

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Серія «Наука»
Заснована у 1995 році



ФАРМАЦІЯ ХХІ СТОЛІТТЯ: ТЕНДЕНЦІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

МАТЕРІАЛИ VIII Національного з'їзду фармацевтів України

(Харків, 13-16 вересня 2016 року)

У двох томах
Том 1

Харків
НФаУ
2016

ЩОДО СТВОРЕННЯ НОВОГО ТАБЛЕТОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ «ГІПЕРТРИЛ» З АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЮ ДІЄЮ

Кучеренко Л. І., Мазур І. А., Парнюк Н. В.

*Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна
НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна*

Серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності у всьому світі. Тому розробка засобів лікування цих патологій є актуальною задачею сучасної медицини і фармації. Найбільш ефективним вважається застосування β -адреноблокаторів останнього покоління. Вищезазначене спонукало до створення принципово нового антигіпертензивного препарату оригінальної структури, який матиме мінімум побічних ефектів. Співробітниками НВО «Фарматрон» (м. Запоріжжя) у співпраці з фахівцями кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора Мазура І. А. отримана нова оригінальна сполука – похідне 4-аміно-1,2,4-триазолу (препарат «Гіпертрил»), яка проявляє антигіпертензивні, протишемічні та антиоксидантні властивості.

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

В подальшій роботі були проведені дослідження з вибору раціональних допоміжних речовин з метою отримання таблеток «Гіпертрил» прямим пресуванням. Нами досліджено шість груп допоміжних речовин, які володіють різними фізичними та технологічними властивостями. Використовували сучасні допоміжні речовини як вітчизняного, так і закордонного виробництва, які відповідають вимогам ДФУ та міжнародним стандартам.

Для створення таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування з 30 допоміжних речовин було відібрано сім оптимальних (МКЦ 102, Prosolv 90, маніт, натрію кроскармелоза, кальцію дигідрофосфат безводний, неусилін УС 2, кальцію стеарат). В результаті фармако-технологічних досліджень було розроблено склад таблеток «Гіпертрил» масою 0,2 г із вмістом діючої речовини 0,02 г, а також технологію отримання таблеток методом прямого пресування, яка апробована на заводі ЗАТ «Лекхім» (м. Харків), де в подальшому планується випуск створених таблеток.

Для підтвердження структури діючої речовини було проведено квантово-хімічні розрахунки міжмолекулярних взаємодій у кристалі броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазоліа, які показали, що бромід-аніони, крім звичайних водневих зв'язків, залучені також в атрактивні взаємодії з π -системами триазольних гетероциклів. У результаті досліджень цікавою є побудова іонних молекул, що складається з дуже різних за розміром аніонів. Цими особливостями і пояснюється незвичайна розчинність гіпертрилу, відмінно від інших катіонно-аніонних лікарських засобів, а саме, дуже добра розчинність у воді, етанолі, а також у хлороформі.

У ході досліджень нами було вивчено можливість стандартизації субстанції гіпертрилу спектральними методами, які є одними з найсучасніших методів

фармацевтичного аналізу.

У подальшій роботі постало завдання розробити методики стандартизації таблеткової маси і створених таблеток «Гіпертрил». У зв'язку з тим, що до складу таблеток, крім діючої речовини, входять допоміжні речовини, які ускладнюють процес проведення аналізу, звернули увагу на більш доступні методи аналізу, які найчастіше застосовуються для аналізу таблетованих лікарських форм, а саме – спектрофотометричні методи.

У ході спектроскопічного дослідження таблеткової маси було побудовано УФ-спектри, з яких видно, що максимуми поглинання таблеткової маси гіпертрилу та ФСЗ гіпертрилу співпадають. Цим підтвердили, що допоміжні речовини у складі таблеткової маси не впливають на результати аналізу. Для стандартизації таблеткової маси гіпертрилу розроблено методику спектрофотометричного визначення, яка є зручною та простою у виконанні, точною і відтворюваною.

Одним з головних показників якості таблеток є визначення супровідних домішок. В таблетках досліджують домішки, які регламентовано визначати при стандартизації субстанції. Згідно МКЯ на субстанцію гіпертрилу, як супровідні домішки визначають: 4-аміно-1,2,4-триазол, будь-яку іншу домішку та суму домішок. Визначення супровідних домішок згідно сучасних стандартів в лікарських формах частіше за все проводиться методом ВЕРХ. Тому в процесі розробки методик стандартизації таблеток «Гіпертрил» звернули увагу на цей метод та підтвердили можливість визначення супровідних домішок у таблетковій масі. Дослідження показали, що розроблена методика визначення супровідних домішок в таблетковій масі гіпертрилу методом ВЕРХ є відтворюваною, тому вона була запропонована для визначення супровідних домішок в таблетках «Гіпертрил».

