхурової залози;
- розробити методологічні підходи до створення препаратів у формі ректальних супозиторіїв з простатопротекторною дією на підставі патогенетичних, фармакоекономічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармако-технологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень;
- провести маркетинговий аналіз асортименту простатопротекторів на вітчизняному фармацевтичному ринку;
- обґрунтувати склад лікарського препарату у формі супозиторіїв з α_1 -адреноблокатором тамсулозину гідрохлоридом на підставі комплексу фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармако-технологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень;

- обґрунтувати склад лікарського препарату у формі супозиторіїв з сухими екстрактами плодів пальми Сабаль, кореню кропиви та насіння гарбуза на підставі комплексу фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармако-технологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень;
- обґрунтувати та експериментально розробити промислову технологію виробництва супозиторіїв з тамсулозину гідрохлоридом;
- обґрунтувати та експериментально розробити промислову технологію виробництва супозиторіїв з рослинними екстрактами;
- опрацювати проекти технологічних регламентів на виробництво супозиторіїв;
- провести апробацію технології розроблених супозиторіїв у промислових умовах;
- встановити фармако-технологічні показники якості супозиторіїв;
- розробити проекти методик контролю якості на препарати;
- провести валідацію методики кількісного визначення діючої речовини тамсулозину гідрохлориду в супозиторіях;
- провести дослідження стабільності препаратів з метою встановлення термінів придатності й умов зберігання;
- узагальнити результати фармакоекономічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармако-технологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень розроблених супозиторіїв.

Об'єкти дослідження – фармацевтичне розроблення ректальних супозиторіїв, що містять α_1 -адреноблокатор тамсулозину гідрохлорид і супозиторіїв з сухими екстрактами плодів пальми Сабаль, кореня кропиви та насіння гарбуза; допоміжні речовини, супозиторні основи.

Предмет дослідження – розроблення складу і технології ректальних супозиторіїв, дослідження показників їх якості та вивчення специфічної активності розроблених препаратів.

Методи дослідження. При вирішенні окреслених у роботі завдань були застосовані фармакоекономічні, фізико-хімічні (деривативна термогравіметрія, визначення розміру частинок, рН, температури плавлення, реологічні дослідження, УФ-спектрофотометрія, метод високоефективної рідинної хроматографії, метод радіоактивних індикаторів), біофармацевтичні (вивільнення діючих речовин *in vitro*), фармако-технологічні (визначення середньої маси, часу розпадання, стійкості супозиторіїв до руйнування), мікробіологічні, фармакологічні, математичні (статистична обробка результатів) методи досліджень, що дозволяють об'єктивно і повною мірою оцінити якісні та кількісні показники розроблених препаратів на підставі експериментально одержаних результатів.

Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики згідно з вимогами ДФУ, з використанням прикладних комп'ютерних програм Statistika 6.0 та MS Exel 7.0.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше запропоновано науково-методологічний підхід до створення лікарських препаратів у формі ректальних супозиторіїв з простатопротекторною активністю для лікування за-

хворювань передміхурової залози.

Уперше на підставі фармакоекономічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармако-технологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію нових лікарських препаратів у формі ректальних супозиторіїв з тамсулозину гідрохлоридом і рослинними екстрактами для лікування гіперплазії передміхурової залози і хронічного простатиту.

Уперше розроблено методологічний підхід щодо визначення технологічного режиму виробництва супозиторіїв на підставі дослідження розподілу частинок порошків діючих речовин у супозиторіях і аналізу впливу ступеня подрібнення речовин і температури супозиторної маси при виливанні супозиторіїв на седиментацію порошків лікарських речовин.

Уперше з метою дослідження фармакокінетики діючої речовини було проведено вивчення вивільнення тамсулозину гідрохлориду в кров і передміхурову залозу при пероральному і ректальному введенні методом радіоактивних індикаторів.

Проведені фармакоекономічні, фізико-хімічні, біофармацевтичні, фармако-технологічні, мікробіологічні та фармакологічні дослідження запропонованих супозиторіїв, доведена їх стабільність та умови зберігання, що забезпечують незмінність їх складу і властивостей упродовж усього терміну придатності (2 роки), що внесено до проекту методик контролю якості (МКЯ).

Фармакологічними доклінічними дослідженнями доведено специфічну активність і нешкідливість розроблених препаратів.

Новизна досліджень захищена патентами України (патент на винахід № 105257 від 25.04.2014 р. «Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози»; патент на корисну модель № 78457 від 25.03.2013 р. «Засіб у формі супозиторіїв для лікування гіперплазії передміхурової залози та простатитів»; патент на корисну модель № 78871 від 10.04.2013 р. «Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози»).

Практичне значення одержаних результатів. Створені й запропоновані для практичної медицини нові лікарські препарати – ректальні супозиторії «Тамсулопрост» і «Фітопрост» з простатопротекторною дією для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози і хронічного простатиту.

Розроблені проекти МКЯ та проекти технологічних регламентів на супозиторії «Тамсулопрост» і «Фітопрост», які апробовані в промислових умовах АТ «Лекхім-Харків» (акт апробації від 28.03.2014 р.).

Розроблені і затверджені Технічні умови ТУ У 20.4-2829512401-001:2013 «Засоби гігієнічно-профілактичні «Фітопрост» і «Тамсулопрост» від 16.04.2013 р. та рецептури (висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-07/22322 від 03.04.2013 р.). Супозиторії впроваджено у промислове виробництво на АТ «Лекхім-Харків» як засоби гігієнічно-профілактичні.

Виробництво супозиторіїв як лікарських засобів внесено до перспективного плану розвитку виробництва на 2014-2016 рр. (лист АТ «Лекхім-

Харків» № 28/659 від 28.03.2014 р. і № 28/660 від 28.03.2014 р.).

Опубліковані інформаційні листи, які ухвалені ПК «Фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 83 від 18.12.2013 р.): лист № 101-2014 (вип. 11 з проблеми «Фармація») «Розробка технології супозиторіїв простатопротекторної дії з рослинними екстрактами» та № 102-2014 (вип. 12 з проблеми «Фармація») «Розробка технології супозиторіїв простатопротекторної дії з тамсулозіна гідрохлоридом». Технологія виробництва супозиторіїв «Тамсулопрост» і «Фітопрост» впроваджена у виробництво ТОВ Аптека № 11 м. Харкова.

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес кафедри технології ліків Ташкентського фармацевтичного університету (акт впровадження від 04.09.2013 р.), кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (акт впровадження від 05.09.2014 р.), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 05.11.2014 р.), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (акт впровадження від 28.10.2014 р.), кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 21.10.2014 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 03.09.2014 р.), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (акт впровадження від 21.10.2014 р.), кафедри аптечної технології ліків ім. Д.П. Сало Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 14.05.2015 р.).

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

У комплексному дослідженні щодо розроблення та впровадження в медичну практику нових лікарських препаратів у формі ректальних супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози особисто дисертанту належить вирішальна роль у визначенні загальної мети дослідження, завдань для її досягнення та шляхів її реалізації, плануванні експерименту, проведенні експериментальної частини, обробці й інтерпретації отриманих результатів досліджень, узагальненні результатів і на їх основі – формування основних положень і висновків.

Особисто автором здійснено інформаційний пошук, досліджено та узагальнено дані літературних джерел щодо проблеми лікування захворювань передміхурової залози, етіології, патогенезу, клінічних проявів та основних схем фармакотерапії захворювань простати. Проаналізовано сучасний стан фармацевтичного ринку препаратів – простатопротекторів.

На основі проведеного аналізу сформульовано напрямки та методологію досліджень щодо виготовлення та впровадження в медичну практику супозиторіїв з α_1 -адреноблокаторами та рослинними екстрактами. Автором теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено склад і технологію нових лікарських препаратів у формі супозиторіїв для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози і хронічного простатиту. Проведено дослі-

дження фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармако-технологічних властивостей модельних зразків супозиторіїв, вивчено стабільність препаратів під час зберігання та встановлено термін їх придатності.

Автором особисто сформульовано завдання й за його безпосередньої участі здійснено промислове напрацювання промислових серій розроблених препаратів, проведено вивчення їх фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей. За участю дисертанта проведено мікробіологічні дослідження, а також дослідження щодо вивчення специфічної активності препаратів. Розроблено відповідні розділи проекту методик контролю якості та проекти технологічних регламентів на одержані лікарські засоби. Результати досліджень статистично оброблені, систематизовані та проаналізовані особисто дисертантом.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами працях (Рубан О.А., Зайченко Г.В., Красноп'яровою А.П., Солдатовою Є.О., Грудько В.О., Пуляєвим Д.С., Ковалевською І.В., Осолодченко Т.П., Губарь С.М., Гусаровим В.І., Жуком В.А.) указується за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку фахових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні результати досліджень за темою дисертації викладені та обговорені на VII Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2010 р.), XXVIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів» (Харків, 2011 р.), II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2011 р.), Міжнародній науковій конференції, присвяченій 155-річчю з дня народження В.В. Підвисоцького «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2012 р.), II Міжнародній науково-практичній конференції «Научный поиск в современном мире» (Москва, 2012 р.), конференції «Достижения науки за последние годы. Новые наработки» (Варшава, 2012 р.), IX Міжнародній науково-практичній конференції «Динамиката на съвременната наука – 2013» (Софія, 2013 р.), IX Міжнародній науково-практичній конференції «Aktualni vymozenosti vedy – 2013 (Прага, 2013 р.), V науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю та школою молодих вчених «Фармакологія, фізіологія і патологія нирок, сечовивідних шляхів та водно-сольового обміну» (Харків, 2014 р.), I Міжнародній науково-практичній Інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014 р.), VII науково-практичній Інтернет-конференції «Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку» (Харків, 2014 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 40 наукових праць, у тому числі: 3 патенти України (1 – на винахід, 2 – на корисну модель), 22 статті у наукових фахових виданнях (з яких 7 – у закордонних виданнях), 13 тез доповідей на з'їздах та науково-практичних конференціях, 2 інформаційні листи.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 331 сторінці друкованого тексту (обсяг основного тексту – 250 сторінок), складається зі вступу, огляду літератури, 6 розділів, загальних висновків, додатків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 53 таблицями та 70 рисунками. Бібліографія містить 280 джерел літератури, з них 124 іноземних.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

1. Перспективи створення лікарських препаратів для лікування захворювань передміхурової залози

У розділі проаналізовано і узагальнено сучасні дані наукової літератури щодо патогенетичних особливостей (етіології, патогенезу, клінічних проявів) та основних напрямків терапії захворювань передміхурової залози. За даними літературних джерел визначено та охарактеризовано основні групи препаратів – простатопротекторів: інгібітори 5α -редуктази, α_1 -адреноблокатори, препарати рослинного походження, гормональні й тканинні лікарські засоби; проведено аналіз терапевтичної дії вищенаведених груп препаратів. На підставі даних літератури доведена ефективність застосування α_1 -адреноблокаторів і препаратів рослинного походження в терапії доброякісної гіперплазії передміхурової залози і хронічного простатиту, а також переваги застосування супозиторіїв як найбільш ефективної лікарської форми в лікуванні вищезазначених хвороб. За даними літератури досліджено асортимент супозиторних основ, що використовуються у виробництві супозиторіїв в Україні та світі.

На основі проведеного аналізу даних наукової літератури обґрунтовано актуальність створення нових вітчизняних препаратів з комплексною простатопротекторною дією для лікування захворювань передміхурової залози з метою підвищення ефективності терапії, розширення асортименту ліків і вирішення проблеми імпортозаміщення.

2. Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об'єкти і методи

У розділі викладена загальна методологія досліджень, яка відображає сутність роботи і полягає у виконанні низки наукових завдань з метою створення нових препаратів простатопротекторної дії у формі супозиторіїв з тамсулозину гідрохлоридом і фітокомпозицією з рослинних екстрактів для лікування захворювань передміхурової залози. Розроблена методологічна концепція базується на послідовному проведенні патогенетичних, фармакоекономічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармако-технологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень, які забезпечать відповідність запропонованих препаратів сучасним вимогам. На рис. 1 представлена методологія створення супозиторіїв з тамсулозину гідрохлоридом, на рис. 2 – методологія створення супозиторіїв з рослинними екстрактами.

Представлені об'єкти досліджень, з'ясовані властивості діючих і допоміжних речовин, на використанні яких базується створення препаратів. Обґрунтовано вибір методик для проведення фармакоекономічних, фізико-хімічних,

біофармацевтичних, фармако-технологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень, які використовувались у ході розроблення складу, технології та оцінки якості дослідних зразків і готових лікарських препаратів.

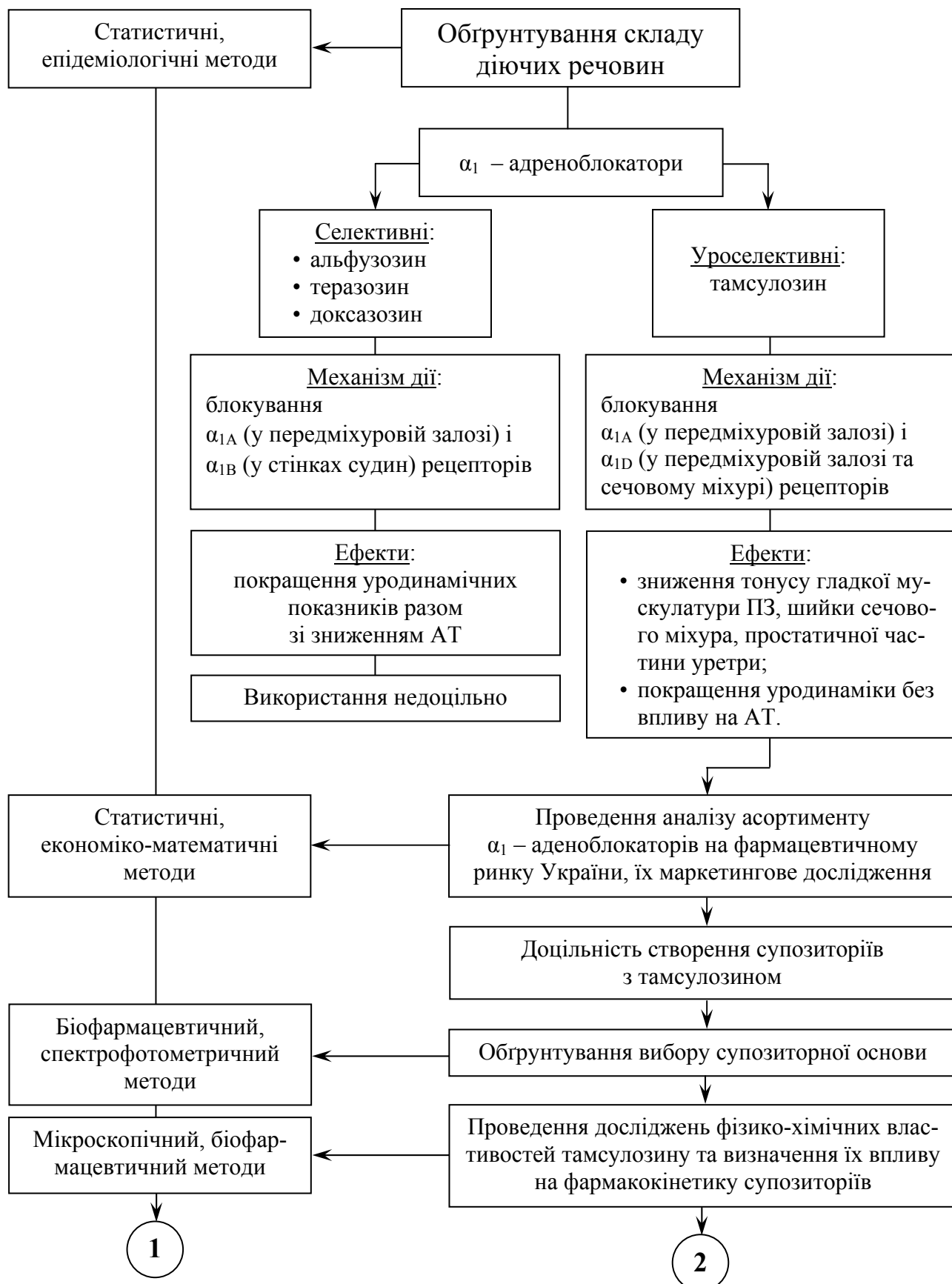




Рис. 1. Методологія створення супозиторіїв з тамсулозину гідрохлоридом для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози

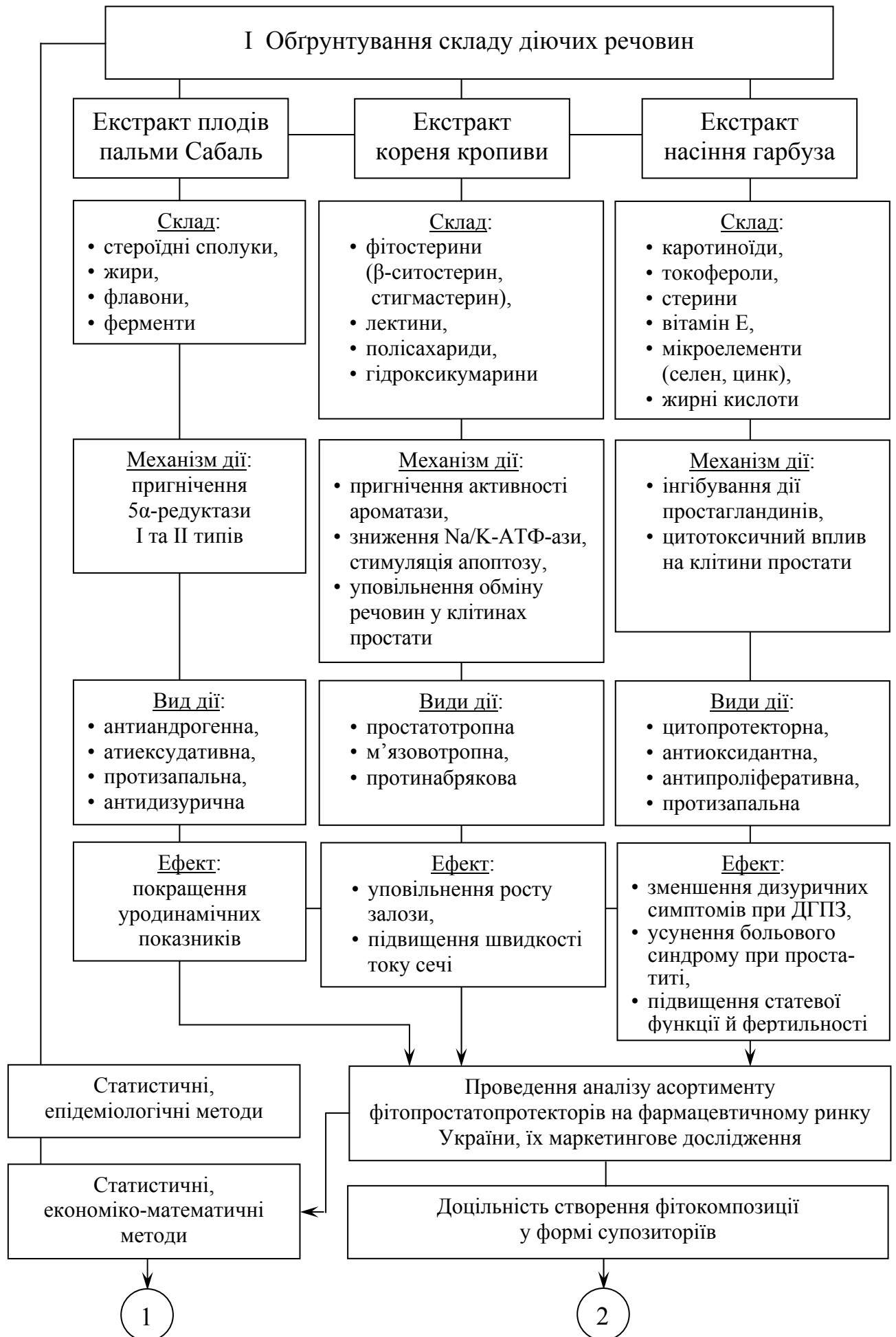




Рис. 2. Методологія створення супозиторіїв з рослинними екстрактами для лікування гіперплазії передміхурової залози і простатитів

3. Маркетингові дослідження ринку лікарських препаратів для лікування захворювань передміхурової залози

З метою виявлення потреб пацієнтів України в ефективних та доступних ліках проаналізовано вітчизняний ринок лікарських препаратів для лікування захворювань передміхурової залози і проведено маркетингові дослідження препаратів – простатопротекторів.

У ході роботи був проведений поетапний аналіз асортименту α_1 -адреноблокаторів за формами випуску, за країнами – виробниками, за діючими речовинами. За результатами досліджень розроблено асортиментний контур сегмента українського фармацевтичного ринку α_1 – адреноблокаторів (макроконтур) (рис. 3).

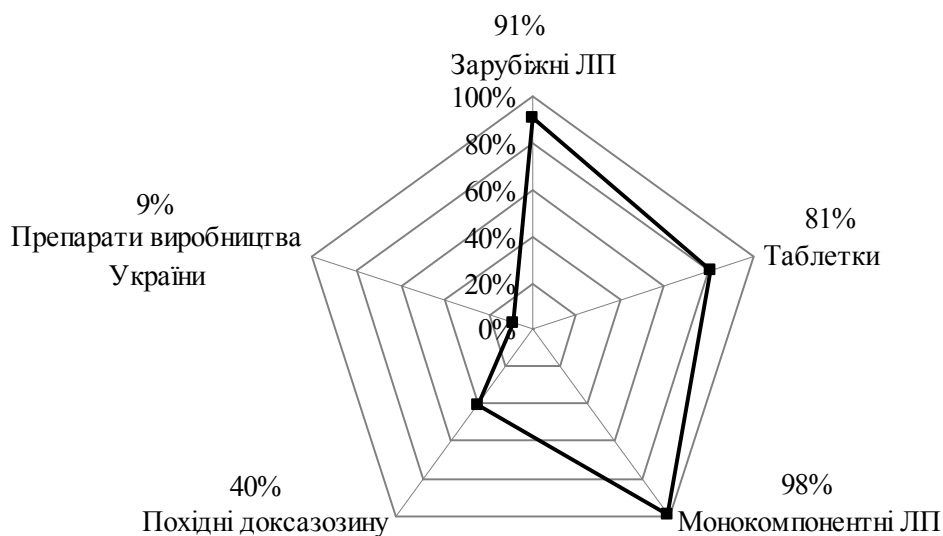


Рис. 3. Макроконтур ринку препаратів групи α_1 – адреноблокаторів для лікування захворювань передміхурової залози

Як видно з рисунка, на фармацевтичному ринку України відсутні лікарські препарати вітчизняного виробництва з α_1 – адреноблокаторами у формі супозиторіїв – найбільш оптимальній лікарській формі для лікування захворювань передміхурової залози. Майже 100 % препаратів є монокомпонентними. Лише 9 % препаратів з α_1 – адреноблокаторами виробляються в Україні. Більшість (40 %) лікарських препаратів містять у своєму складі селективний доксазозину мезилат; лікарські засоби, до складу яких входить уроселективний $\alpha_{1A/D}$ – адреноблокатор тамсулозину гідрохлорид, складають лише 20%.

У ході досліджень асортименту фітопростатопротекторів (рис. 4) проведено аналіз препаратів рослинного походження за формами випуску, за країнами-виробниками, за групами рослин і встановлено, що тільки 10 % препаратів – у формі супозиторіїв; 15 % – препарати виробництва України; 57,5 % препаратів є монокомпонентними; 29 % складають препарати, до складу яких входить екстракт пальми Сабаль.

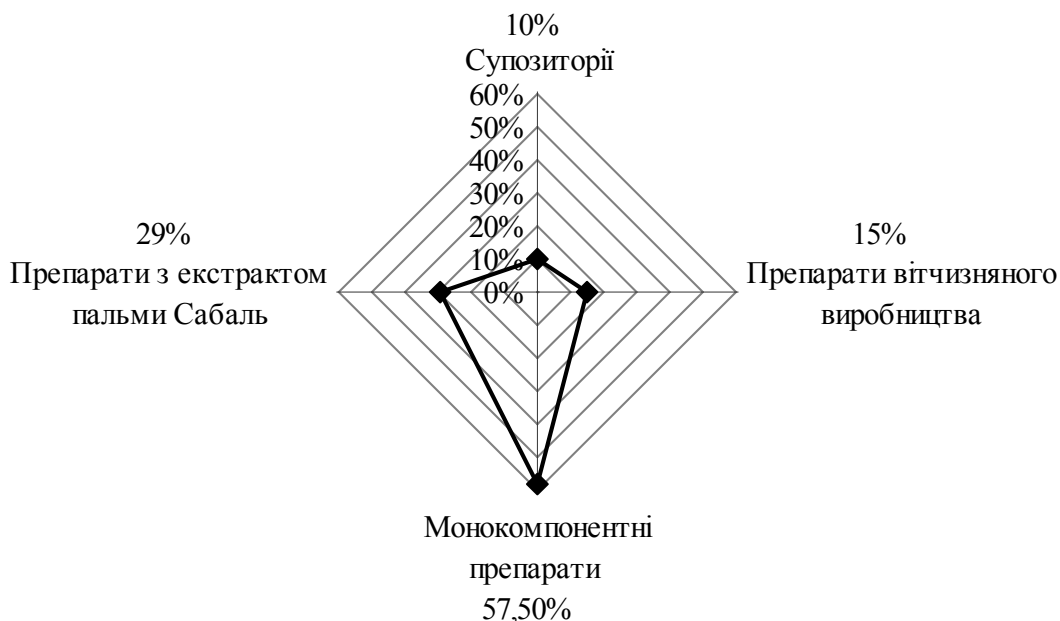


Рис. 4. Макроконтур ринку препаратів – фітопростатопротекторів для лікування захворювань передміхурової залози

Проведений маркетинговий аналіз ринку препаратів – простатопротекторів підтвердив доцільність розроблення та впровадження в асортимент виробничого підприємства України лікарських препаратів з α_1 – адреноблокаторами і екстрактами лікарських рослин у формі супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози.

4. Розроблення складу та технології супозиторіїв з тамсулозину гідрохлоридом і супозиторіїв з рослинними екстрактами

Створення нових лікарських препаратів у формі супозиторіїв, удосконалення їхнього виробництва неможливе без всебічного дослідження всіх факторів, які впливають на ступінь, повноту вивільнення і всмоктування лікарських субстанцій. З метою підтвердження вибору α_1 -адреноблокатора і обрання основи для супозиторіїв першим етапом роботи стало проведення біофармацевтичних досліджень вивільнення уроселективного $\alpha_{1A/D}$ -адреноблокатора тамсулозину (рис. 5) і селективного α_1 -адреноблокатора доксазозину (рис. 6) з різних супозиторних основ.

На підставі проведених досліджень доведено, що тамсулозин має значно вищі показники вивільнення із супозиторіїв у порівнянні з доксазозином; найбільш повне вивільнення тамсулозину відбувається зі зразків супозиторіїв, що виготовлені на основі твердого жиру: через 8 годин досліду в буферний розчин перейшло близько $33,101 \cdot 10^{-5}$ г діючої речовини.

Використання цієї основи також дозволить уникнути недоліків, притаманних гідрофільним основам – подразнюючої дії на слизову оболонку прямої кишки, високої осмотичної активності, а також можливості виникнення діареї.

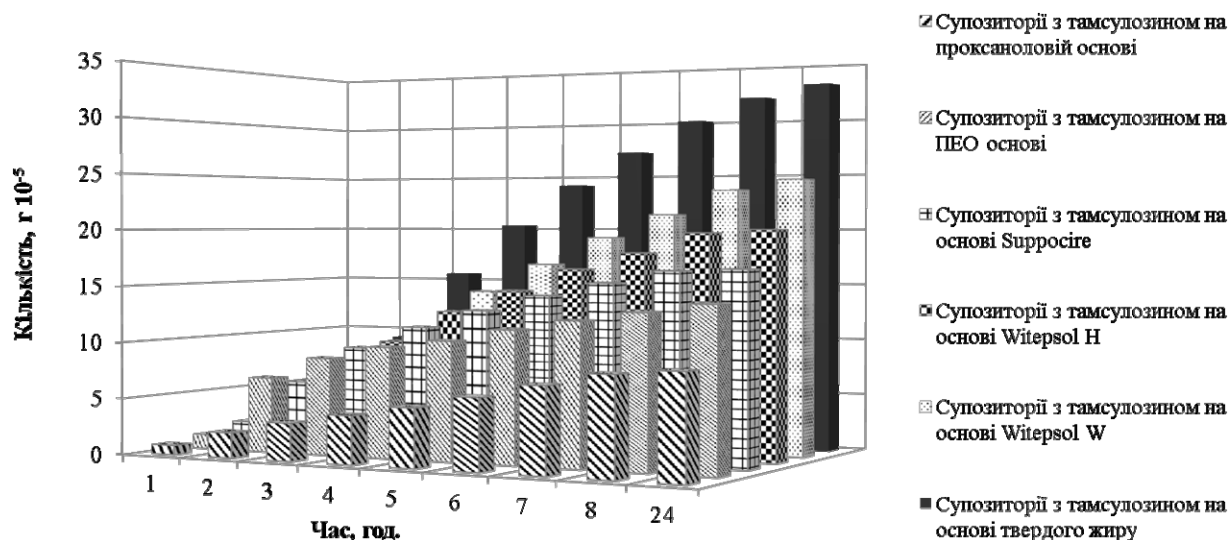


Рисунок 5. Динаміка вивільнення тамсулозину із супозиторних основ

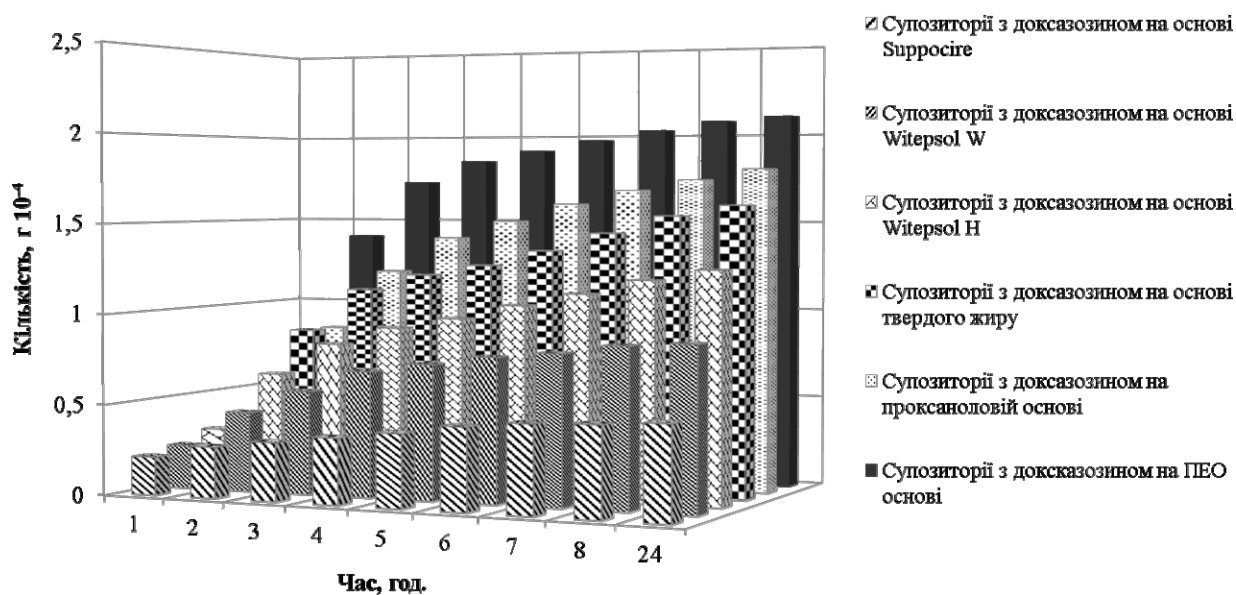


Рисунок 6. Динаміка вивільнення доксазозину із супозиторних основ

Важливою ланкою в розробленні нових лікарських препаратів є визначення фізико-хімічних властивостей субстанцій діючих речовин. Тому були проведені дослідження фізико-хімічних і технологічних характеристик субстанції тамсулозину гідрохлориду з метою визначення їх впливу на повноту вивільнення діючої речовини із супозиторіїв. Результати досліджень розчинності порошку тамсулозину гідрохлориду показали, що порошок практично не розчинний у найбільш поширених розчинниках, що використовуються при створенні лікарських препаратів у формі супозиторіїв: у розплаві твердого жиру, ПЕО-400, олії кукурудзяній, воді очищеній. Підвищення температури розчинника не сприяло покращенню розчинності.