Для створених таблеток «Гіпертрил» із вмістом діючої речовини 20 мг (середня маса – 200 мг) розроблено методики стандартизації (ідентифікація, кількісне визначення) методом СФ, які є простими у виконанні, точними і відтворюваними. В подальшому було розроблено методику визначення супровідних домішок в таблетках «Гіпертрил», беручи за основу методику, розроблену для визначення домішок в таблетковій масі.

Відомо, що в таблетованих лікарських формах велику увагу приділяють біодоступності. Тому для оригінального лікарського препарату «Гіпертрил» нами було проведено тест «Розчинення». Спочатку було здійснено спробу визначення кількісного вмісту речовини, яка перейшла у розчин, методом спектрофотометрії, який застосовували для аналізу субстанції і таблеткової маси. У результаті аналізу були отримані недопустимі значення оптичної густини отриманих розчинів (менше 0,1), що довело недоцільність застосування цього методу. Тому ми звернули увагу на метод ВЕРХ, для якого була розроблена методика та проведені необхідні дослідження. За результатами проведених досліджень розроблено специфікацію та проект МКЯ на таблетки «Гіпертрил».

Також в ході дослідження було вивчено стабільність створених таблеток «Гіпертрил» у процесі зберігання та визначено термін та умови їх зберігання – 2 роки в сухому, захищеному від світла місці, при температурі від 15 °С до 25 °С.

На підставі комплексу біологічних досліджень визначено фармакологічні характеристики отриманого лікарського препарату, а саме – встановлено ЛД₅₀ препарату «Гіпертрил», що дало змогу віднести препарат до IV класу токсичності (малотоксичні речовини). На підставі експериментальних досліджень було встановлено, що таблетки «Гіпертрил» при введенні щурам зі спонтанною артеріальною гіпертензією мають виражену антигіпертензивну дію в інтервалі доз 5-20 мг/кг, при цьому ЕД₅₀ становить 12,5 мг/кг маси тіла (у перерахунку на діючу речовину). В якості критерію безпеки таблеток «Гіпертрил» використали параметр «терапевтичний індекс», який дорівнює 54,7, що вказує на достатню безпеку нового препарату «Гіпертрил» у вигляді таблеток.

Таким чином, створений новий оригінальний таблетований лікарський засіб «Гіпертрил», розроблено його склад, технологію та методи стандартизації, визначені фармакологічні характеристики.

Мимренко Т. В.	104
Михальченко Є. К.	7
Михайленко В. В.	268
Михайленко О. О.	118
Мілян І. І.	117
Міщенко Л. Т.	111
Міщенко М. В.	138
Мовсисян А. Р.	120
Мозуль В. І.	121, 145
Молочко М. В.	390
Монька Н.	38, 40
Мороз В. П.	49, 193
Москаленко В. Ю.	202
Моспанова О. В.	42, 236, 417, 423
Мусієнко К. С.	122
Мусянович Р.	38
Мухіна О. Ю.	717

Н

Наврот У.	38
Назаренко М. В.	25
Наконечна А.	40
Наконечная Я. С.	87
Нардид О. А.	354
Науменок Л. Г.	312, 313
Нгуен Тхи Хай Иен	142
Негода Т. С.	135
Нектегаєв І. О.	15
Нестеркіна М. В.	31
Нестеркіна М. В.	8
Нефедова Л. В.	326
Нектегаєв І. О.	56
Никитюк В. Г.	391, 393, 395, 397
Никитюк Л. В.	402, 404
Ніженковська І. В.	43, 123
Нікішина Л. Є.	203
Нікогосян Л. Р.	399
Німенко Г. Р.	197
Новикова О. Ю.	316
Новіков В.	38, 40
Новіков В. П.	147, 351, 364, 367
Новосел О. М.	84, 149
Носуленко І. С.	13, 29

О

Овсепян А. М.	344
Огурцов В. В.	57
Олійник О. В.	30
Олійник С. В.	268
Омельченко І. О.	269
Омирбаєва А. Е.	401
Онасенко Е. С.	314
Опрошанська Т. В.	70, 124, 131
Ордабаєва С. К.	189
Орловецкая Н. Ф.	270
Орынбекова А.	322
Останков М. В.	336
Останкова Л. В.	336
Остапенко А. О.	7
Осьмачко А. П.	125
Очкур О. В.	91

П

Пазюк Д.-М. В.	126
Пальчевська Т. А.	299
Панасенко О. І.	6, 17, 32, 51
Панасюк Е. А.	112
Панчак Л. Я.	69
Панченко С. В.	97, 98, 99, 127
Парнюк Н. В.	374
Парченко В. В.	20
Патіота Л. Е.	292
Пекліна Г. П.	362
Перехода Л. О.	50
Петкова І. Б.	287
Петріна Р. О.	147, 364
Петровська В. В.	371
Петровська Л. С.	271
Петухова І. Ю.	192
Пенкін Ю. М.	418
Пешкова О. С.	141
Пирог Т. П.	402, 403, 404
Пищик М. М.	11
Підпружников Ю. В.	204, 405
Підченко В. Т.	123