Для прогнозування оптимального шляху введення тамсулозину до складу супозиторіїв був визначений \cos кута змочування діючої речовини при використанні різних розчинників. Як видно з даних таблиці 1, найбільший \cos кута змочування встановлений при використанні розплаву твердого жиру.

Таблиця 1

Косинус кута змочування тамсулозину

Розчинник	Cos кута змочування
Розплав твердого жиру	0,92
ПЕО-400	0,86
Олія кукурудзяна	0,56
Вода очищена	0,24

Належні біофармацевтичні властивості досліджуваних супозиторіїв при незадовільній розчинності можливо забезпечити шляхом визначення необхідного розміру частинок діючої речовини. Для визначення фракційного складу тамсулозину гідрохлориду був використаний мікроскопічний метод аналізу.

За результатами проведених досліджень (рис.7) доведено, що субстанція тамсулозину гідрохлориду має полідисперсний склад, порошок здатний до агломерації; розмір частинок коливається від 10 до 150 мкм, що дозволяє віднести його до дрібнодисперсних порошків; основну фракцію складають частинки до 40 мкм – 78 %.

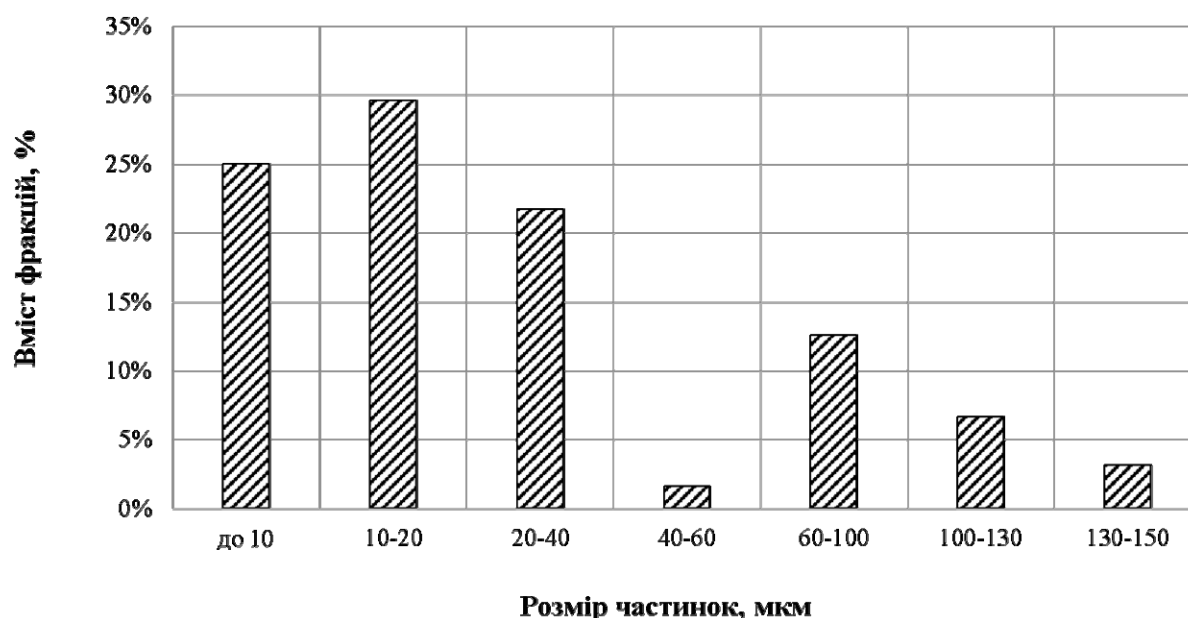


Рис. 7. Фракційний склад субстанції тамсулозину гідрохлориду

Аналіз зображення при збільшенні 100 (рис. 8) дозволив стверджувати, що частинки належать до кристалічної моноклінічної системи, мають прямокутну форму з гладкою поверхнею, фактор форми наближається до одиниці.

Результати проведених мікроскопічних досліджень дозволили прогнозувати задовільний розподіл порошку тамсулозину гідрохлориду у твердому жирі, враховуючи його добру змочуваність.

З метою вибору оптимального розміру частинок тамсулозину для більш повного його вивільнення зі зразків супозиторіїв були досліджені дві фракції:

- 1) до 40 мкм (зразок № 1);
- 2) від 40 до 150 мкм (зразок № 2).



Рис. 8. Частинки тамсулозину гідрохлориду

Кінетику вивільнення тамсулозину гідрохлориду з дослідних зразків супозиторіїв наведено на рис. 9. Як видно з рисунка, тамсулозин з розміром частинок до 40 мкм має значно вищі показники вивільнення з супозиторіїв у порівнянні з фракцією порошку від 40 до 150 мкм.

Важливим питанням при розробленні нових лікарських препаратів є вивчення фармакокінетики (абсорбції, біорозподілення, метаболізму) лікарської субстанції в організмі людини. Одним з найбільш перспективних методів дослідження є метод мічених атомів.

З метою дослідження фармакокінетики діючої речовини і підтвердження доцільності використання тамсулозину у формі супозиторіїв було проведено вивчення вивільнення тамсулозину гідрохлориду в кров і передміхурову залозу при пероральному і ректальному введенні методом радіоактивних індикаторів.

Динаміка накопичення тамсулозину гідрохлориду в крові і в передміхуровій залозі при пероральному і ректальному введенні наведені на рис. 10 і 11.

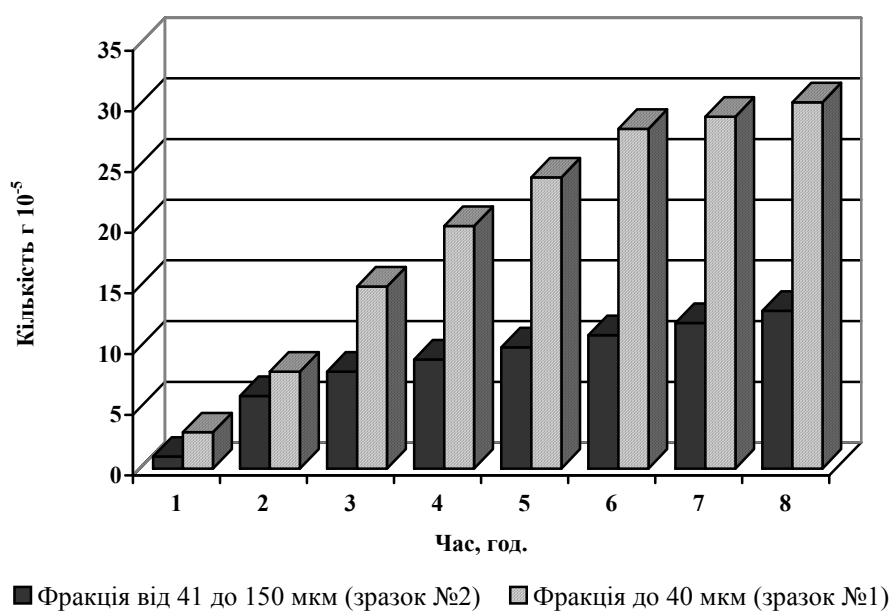


Рис. 9. Кінетика вивільнення тамсулозину гідрохлориду в залежності від фракційного складу субстанції

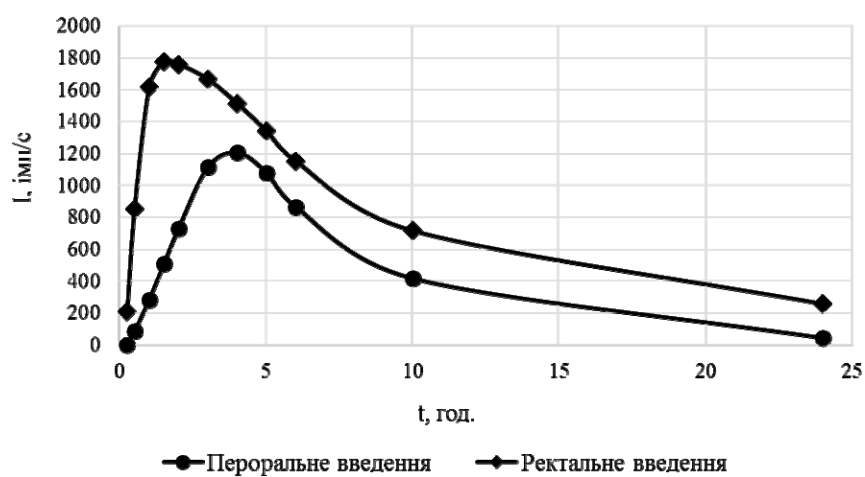


Рис. 10. Динаміка накопичення тамсулозину гідрохлориду в крові щурів

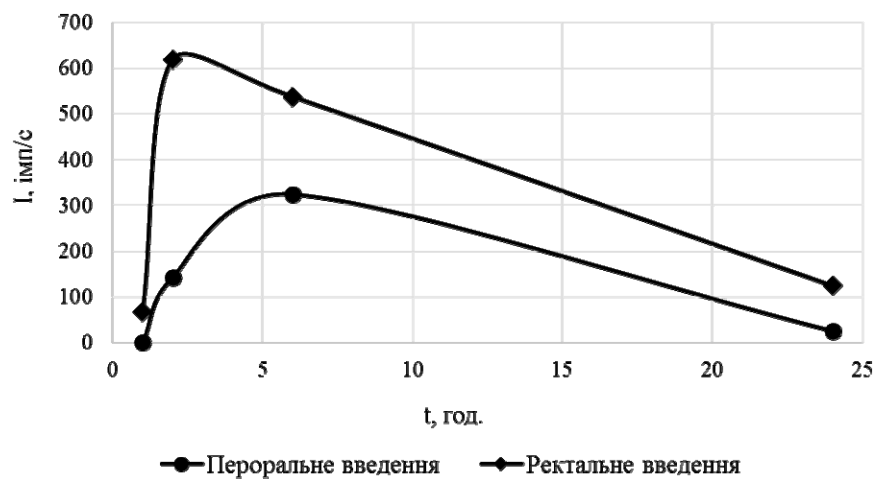


Рис. 11. Динаміка накопичення тамсулозину гідрохлориду в передміхуровій залозі щурів

Як видно з рисунків, при ректальному введенні вивільнення активної субстанції в кров і передміхурову залозу проходить більш повно та інтенсивно в порівнянні з пероральним шляхом введення. Таким чином, результати експерименту є доказом того, що препарат значно швидше досягає передміхурової залози і системи кровообігу та має більш високу біодоступність при ректальному шляху введення.

З метою підвищення біодоступності лікарської форми проведені дослідження з вибору виду і концентрації емульгатора у складі супозиторіїв з тамсулозину гідрохлоридом. Досліджували зразки супозиторіїв з додаванням емульгаторів: Lanette SX, Cremophor RH-40, Sympatens W/230 у кількості 3%. Динаміку вивільнення тамсулозину гідрохлориду з дослідних зразків супозиторіїв, до складу яких уведені емульгатори, наведено на рис. 12.

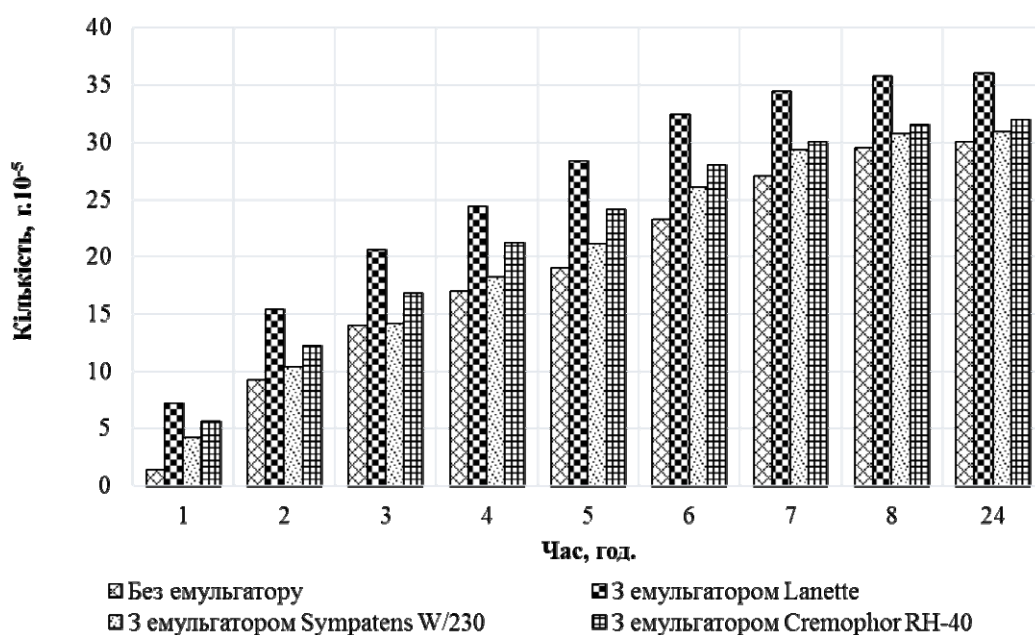


Рис. 12. Динаміка вивільнення тамсулозину гідрохлориду із супозиторіїв залежно від природи емульгатору

Аналіз одержаних результатів дозволяє обрати для подальших досліджень емульгатор Lanette SX (його наявність у складі супозиторіїв у кількості 3 % збільшує вивільнення тамсулозину з $29,532 \cdot 10^{-5}$ до $35,800 \cdot 10^{-5}$ г).

З метою вибору концентрації емульгатора Lanette SX були виготовлені зразки супозиторіїв з додаванням емульгатора: 3 %, 5 %, 7 %, 10 %. Динаміка вивільнення тамсулозину гідрохлориду із супозиторіїв залежно від концентрації емульгатора наведена на рис. 13.

Як видно з рисунка, збільшення концентрації емульгатора Lanette SX з 5% до 7% суттєво не впливає на рівень вивільнення тамсулозину і тому не є доцільним. За результатами проведених досліджень обрано емульгатор Lanette SX у концентрації 5 % (його наявність у складі супозиторіїв збільшує вивільнення тамсулозину з $29,532 \cdot 10^{-5}$ г до $38,710 \cdot 10^{-5}$ г).

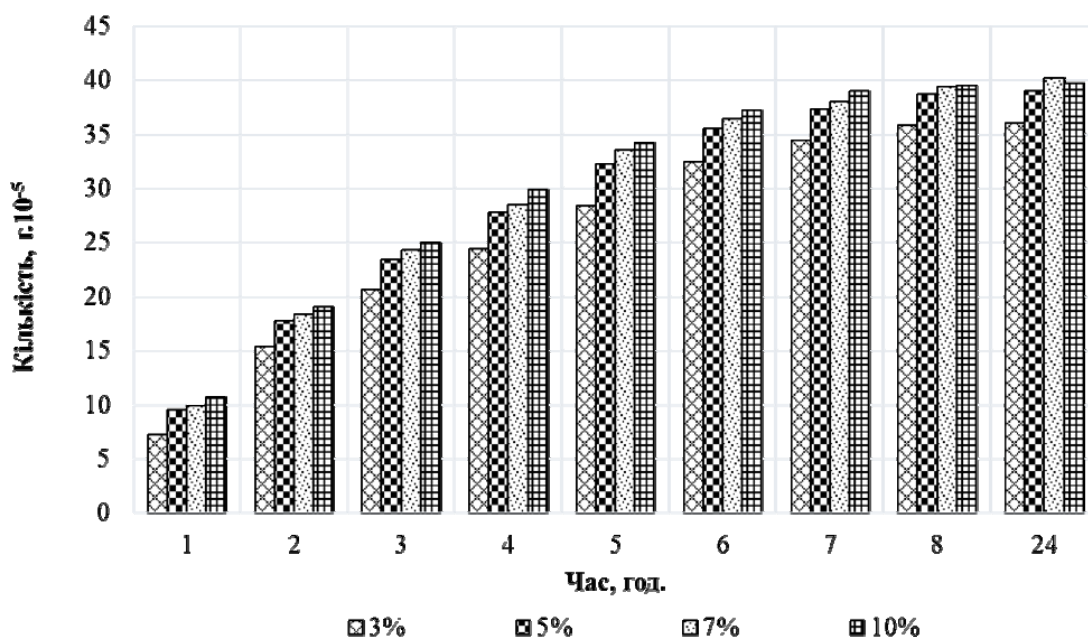


Рис. 13. Динаміка вивільнення тамсулозину гідрохлориду з супозиторіїв залежно від концентрації емульгатора Lanette SX

З метою підтвердження вибору емульгатора Lanette SX проведені дослідження впливу виду і концентрації емульгаторів на фармако-технологічні показники (розпадання й стійкість до руйнування) супозиторіїв з тамсулозином гідрохлоридом.

На рис. 14 наведена діаграма залежності часу розпадання супозиторіїв від виду емульгатора, що входить до їх складу.

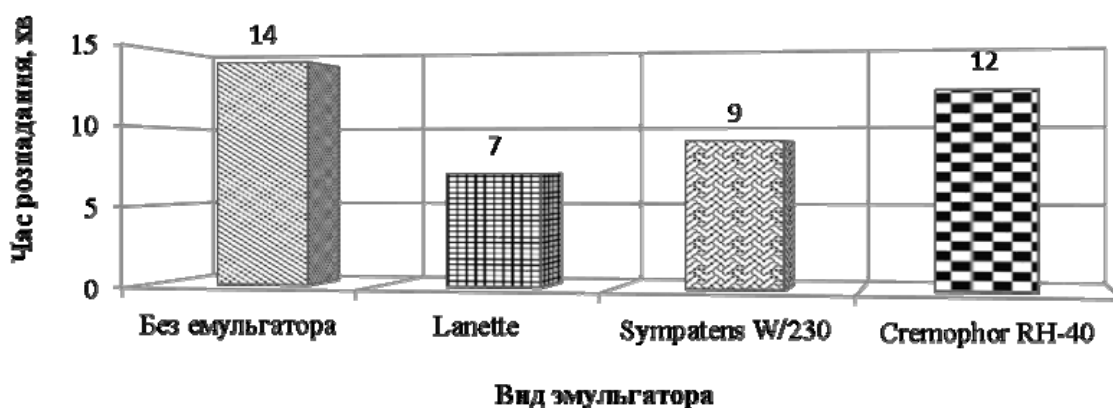


Рис. 14. Залежність часу розпадання супозиторіїв від виду емульгатора

Як видно з рисунка, найкращі показники розпадання мають супозиторії, що містять у своєму складі емульгатор Lanette SX.

На рис. 15 наведено графік залежності часу розпадання супозиторіїв від концентрації емульгатора Lanette SX. Аналізуючи динаміку зміни часу розпадання, найбільш оптимальна концентрація емульгатора Lanette SX складає 5 % (час розпадання супозиторіїв – 7 хвилин).

Важливим показником якості супозиторіїв є їх стійкість до руйнування. На рис. 16 наведена діаграма впливу виду емульгатора на стійкість супозиторіїв. Як видно з рисунка, найбільш стійкими є супозиторії, до складу яких входить емульгатор Lanette SX (їх стійкість до руйнування складає 3,00 кг). Супозиторії, що містять у своєму складі інші емульгатори, показали набагато нижчий рівень стійкості.

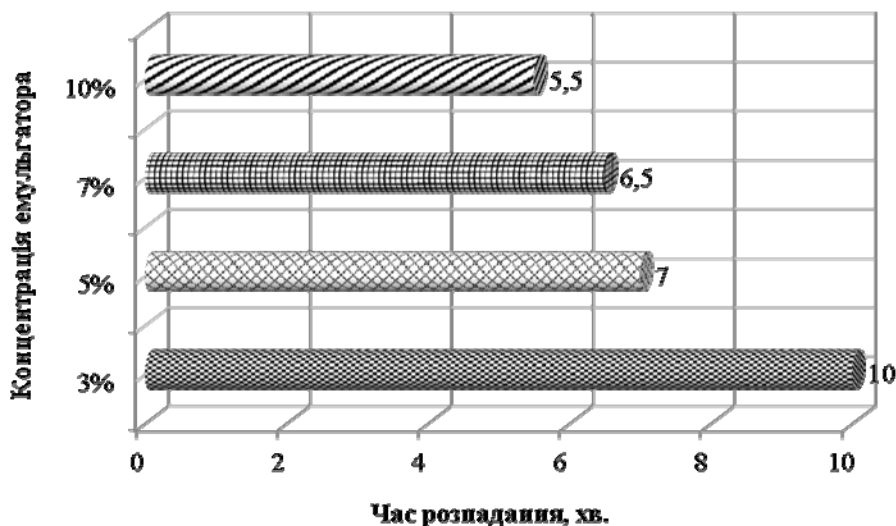


Рис. 15. Залежність часу розпадання супозиторіїв від концентрації емульгатора Lanette SX



Рис. 16. Діаграма впливу виду емульгатора на стійкість супозиторіїв до руйнування

На рис. 17 наведена діаграма впливу концентрації емульгатора Lanette SX на стійкість супозиторіїв до руйнування. Аналізуючи динаміку зміни результатів, можна зробити висновок, що найбільш оптимальною є концентрація емульгатора Lanette SX 5 %. Подальше збільшення концентрації суттєво не впливає на підвищення стійкості супозиторіїв.

Проведеними вище дослідженнями експериментально обґрунтовано склад фармацевтичної композиції під назвою «Тамсулопрост» у формі супозиторіїв масою 1,6 г з таким вмістом компонентів (г на 1 супозиторій):

тамсулозину гідрохлорид	0,0004
емульгатор Lanette SX	0,08
твердий жир	до маси супозиторію 1,6

З метою дослідження розподілу частинок порошку тамсулозину в супозиторіях проведено аналіз впливу розміру частинок діючої речовини і температури супозиторної маси при виливанні супозиторіїв на седиментацію порошку лікарської речовини.

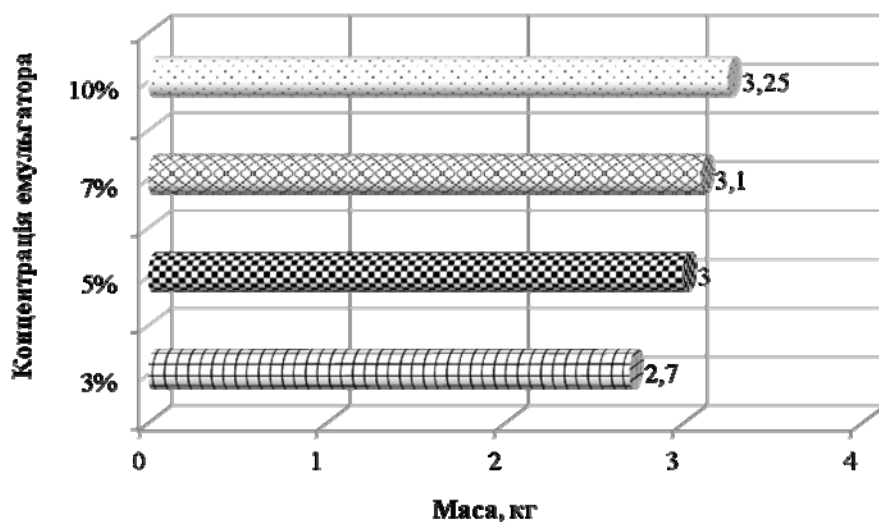


Рис. 17. Діаграма впливу концентрації емульгатора Lanette SX на стійкість супозиторіїв до руйнування

Досліджували супозиторії з розміром частинок тамсулозину гідрохлориду двох фракцій:

- 1) до 40 мкм; 2) 41-150 мкм.

Супозиторну масу виливали у форми при температурах 34 °С, 36 °С, 38 °С, 40 °С. Після охолодження робили поздовжній розріз супозиторіїв. Загальну довжину супозиторію ділили на 4 рівні частини. За допомогою методу мікроскопії рахували частинки на певній ділянці. За результатами досліджень розроблено методологічний підхід щодо визначення режиму виробництва супозиторіїв і отримано залежність розподілу частинок (кількості) тамсулозину гідрохлориду по довжині супозиторію від температури супозиторної маси і розміру частинок:

$$y = (2,1 \cdot t - 62,2) \cdot x + (-1,72 \cdot t + 57,95)$$

Отримані функціональні залежності коефіцієнтів лінійної апроксимації дозволять визначати режим виробництва при розробленні нових складів супозиторіїв, до складу яких речовини вводяться за типом суспензії.

З метою обґрунтування технології виробництва супозиторіїв з тамсулозину гідрохлоридом були проведені реологічні дослідження в'язкості супозиторної маси і визначення оптимального температурного режиму технологічного процесу, а також термогравіметричний аналіз діючої речовини і супозиторіїв.

Як видно з рисунка 18, температура плавлення твердого жиру складає 34 °С (значення в'язкості 90 мПа·с). При підвищенні температури до 38 °С

показники в'язкості зменшуються до значення 60 мПа·с і при подальшому нагріванні мають незначні зміни. Враховуючи той факт, що доза тамсулозину гідрохлориду на один супозиторій складає 0,4 мг, введення такої кількості діючої речовини не впливає на реологічні властивості супозиторної маси.

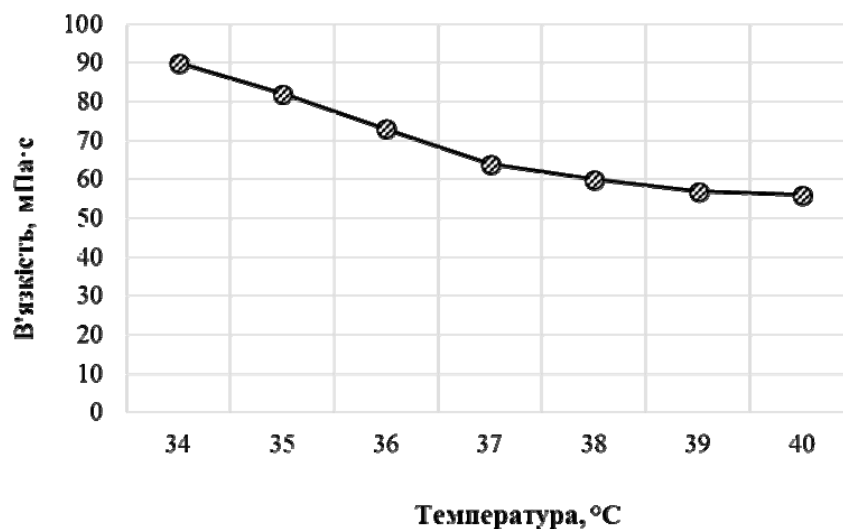


Рис. 18. Залежність структурної в'язкості супозиторної основи від температури

На рис. 19 і 20 наведені дериватограми тамсулозину гідрохлориду і супозиторіїв. Як видно з рисунків, активна субстанція як у чистому вигляді, так і в складі супозиторіїв є термостабільною до температури 270 °C.

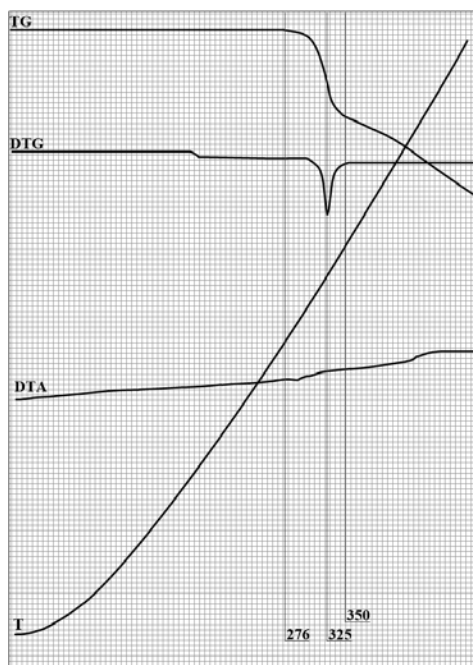


Рис. 19. Дериватограма тамсулозину гідрохлориду

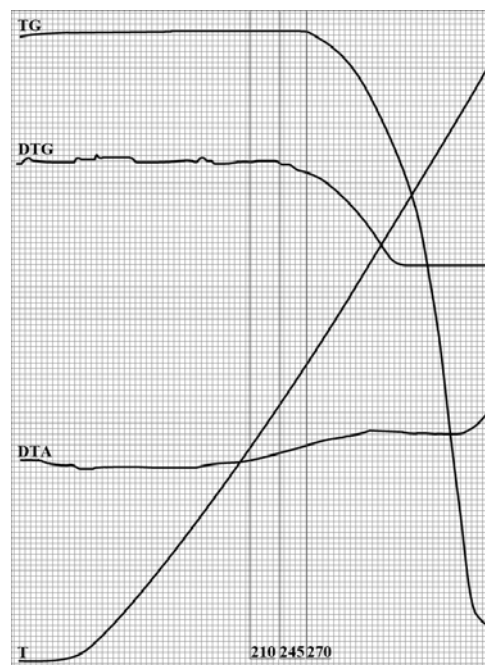


Рис. 20. Дериватограма супозиторіїв з тамсулозином гідрохлоридом

На підставі результатів фізико-хімічних, біофармацевтичних і фармако-технологічних досліджень розроблено технологію виробництва супозиторіїв «Тамсулопрост» і складено технологічну схему виробництва (рис. 21).

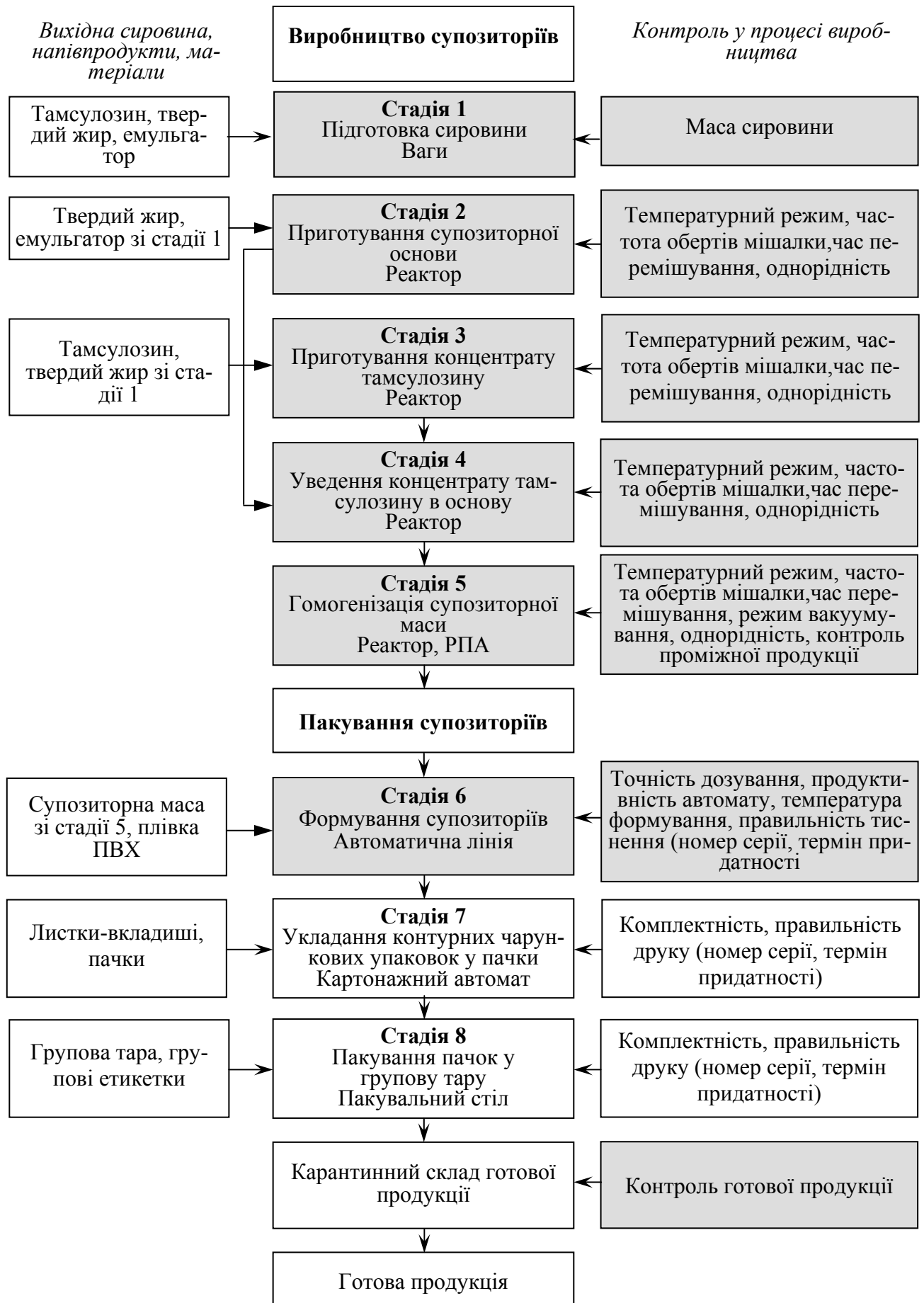


Рис. 21. Технологічна схема виробництва супозиторіїв «Тамсулопрост»

Фармакологічна ефективність лікарських препаратів рослинного походження є результатом впливу і взаємодії великої кількості хімічних сполук, які входять до лікарської форми з рослин. Лікувальні ефекти є вектором системного впливу на організм як окремих біологічно активних речовин фітопрепарату, так і їх сукупності. З метою підтвердження наявності необхідних сполук, що визначають простатопротекторні властивості обраних об'єктів дослідження в ході створення препарату для лікування гіперплазії передміхурової залози і простатитів, а також визначення концентрацій токсичних елементів, проведено дослідження якісного складу та кількісного вмісту макро- і мікроелементів у рослинних екстрактах плодів пальми Сабаль, кореня кропиви і насіння гарбуза. Результати досліджень наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Мікроелементний склад рослинних екстрактів

№ з/п	Назва елемента	Вміст елемента (мкг/100 г)		
		сухий екстракт кореня кропиви	сухий екстракт пальми Сабаль	сухий екстракт насіння гарбуза
1	2	3	4	5
1	Fe	9,1	3,8	6,2
2	Si	365	4620	5000
3	P	9,1	690	1420
4	Al	9,1	3,8	4,2
5	Mn	0,45	<0,02	0,20
6	Mg	275	1,9	4,2
7	Pb	<0,03	<0,03	<0,03
8	Ni	0,045	<0,03	<0,03
9	Mo	0,045	<0,02	2,1
10	Ca	640	2695	3335
11	Cu	0,18	<0,01	0,20
12	Zn	0,09	0,38	4,2
13	Na	545	38	83
14	K	2730	<1	<1
15	Sr	0,4	3,8	4,2
16	Co	<0,03	<0,03	<0,03
17	Cd	<0,01	<0,01	<0,01
18	As	<0,01	<0,01	<0,01
19	Hg	<0,01	<0,01	<0,01

За результатами проведених досліджень встановлено макро– і мікроелементний склад сухих рослинних екстрактів плодів пальми Сабаль, кореня кропиви і насіння гарбуза. В ході досліджень виявлено, що значний вміст у сировині складають елементи Si, P, Ca, Mg, Zn, які безпосередньо впливають на стан статевої сфери чоловіків.

З метою вибору раціонального складу та технології виробництва супозиторіїв з фітоекстрактами були досліджені фізико-хімічні властивості порошків рослинних екстрактів плодів пальми Сабаль, кореня кропиви та насіння гарбуза – розчинність та дисперсний склад. Результати проведених досліджень розчинності порошків показали, що порошки нерозчинні в більшості поширених розчинників, які використовуються при створенні ліків у формі супозиторіїв.

Дослідження фракційного складу (методом ситового аналізу) (рис. 22) дозволяє зробити висновок, що основну фракцію складають агломерати частинок розміром 0,2 мм – 56 %. Ці результати можна пояснити здатністю частинок до агломерації під дією механічних та електростатичних сил, що може погіршувати їх рівномірний розподіл і мати негативний вплив на однорідність дозування та ступінь седиментації.



Рис. 22. Фракційний склад порошків рослинних екстрактів

Результати мікроскопічних досліджень форми і розміру частинок екстрактів показали, що їх розмір коливається від 0,1 до 1,4 мкм, порошки фітоекстрактів мають полідисперсний склад.

Беручи до уваги дані літературних джерел стосовно дозування екстрактів і той факт, що супозиторії зручніше за все застосовувати на ніч 1 раз на добу (для покращення всмоктування діючих речовин і пролонгації терапевтичного ефекту), обрані рослинні екстракти вводили у кількості 0,25 г кожного на один супозиторій.

З метою вибору основи для складу супозиторіїв з фітоекстрактами про-

ведені дослідження супозиторіїв на розпадання і стійкість до руйнування; проведені дослідження якісного складу та кількісного вмісту макро– і мікро-елементів у супозиторіях і визначення наявності сполук, що виявляють протатопротекторні властивості. На підставі одержаних результатів обрано основу – твердий жир.

Враховуючи той факт, що рослинні екстракти входять до складу супозиторіїв у кількості, що перевищує 5 %, з метою розрахунку кількості основи проведено встановлення коефіцієнта заміщення експериментальним шляхом, який дорівнює 1,08.

Проведеними вище дослідженнями обґрунтовано склад фармацевтичної композиції під назвою «Фітопрост» у формі супозиторіїв масою 2,8 г з таким вмістом компонентів (г на 1 супозиторій):

плодів пальми Сабаль сухий екстракт	0,25
кореня кропиви сухий екстракт	0,25
насіння гарбуза сухий екстракт	0,25
твердий жир	до маси супозиторію 2,8

Проведені дослідження розподілу частинок порошків рослинних екстрактів по довжині супозиторіїв і проаналізовано вплив розміру частинок діючих речовин і температури супозиторної маси при виливанні супозиторіїв у форми на седиментацію порошків екстрактів. Одержані функціональні залежності коефіцієнтів лінійної апроксимації можуть використовуватись для прогнозування розподілу частинок порошків діючих речовин у супозиторіях при розливі супозиторної маси у форми.

З метою визначення оптимального температурного режиму технологічного процесу виробництва супозиторіїв «Фітопрост» проведені дослідження реологічних характеристик супозиторної маси (рис. 23). Доведено, що температура супозиторної маси 35 °С є оптимальною для збереження консистентних властивостей в процесі розливу супозиторіїв.

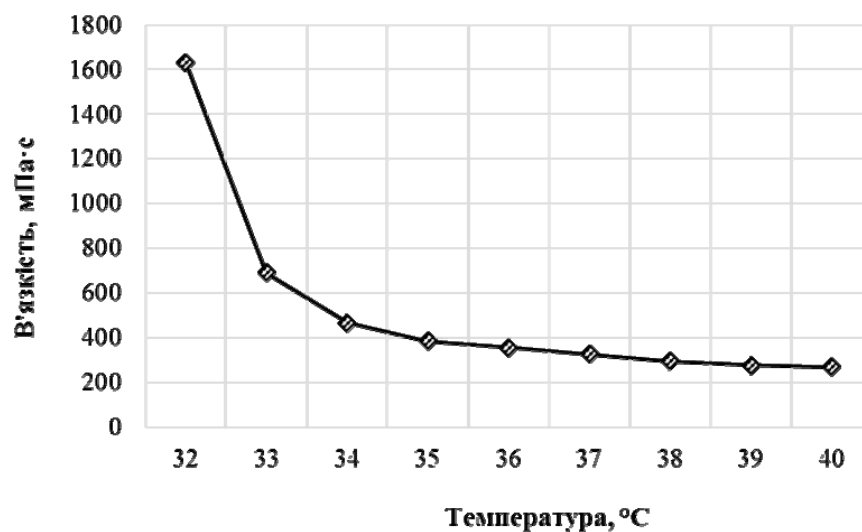


Рис. 23 Залежність структурної в'язкості супозиторної маси від температури

З метою визначення режиму виробництва супозиторіїв «Фітопрост» проведені термогравіметричні дослідження діючих компонентів (сухих рослинних екстрактів насіння гарбуза, кореня кропиви, плодів пальми Сабаль) та готових супозиторіїв (рис. 24-27).

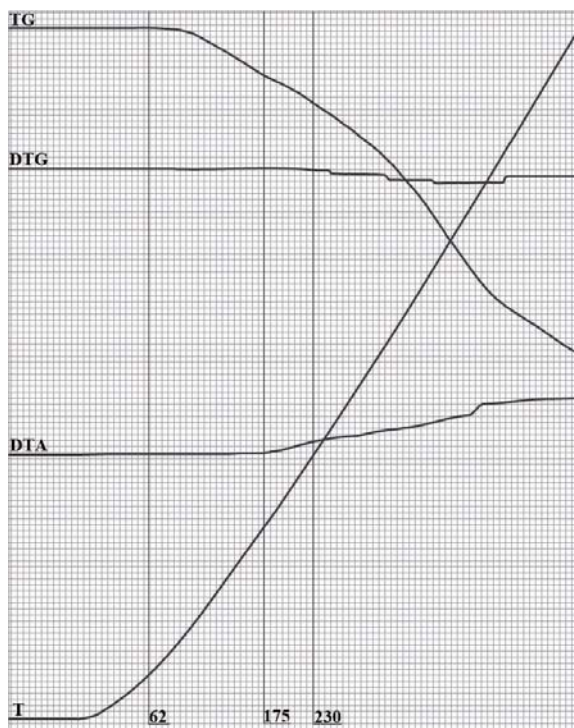


Рис. 24. Дериватограма сухого екстракту насіння гарбуза

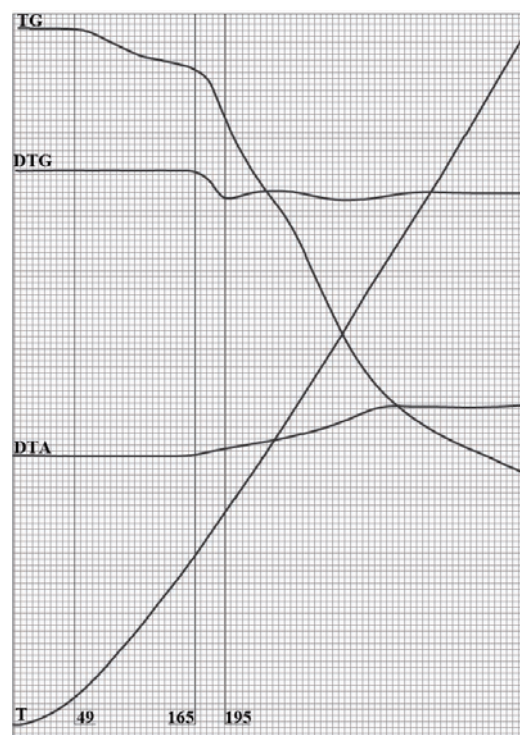


Рис. 25. Дериватограма сухого екстракту кореня кропиви

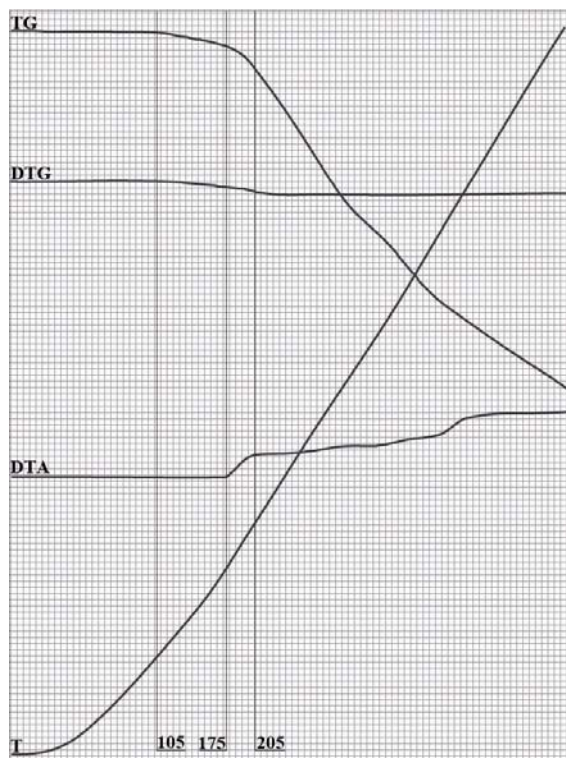


Рис. 26. Дериватограма сухого екстракту плодів пальми Сабаль

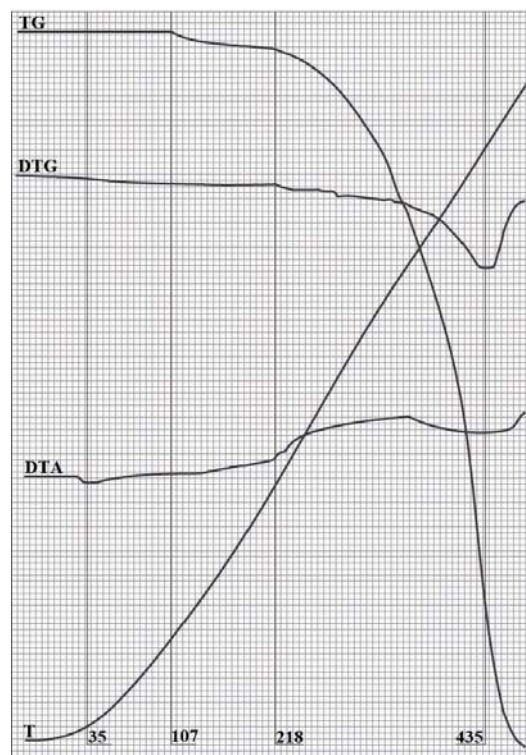


Рис. 27. Дериватограма супозиторіїв з рослинними екстрактами

Як видно з наведених рисунків, термічні ефекти діючих речовин та розроблених супозиторіїв мають подібний характер, що є непрямим свідченням відсутності хімічної взаємодії між компонентами у складі препарату.

Проведені термогравіметричні дослідження дають можливість стверджувати, що сухі екстракти кореня кропиви і насіння гарбуза є термолабільними речовинами і температура їх введення до складу основи не повинна перевищувати 49 °С і 62 °С відповідно. Сухий екстракт плодів пальми Сабаль є більш термостабільною речовиною.

Одержані результати термогравіметричних досліджень та попередні результати дослідження структурно-механічних властивостей супозиторної маси і розподілу частинок рослинних екстрактів у супозиторіях дозволяють обрати оптимальний температурний режим виробництва супозиторіїв – 35 °С. Саме при цій температурі супозиторна маса має достатню текучість, здатну забезпечити однорідність дозування та рівномірний розподіл діючих речовин у препараті.

На підставі результатів фізико-хімічних, реологічних і фармако-технологічних досліджень розроблено технологію виробництва супозиторіїв «Фітопрост» і складено технологічну схему виробництва (рис. 28).

5. Розроблення методик контролю якості супозиторіїв

Для забезпечення якості лікарських препаратів необхідна розробка аналітичних підходів, що гарантують всебічний контроль на відповідність існуючим вимогам. Контроль якості лікарських субстанцій можливий лише з використанням аналітичних методів, які мають високу селективність та чутливість по відношенню до речовин, що визначаються.

Запропоновано методику ідентифікації та кількісного визначення діючої речовини тамсулозину гідрохлориду в супозиторіях «Тамсулопрост». Дослідження проводили на базі Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ під керівництвом к.ф.н. Губарь С.М.

Доведено недоцільність використання методу спектрофотометрії в УФ-області для контролю вмісту тамсулозину гідрохлориду в супозиторіях унаслідок перекривання двох аналітичних довжин хвиль тамсулозину максимум емульгатора і обґрунтовано доцільність використання методу ВЕРХ для кількісного визначення тамсулозину гідрохлориду в досліджуваних супозиторіях (відбувалося розділення компонентів плацебо та тамсулозину, останній елюювався з часом утримування близько 1,5 хв. (коефіцієнт утримування близько 2,0). На хроматограмі розчину плацебо, бланк-розчину відсутні піки, що збігаються за часом утримування з піком тамсулозину на хроматограмі розчину стандартного зразка. Хроматограми розчинів наведені на рис. 29-32.

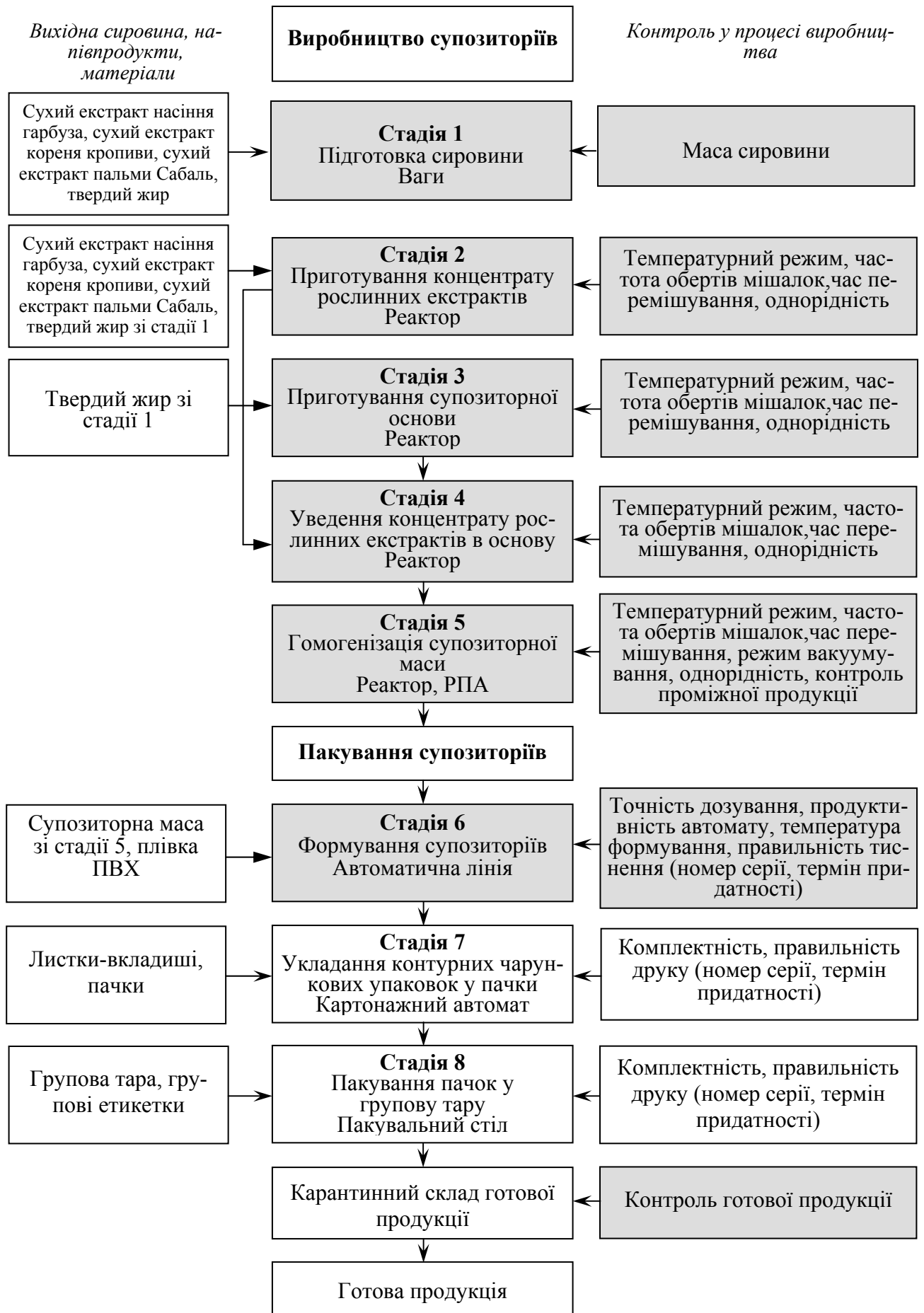


Рис. 28. Технологічна схема виробництва супозиторіїв «Фітопрост»

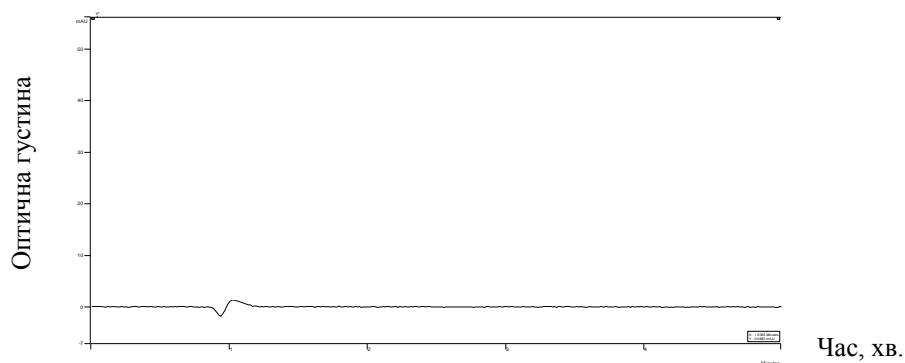


Рис. 29. Хроматограма розчинника (бланк-хроматограма)

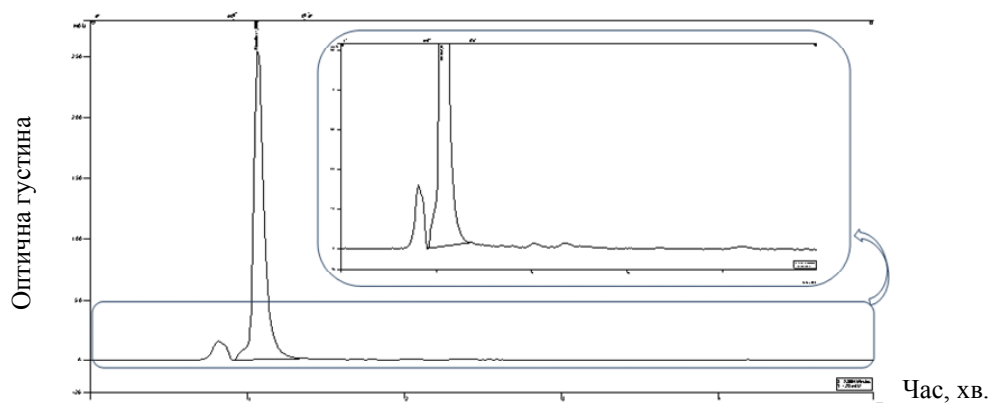


Рис. 30. Хроматограма розчину плацебо

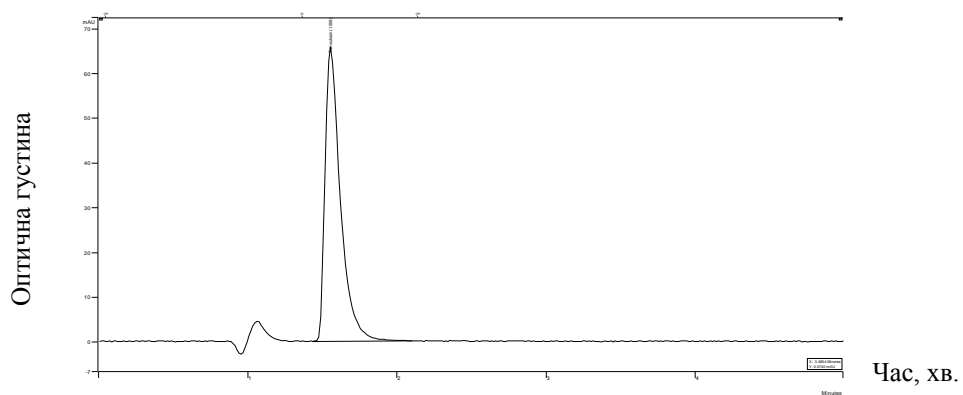


Рис. 31. Хроматограма розчину стандартного зразка тамсулозину

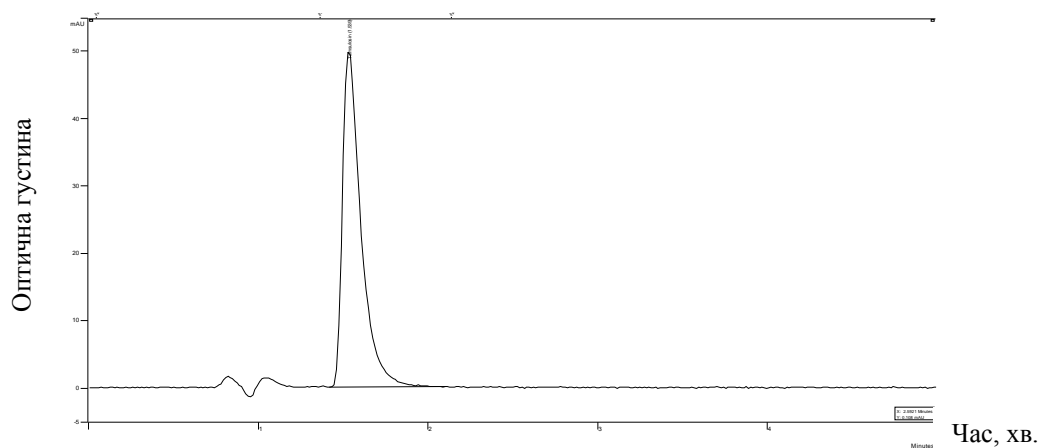


Рис. 32. Хроматограма випробуваного розчину

Вміст тамсулозину гідрохлориду (X) в 1 супозиторії у мг обчислювали за формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 2 \cdot 25 \cdot P \cdot a \cdot 1000}{S_0 \cdot m_1 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P \cdot a}{S_0 \cdot m_1 \cdot 10}$$

де: S_1 – середнє значення площ піків тамсулозину, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піків тамсулозину, обчислене з хроматограм сумарного розчину порівняння;

m_0 – маса наважки ФСЗ тамсулозину гідрохлориду в г, що використана для приготування сумарного розчину порівняння;

m_1 – маса наважки препарату в г;

a – середня маса супозиторію в г;

P – вміст тамсулозину гідрохлориду у ФСЗ тамсулозину гідрохлориду, %.

Вміст $C_{20}H_{28}N_2O_5S \cdot HCl$ (тамсулозину гідрохлориду) в 1 супозиторії має бути від 0,36 мг до 0,44 мг.

Проведено валідацію методики кількісного визначення діючої речовини тамсулозину гідрохлориду методом ВЕРХ у розроблених супозиторіях. Визначені специфічність, лінійність, правильність, внутрішньолабораторна прецизійність. Усі контрольовані валідаційні характеристики відповідають критеріям прийнятності й можуть бути використані для контролю супозиторіїв «Тамсулопрост».

Запропоновано методику ідентифікації та кількісного визначення стеринів у супозиторіях «Фітопрост» з попередньою пробопідготовкою одержання неомилюваних речовин для подальшого газохроматографічного визначення вмісту стеринів.

Ідентифікацію піків стеринів методом газової хроматографії проводять за часами утримування стеринів відносно β -ситостерину, час утримування якого приймається за одиницю. За таких умов було виявлено такі піки стеринів із відносними часами утримування:

0,84 (кампестерин),

0,88 (стигмастерин),

0,93 (Δ^7 -кампестерин),

0,95 ($\Delta^5,23$ -стигмастерин), 1,0 (β -ситостерин) (рис. 33).

Встановлено склад стеринової фракції неомилюваного залишку і визначено кількісний вміст суми стеринів в одному супозиторії «Фітопрост» у перерахунку на β -ситостерин – від 1,7 до 1,9 мг.

Досліджено стабільність супозиторіїв «Тамсулопрост» і «Фітопрост» у процесі зберігання. Експериментально доведено, що супозиторії є стабільними при зберіганні в сухому, захищеному від світла, прохолодному місці протягом 2-х років при температурі 8,0-15,0 °C. За таких умов опрацьовано такі показники якості: зовнішній вигляд, середня маса, рН, час розпадання, однорідність, температура плавлення, кількісний вміст діючих речовин в одному супозиторії, мікробіологічна чистота.

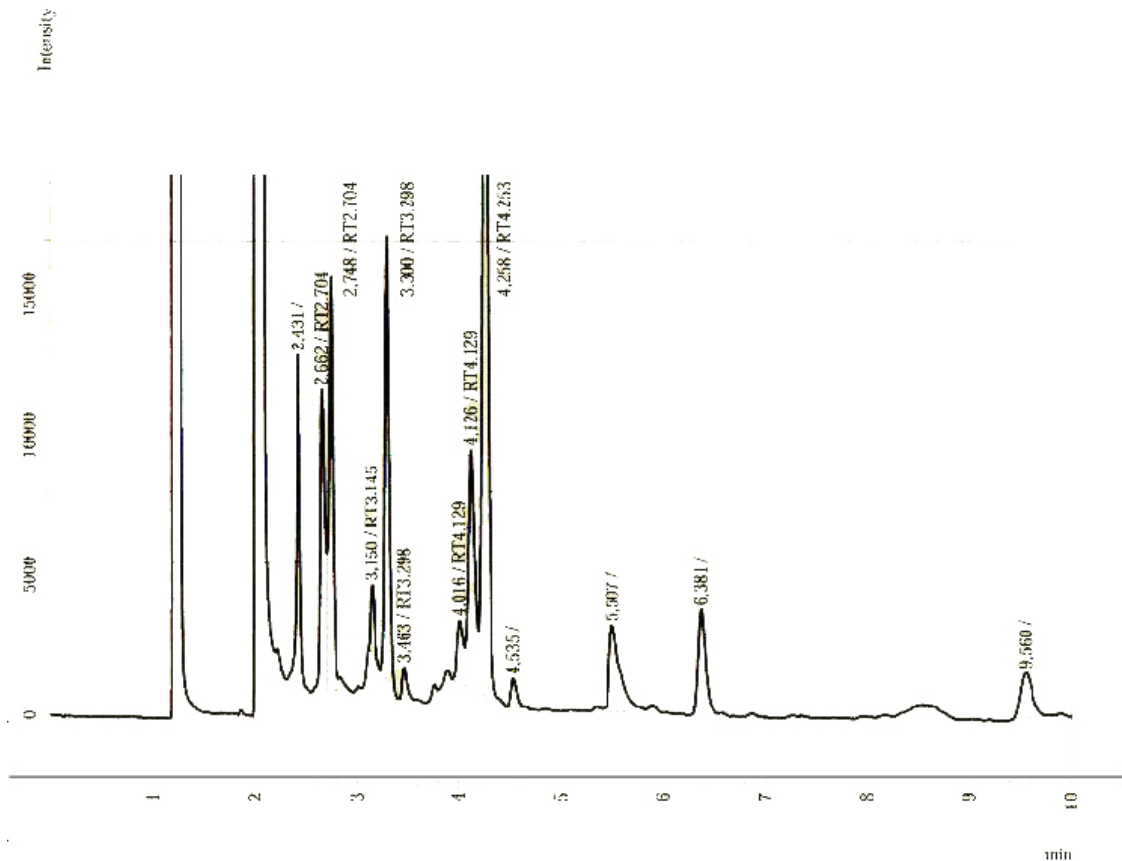


Рис 33. Порядок виходу стеринів у стериновій фракції неомілюваного залишку

6. Біологічні та фармакоекономічні властивості супозиторіїв

Фармакологічні дослідження препаратів проводили під керівництвом проф. Зайченко Г.В. Специфічну активність супозиторіїв «Тамсулопрост» досліджували на моделі доброякісної гіперплазії передміхурової залози у щурів. Результати досліджень свідчать, що супозиторії з тамсулозином як на жировій, так і на ПЕО основі виявляють виражену простатопротекторну дію, що проявляється, переважно, зниженням тонуусу гладком'язового шару сечовипускального каналу (уретри) тварин і зменшенням залишкового об'єму урини у сечовому міхурі. За лікувальною дією супозиторії «Тамсулопрост» не поступаються препарату порівняння капсулам з тамсулозином.

Проведені фармакологічні дослідження супозиторіїв «Фітопрост» на моделі скипидарного простатиту, за результатами яких встановлено, що ректальне введення у лікувальному режимі досліджуваних супозиторіїв на ліпофільній та гідрофільній основах супроводжується пригніченням запального процесу (зменшенням лейкоцитозу, показника ШОЕ, вмісту С-реактивного білка), гальмуванням мембранодеструкції клітин простати та надмірного ПОЛ, відновленням антиоксидантного захисту, підвищенням кількості та функціональної активності сперматозоїдів. Супозиторії на ліпофільній основі за окремими показниками дещо перевищують фармакологічну активність лікарської форми, що виготовлена на гідрофільній основі.

Проведені фармакологічні дослідження супозиторіїв «Фітопрост» на моделі кріотравматичного простатиту у щурів свідчать, що супозиторії зменшують системний запальний процес, підвищують активність антиоксидантної системи та покращують функціональний стан сперматозоїдів у щурів; супозиторії на поліетиленоксидній основі дещо поступаються таким, що виготовлені на основі твердого жиру за впливом на клінічні показники крові, вмістом С-реактивного білка та показниками рухливості сперматозоїдів.

За результатами досліджень гострої токсичності супозиторіїв «Тамсулопрост» і «Фітопрост» доведена відсутність токсичної дії препаратів при ректальному ($LD_{50} > 3000$ мг/кг) та внутрішньошлунковому ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) шляхах введення. Згідно з класифікацією речовин за токсичністю супозиторії «Тамсулопрост» і «Фітопрост» належать до V класу токсичності речовин – практично нетоксичні речовини при внутрішньошлунковому шляху введення та до VI класу токсичності речовин – відносно нешкідливі речовини при ректальному шляху введення.

Результати дослідження зразків супозиторіїв «Тамсулопрост» і «Фітопрост», які зберігали впродовж 27 місяців при температурі 8-25 °C, за показником «мікробіологічна чистота» свідчать, що для кожного розробленого препарату загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не перевищує 10^3 КУО/г, загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) не перевищує 10^2 КУО/г, що відповідає вимогам ДФУ. Експериментально встановлено відсутність у супозиторіях «Тамсулопрост» і «Фітопрост» бактерій *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Escherichia coli*.

З метою визначення доступності для споживачів розроблених супозиторіїв «Тамсулопрост» і «Фітопрост» на підставі результатів маркетингових досліджень (вивчення асортименту лікарських препаратів для лікування захворювань передміхурової залози на фармацевтичному ринку України в I півріччі 2014 року) проведена фармакоекономічна оцінка препаратів-простатопротекторів. Установлено, що розроблені супозиторії мають середні показники адекватності платоспроможності (3,6 % і 5,3 % відповідно) у порівнянні з лікарськими препаратами, представленими на ринку України, для більшості з яких цей показник складає понад 12 %.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та експериментальне підтвердження науково-методологічного підходу до створення нових лікарських препаратів у формі ректальних супозиторіїв з α_1 -адреноблокатором і рослинними екстрактами для лікування захворювань передміхурової залози.

1. Проаналізовано та узагальнено дані наукових інформаційних джерел щодо етіології, патогенезу і сучасних аспектів лікування захворювань передміхурової залози та доведено необхідність створення нових лікарських препаратів з метою розширення асортименту простатопротекторів вітчизняного виробництва.

2. Розроблено методологічні підходи щодо створення препаратів простатопротекторної дії з α_1 -адреноблокатором і фітоекстрактами на підставі патогенетичних, фармакоекономічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармако-технологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень. Найбільш перспективною лікарською формою для створення нових фармацевтичних препаратів визначено ректальні супозиторії.

3. Проведено маркетинговий аналіз асортименту простатопротекторів на фармацевтичному ринку України, за результатами якого встановлена відсутність препаратів з α_1 – адреноблокаторами у формі супозиторіїв; 9 % препаратів виробляються в Україні; лікарські засоби, до складу яких входить уроселективний $\alpha_{1A/D}$ – адреноблокатор тамсулозину гідрохлорид, складають лише 20 %. У ході досліджень асортименту фітопростатопротекторів встановлено, що препарати у формі супозиторіїв складають тільки 10 % від загальної кількості; 15 % – препарати виробництва України, 57,5 % – монокомпонентні, 29 % – препарати, що містять у складі екстракт пальми Сабаль.

4. Результатами досліджень з вивільнення тамсулозину гідрохлориду в кров і передміхурову залозу при пероральному і ректальному введенні методом радіоактивних індикаторів підтверджено вибір лікарської форми – супозиторії для складу лікарського препарату з α_1 – адреноблокатором. На підставі комплексу фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармако-технологічних і фармакологічних досліджень обґрунтовано склад супозиторіїв з тамсулозином гідрохлоридом, обрано супозиторну основу (твердий жир) та допоміжні речовини (емульгатор Lanette SX у кількості 5 %). Новизну досліджень захищено патентом України на корисну модель № 78457.

5. На підставі експериментальних досліджень розроблено склад супозиторіїв з рослинними екстрактами плодів пальми Сабаль, кореня кропиви та насіння гарбуза. Обґрунтовано дози фітоекстрактів, обрано супозиторну основу (твердий жир). Новизну досліджень захищено патентом України на винахід № 105257 і патентом України на корисну модель № 78871.

6. Розроблено методологічний підхід щодо визначення режиму виробництва супозиторіїв. Отримані функціональні залежності коефіцієнтів лінійної апроксимації дозволять визначати режим виробництва при розробленні нових складів супозиторіїв, до яких лікарські речовини вводяться за типом суспензії. Розроблено промислову технологію виробництва супозиторіїв «Тамсулопрост» і «Фітопрост». Реологічними дослідженнями встановлено температурний режим процесу виробництва супозиторіїв – 35 °С. Складено технологічну і апаратурну схеми виробництва.

7. Розроблено методику ідентифікації та кількісного визначення тамсулозину гідрохлориду у супозиторіях «Тамсулопрост». Обґрунтовано доцільність використання методу ВЕРХ для кількісного визначення тамсулозину, проведено валідацію методики кількісного визначення діючої речовини у супозиторіях. Запропоновано методику ідентифікації та кількісного визна-

чення стеринів у супозиторіях «Фітопрост» методом газової хроматографії з попередньою пробопідготовкою одержання неомилюваних речовин. Встановлено склад стеринової фракції неомилюваного залишку і визначено кількісний вміст суми стеринів в одному супозиторії в перерахунку на β -ситостерин.

8. Досліджено стабільність супозиторіїв «Тамсулопрост» і «Фітопрост» у процесі зберігання; режим зберігання супозиторіїв – у сухому темному місці при температурі 8,0-15,0 °C протягом 2-х років. Встановлено фармакотехнологічні показники якості: зовнішній вигляд, середня маса, рН, час розпадання, однорідність, температура плавлення, стійкість до руйнування.

9. Проведені фармакологічні дослідження супозиторіїв «Тамсулопрост» на моделі доброякісної гіперплазії передміхурової залози у щурів. Результати досліджень свідчать, що супозиторії з тамсулозином виявляють виражену простатопротекторну дію, що проявляється зниженням тонуусу гладком'язового шару сечовипускального каналу (уретри) тварин і зменшенням залишкового об'єму урини у сечовому міхурі.

10. За результатами досліджень супозиторіїв «Фітопрост» на моделях скипидарного, кріотравматичного простатиту та на моделі сульпіридіндукованої гіперплазії передміхурової залози у щурів доведено, що розроблені супозиторії за виразністю терапевтичної дії не поступаються препарату порівняння простапланту форте, а за показниками часу збереження і активності рухів сперматозоїдів перевищують її. Супозиторії на гідрофільній основі за ефективністю дещо поступаються таким, що виготовлені на ліпофільній основі.

11. За результатами досліджень гострої токсичності супозиторіїв «Тамсулопрост» і «Фітопрост» на щурах встановлено відсутність токсичної дії препаратів при ректальному ($LD_{50} > 3000$ мг/кг) та внутрішньошлунковому ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) шляхах введення. Згідно з класифікацією речовин за токсичністю супозиторії «Тамсулопрост» і «Фітопрост» належать до V класу токсичності речовин – практично нетоксичні речовини при внутрішньошлунковому шляху введення та до VI класу токсичності речовин – відносно нешкідливі речовини при ректальному шляху введення.

12. Проведена фармакоекономічна оцінка супозиторіїв «Тамсулопрост» і «Фітопрост». За ціновими характеристиками розроблені супозиторії мають середні показники адекватності платоспроможності (3,6 % і 5,3 %), що свідчить про їх доступність для споживачів та перспективність впровадження у виробництво.

13. Розроблено проекти МКЯ та проекти технологічних регламентів на супозиторії «Тамсулопрост» і «Фітопрост», які апробовано в промислових умовах АТ «Лекхім-Харків». Розроблені й затверджені Технічні умови «Засоби гігієнічно-профілактичні «Фітопрост» і «Тамсулопрост» та рецептури.

14. Виробництво супозиторіїв як лікарських засобів внесено до перспективного плану розвитку виробництва на 2014-2016 рр.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у фахових виданнях

1. Гриценко В. І. Актуальність створення лікарських препаратів для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози / В. І. Гриценко, О. А. Рубан // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – Вип. XXIII, № 2. – С. 17–19. *(Особистий внесок – аналіз і обробка літературних даних, написання статті).*
2. Солдатова Є. О. Фармакологічне вивчення простатопротекторної дії супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози / Є. О. Солдатова, В. І. Гриценко, Г. В. Зайченко // Клінічна фармація. – 2012. – № 3. – С. 28–31. *(Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, участь у оформленні статті).*
3. Солдатова Є. О. Фармакологічне обґрунтування створення супозиторіїв з рослинною сировиною для лікування простатитів / Є. О. Солдатова, В. І. Гриценко, Г. В. Зайченко // Вісник фармації. – 2012. – №3 (71). – С. 64–67. *(Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, участь у оформленні статті).*
4. Гриценко В. І. Біофармацевтичні дослідження вивільнення α -адреноблокаторів з супозиторіїв для лікування гіперплазії передміхурової залози / В. І. Гриценко, О. А. Рубан, В. О. Грудько // Український біофармац. журн. – 2012. – № 4 (21). – С. 20–24. *(Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*
5. Гриценко В. І. Дослідження макро – і мікроелементного складу рослинних екстрактів та супозиторіїв простатопротекторної дії / В. І. Гриценко, О. А. Рубан // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2012. – Вип. 21 (4). – С. 244–250. *(Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*
6. Гриценко В. И. Разработка технологии и термогравиметрический анализ суппозиторий с тамсулозином для лечения гиперплазии предстательной железы / В. И. Гриценко // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация. – 2012. – Вип. 20/2, № 22 (141). – С. 184–188. *(Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, проведення технологічних і дериватографічних досліджень, обробка експериментальних даних, написання статті).*
7. Гриценко В. І. Маркетингові дослідження лікарських препаратів для лікування захворювань передміхурової залози, представлених на фармацевтичному ринку України / В. І. Гриценко // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 2 (26). – С. 80–85. *(Особистий внесок – аналіз і обробка літературних даних, проведення маркетингових досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

8. Гриценко В. І. Дослідження фармакокінетики вивільнення тамсулозину гідрохлориду методом радіоактивних індикаторів / В. І. Гриценко, О. А. Рубан, А. П. Краснопорова // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2013. – Вип. 22 (4). – С. 261–265. *(Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

9. Гриценко В. І. Дослідження порошків рослинних екстрактів з метою створення супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози / В. І. Гриценко, О. А. Рубан // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 4. – С. 92–95. *(Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

10. Biopharmaceutical and Physicochemical Study of Substance and Suppositories with Tamsulosin Hydrochloride/ V. Grytsenko, O. Ruban, I. Kovalevska, D. Pulyaev // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences (RJPBCS). – 2013. – № 4. – P. 683–689. *(Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, узагальнення результатів, написання статті).*

11. Гриценко В. І. Визначення фармакокінетики вивільнення тамсулозину гідрохлориду в передміхурову залозу методом радіоактивних індикаторів / В. І. Гриценко, О. А. Рубан, А. П. Краснопорова // Запорожський мед. журн. – 2013. – № 5 (80). – С. 73–75. *(Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

12. Зайченко А. В. Исследование фармакотерапевтической активности суппозиторий с фитоэкстрактами на модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс / А. В. Зайченко, Е. А. Солдатов, В. И. Гриценко // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация. – 2013. – № 25 (168), Вып. 24/1. – С. 181–187. *(Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, участь у оформленні статті).*

13. Гриценко В. І. Дослідження на мікробіологічну чистоту супозиторіїв «Фітопрост» і «Тамсулопрост» / В. І. Гриценко, О. А. Рубан, Т. П. Осолдченко // Annals of Mechnikov Institute. – 2014. – № 1. – С. 48–52. *(Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

14. Гриценко В. И. Исследование влияния эмульгаторов на фармако-технологические свойства суппозиторий с тамсулозина гидрохлоридом / В. И. Гриценко // Вестник фармации. Белоруссия. – 2014. – № 2 (64). – С. 45–50. *(Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

15. Валідація методики кількісного визначення діючої речовини тамсулозину гідрохлориду в супозиторіях для лікування гіперплазії передміхурової залози / В. І. Гриценко, О. А. Рубан, В. І. Гусаров, С. М. Губарь //

Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2014. – № 3 (35). – С. 17–23. *(Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

16. Гриценко В. І. Методологія створення ректальних лікарських засобів для лікування захворювань передміхурової залози / В. І. Гриценко // Клінічна фармація. – 2014. – Т. 18, № 3. – С. 47–51. *(Особистий внесок – аналіз і обробка літературних даних, проведення досліджень з розробки методології створення препаратів, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

17. Гриценко В. И. Обоснование технологии и термогравиметрический анализ суппозиториев с растительным сырьем для лечения заболеваний предстательной железы / В. И. Гриценко, Е. А. Рубан, Д. С. Пуляев // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 3. – С. 128–132. *(Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, проведення технологічних і дериватографічних досліджень, обробка одержаних результатів, написання статті).*

18. Development of the method for quantitative determination of an active substance in «Tamsuloprost» suppositories / V. I. Grytsenko, O. A. Ruban, S. M. Gubar, V. I. Gusarov // Вісник фармації. – 2014. – №3 (79). – С. 46–50. *(Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, написання статті).*

19. Фармакологічне обґрунтування розробки супозиторіїв, що містять сухі екстракти Semenіs Cucurbitae Pero, Fructus Serenoa Repens та Radices Urticae Dioicae, для лікування хронічного простатиту / Г. В. Зайченко, Є. О. Солдатова, В. Ф. Осташко, В. І. Гриценко // Український біофармац. журн. – 2014. – № 5 (34). – С. 69–73. *(Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, участь у оформленні статті).*

20. Grytsenko V. Research on the choice of an emulsifier in the development of the composition of Tamsulosin hydrochloride suppositories / V. Grytsenko, O. Ruban, D. Pulyaev // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences (RJPBCS). – 2014. – Vol. 5, issue 2. – P. 811–816. *(Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

21. Гриценко В. И. Исследование распределения тамсулозина гидрохлорида в суппозиториях / В. И. Гриценко, Е. А. Рубан, В. А. Жук // Фармация Казахстана. – 2014. – № 8. – С. 35–38. *(Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення одержаних результатів досліджень, написання статті).*

22. Гриценко В. І. Дослідження стабільності супозиторіїв «Тамсулопрост» в процесі зберігання / В. І. Гриценко, О. А. Рубан // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2014. – Вип. 23 (4). – С. 456–461. *(Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

Патенти

23. Пат. № 78457, Україна, А61К9/02, А61К31/18, А61Р13/08. Засіб у формі супозиторіїв для лікування гіперплазії передміхурової залози та простатитів / Гриценко В. І., Рубан О. А., Зайченко Г. В., Тімченко М. М., Солдатова Є. О. – № U201208270; заявл. 06.07.2012; опубл. 25.03.2013. – Бюл. №6. *(Особистий внесок – здійснення патентного пошуку, розробка складу та технології розробленого препарату, підготовка формули винаходу та опису до патенту, оформлення патенту).*

24. Пат. 105257 Україна, МПК А61К9/02, А61К36/889, А61К36/185, А61К36/42, А61Р13/08. Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози / Гриценко В. І., Рубан О. А., Зайченко Г. В., Тімченко М. М., Солдатова Є. О. – № а201208125; заявл. 02.07.2012; опубл. 25.04.2014. – Бюл. № 8. *(Особистий внесок – здійснення патентного пошуку, розробка складу та технології розробленого препарату, підготовка формули винаходу та опису до патенту, оформлення патенту).*

25. Пат. № 78871, Україна, МПК А61К36/00, А61К 9/02, А61Р13/08. Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози / Гриценко В. І., Рубан О. А., Зайченко Г. В., Тімченко М. М., Солдатова Є. О. – № U201208037; заявл. 02.07.2012; опубл. 10.04.2013. – Бюл. №7. *(Особистий внесок – здійснення патентного пошуку, розробка складу та технології розробленого препарату, підготовка формули винаходу та опису до патенту, оформлення патенту).*

Інформаційні листи

26. Гриценко В. І. Розробка технології супозиторіїв простатопротекторної дії з рослинними екстрактами : інформ. лист / В. І. Гриценко, О. А. Рубан; МОЗ України. – К., 2014 – Вип. 11. – з проблеми «Фармація». – 4 с. *(Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, оформлення інформаційного листа).*

27. Гриценко В. І. Розробка технології супозиторіїв простатопротекторної дії з тамсулозіна гідрохлоридом : інформ. лист / В. І. Гриценко, О. А. Рубан; МОЗ України. – К., 2014 – Вип. 12. – з проблеми «Фармація». – 4 с. *(Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, оформлення інформаційного листа).*

Тези

28. Актуальність створення магнітокерованих систем для лікування гіперплазії передміхурової залози / В. І. Гриценко, О. А. Рубан, Т. М. Чан, Г. В. Зайченко // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : II наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 17–18 листоп. 2011 р. – Х., 2011. – С. 43–44.

29. Вивчення простатопротекторної дії супозиторіїв з тамсулозином при експериментальній гіперплазії передміхурової залози у щурів / В. І. Гриценко, Є. О. Солдатова, Г. В. Зайченко, О. А. Рубан // Zbiór raportów naukowych. „Postępy w nauce w ostatnich latach. Nowych rozwiązań”.

(28.12.2012 – 30.12.2012) – Warszawa: Wydawca: Sp. z o.o. «Diamond trading tour», 2012. – Część 9. – С. 32–33.

30. Гриценко В. І. Дослідження макро – і мікроелементного складу рослинних екстрактів та супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози / В. І. Гриценко, О. А. Рубан // Aktualni vymozenosti vedy – 2013 : materialy IX mezinarodni vedecko – prakticka konference. Dil 15. Lekarstvi. Chemie a chemicka technologie. – Praha : Publishing House «Education and Science», 2013. – С. 85–87.

31. Гриценко В. І. Дослідження на мікробіологічну чистоту супозиторіїв «Фітопрост» і «Тамсулопрост» для лікування захворювань передміхурової залози / В. І. Гриценко, О. А. Рубан, Т. П. Осолодченко // Фармакологія, фізіологія і патологія нирок, сечовивідних шляхів та водно–сольового обміну : матеріали наук.–практ. конф. з міжнар. участю та школою молодих вчених, м. Харків, 1–3 жовт. 2014 р. – Х. : Титул, 2014. – С. 35–36.

32. Гриценко В. І. Дослідження ринку препаратів α – адреноблокаторів для лікування захворювань передміхурової залози / В. І. Гриценко, О. А. Рубан // Динаміката на сьвременната наука – 2013 : матеріали за IX–а междунар. науч.–практ. конф. / Организацията та здравеопазването. – София : «Бял ГРАД–БГ» ООД, 2013. – Т. 9. – С. 6–8.

33. Гриценко В. І. Дослідження фармакокінетики вивільнення діючої речовини з супозиторіїв простатопротекторної дії методом радіоактивних індикаторів / В. І. Гриценко, О. А. Рубан, А. П. Краснопорова // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали I Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., м. Харків, 7–8 листоп. 2014 р. – Х. : НФаУ, 2014. – С. 53.

34. Гриценко В. І. Дослідження фізико–хімічних характеристик субстанції тамсулозину гідрохлориду / В. І. Гриценко, О. А. Рубан // Науково–технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали 5–ї наук.–практ. конф. з міжнар. участю, 27–28 верес. 2013 р. – Тернопіль : ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського, 2013. – С. 90–91.

35. Гриценко В. І. Маркетингові дослідження ринку лікарських препаратів для лікування захворювань передміхурової залози / В. І. Гриценко, О. А. Рубан // Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку : матеріали VII наук.–практ. інтернет–конф., м. Харків, 20 листоп. 2014 р. – Х. : НФаУ, 2014. – С. 70–72.

36. Гриценко В. І. Перспективи створення лікарських препаратів для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози / В. І. Гриценко, О. А. Рубан // Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Нац. з'їзду фармац. України, м. Харків, 15–17 верес. 2010 р. – Х., 2010. – Т. 1. – С. 463.

37. Гриценко В. І. Сучасні підходи до лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози / В. І. Гриценко, О. А. Рубан // Ліки – Україні. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів: матеріали XXVIII всеукр. наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 3 лют. 2011 р. – Х. : Вид–во НФау, 2011. – С. 37.

38. Гриценко В. І. Фармакологічне обґрунтування створення нових фітосупозиторіїв для лікування гіперплазії передміхурової залози / В. І. Гриценко, Є. О. Солдатова, О. В. Андріяненко // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: матеріали міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, м. Одеса, 19-20 квіт. 2012 р. – Одеса : ОНМУ, 2012. – С. 76–77.

39. Исследования простатопротекторного действия суппозиторий с оригинальной фитокомпозицией для лечения простатитов / В. И. Гриценко, Е. А. Солдатова, А. В. Зайченко, Е. А. Рубан // Научный поиск в современном мире : материалы 2 междунар. науч.–практ. конф., г. Москва, 20 дек. 2012 г. – М. : Изд-во Перо, 2012. – Ч. 2. – С. 172–175.

40. Чан Т. М. Перспективи створення магнітної ректальної форми з наночастками срібла / Т. М. Чан, Є. Я. Левітін, В. І. Гриценко // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : II наук.–практ. конф. з міжнар. участю, 17–18 листоп. 2011 р. – Х. : НФаУ, 2011. – С. 212.

АНОТАЦІЯ

Гриценко В.І. Наукове обґрунтування складу та технології лікарських препаратів для лікування захворювань передміхурової залози. – 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, 2015.

Дисертація присвячена створенню науково-методологічного підходу до розроблення складу та технології лікарських препаратів у формі ректальних супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози з α_1 -адреноблокатором тамсулозину гідрохлоридом і рослинними екстрактами плодів пальми Сабаль, кореня кропиви та насіння гарбуза.

На підставі результатів патогенетичних, фармакоекономічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармако-технологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень обґрунтовано склад і промислову технологію лікарського препарату у формі супозиторіїв «Тамсулопрост» з α_1 -адреноблокатором тамсулозину гідрохлоридом і лікарського препарату у формі супозиторіїв «Фітопрост» з рослинними екстрактами, що призначені для лікування гіперплазії передміхурової залози і хронічного простатиту.

Досліджено властивості розроблених препаратів, доведено їх специфічну активність і нешкідливість, розроблено проекти МКЯ та проекти технологічних регламентів на супозиторії «Тамсулопрост» і «Фітопрост», які апробовано в промислових умовах. Супозиторії впроваджено у промислове виробництво на АТ «Лекхім-Харків».

Ключові слова: «Тамсулопрост», «Фітопрост», супозиторії, захворювання передміхурової залози, технологія.

АННОТАЦИЯ

Гриценко В.И. Научное обоснование состава и технологии лекарственных препаратов для лечения заболеваний предстательной железы. – 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, 2015.

Диссертационная работа посвящена созданию научно-методологического подхода к разработке состава и технологии лекарственных препаратов в форме ректальных суппозиториях для лечения заболеваний предстательной железы.

Проведен маркетинговый анализ препаратов для лечения заболеваний предстательной железы, представленных на фармацевтическом рынке Украины. Учитывая отсутствие на рынке лекарственных средств с уроселективным α_1 -адреноблокатором тамсулозина гидрохлоридом, а также препаратов с растительными экстрактами в форме суппозиториях – наиболее оптимальной лекарственной форме при лечении заболеваний простаты – обоснована необходимость их создания.

С целью подтверждения выбора α_1 -адреноблокатора и основы для суппозиториях проведены биофармацевтические исследования высвобождения селективного α_1 -адреноблокатора доксазозина и уроселективного $\alpha_{1A/D}$ -адреноблокатора тамсулозина из разных суппозиторных основ. Результаты проведенных исследований показали, что тамсулозин имеет более высокие показатели высвобождения из суппозиториях по сравнению с доксазозином; наиболее полное высвобождение тамсулозина проходит из образцов суппозиториях, изготовленных на основе твердого жира.

Проведены исследования высвобождения тамсулозина гидрохлорида в кровь и предстательную железу при пероральном и ректальном введении методом радиоактивных индикаторов. Результаты исследований подтвердили выбор лекарственной формы – суппозитории.

На основе комплекса физико-химических, биофармацевтических, фармако-технологических и фармакологических исследований обоснован состав суппозиториях «Тамсулопрост» с тамсулозина гидрохлоридом, выбрана суппозиторная основа (твердый жир) и вспомогательные вещества (эмульгатор Lanette SX в количестве 5 %). Новизна исследований защищена патентом Украины на полезную модель № 78457.

На основе экспериментальных исследований разработан состав суппозиториях «Фитопрост» с растительными экстрактами плодов пальмы Сабаль, корня крапивы и семян тыквы. Обоснованы дозы экстрактов, выбрана суппозиторная основа (твердый жир). Новизна исследований защищена патентом Украины на изобретение № 105257 и патентом Украины на полезную модель № 78871.

Разработан методологический подход к определению режима произ-

водства суппозиторий. Проведен анализ влияния размера частиц действующих веществ и температуры суппозиторной массы при выливании суппозиторий на седиментацию частиц веществ. Полученные функциональные зависимости коэффициентов линейной аппроксимации позволят определять режим производства при разработке новых суппозиторий, в состав которых лекарственные вещества вводятся по типу суспензии.

На основе результатов патогенетических, фармакоэкономических, физико-химических, биофармацевтических, фармако-технологических, микробиологических и фармакологических исследований обоснован состав и промышленная технология лекарственного препарата в форме суппозиторий «Тамсулопрост» с α_1 -адреноблокатором тамсулозина гидрохлоридом и лекарственного препарата в форме суппозиторий «Фитопрост» с растительными экстрактами, которые предназначены для лечения гиперплазии предстательной железы и хронического простатита.

Исследованы свойства препаратов, доказана их специфическая активность и безвредность, разработаны проекты МКК и проекты технологических регламентов на суппозитории «Тамсулопрост» и «Фитопрост», которые апробированы в условиях промышленного производства. Суппозитории внедрены в промышленное производство на АО «Лекхим-Харьков».

Ключевые слова: «Тамсулопрост», «Фитопрост», суппозитории, заболевания предстательной железы, технология.

SUMMARY

Grytsenko V.I. Scientific substantiation of the composition and technology of drugs for the treatment of prostate diseases. – Manuscript.

Thesis for the Degree of Doctor of Pharmacy on specialty 15.00.01 – Drug Technology, Organization of Pharmaceutical business and Forensic Pharmacy. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2015.

The dissertation is devoted to the creation of scientific and methodological approach to the development of composition and technology of drugs in the form of rectal suppositories for the treatment of prostate diseases with α_1 -adrenoblocker Tamsulosin Hydrochloride and plant extracts of Sabal palm fruit, nettle root and pumpkin seeds.

On the basis of pathogenetic, pharmacoeconomic, physico-chemical, biopharmaceutical, pharmaco-technological, microbiological and pharmacological research results the composition and industrial technology of the drug in the suppository form “Tamsuloprost” with α_1 -adrenoblocker Tamsulosin Hydrochloride and the drug in the suppository form “Phytoprost” with plant extracts, made for the treatment of prostatic hyperplasia and chronic prostatitis, were grounded.

The properties of the developed drugs were studied, their specific activity and harmlessness were proved, the QCM projects and the projects of technological regulations for suppositories "Tamsuloprost" and "Phytoprost" that were tested in the industrial conditions were developed. The suppositories have been introduced into the industrial production at JSC "Lekhim-Kharkiv".

Keywords: “Tamsuloprost”, “Phytoprost”, suppositories, prostate diseases, technology.

