

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*На правах рукопису*

**ПАРНЮК НАТАЛЯ ВІКТОРІВНА**

УДК 615.31:547.792.3]:615.453.6.012/.014.07

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

15.00.03 – стандартизація та організація  
виробництва лікарських засобів

Дисертація  
на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

**Науковий керівник:**  
КУЧЕРЕНКО ЛЮДМИЛА ІВАНІВНА,  
доктор фармацевтичних наук, професор

Запоріжжя – 2016

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
ВСТУП .....	5
РОЗДІЛ 1 АНАЛІЗ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ДІЇ. СТАН СУЧАСНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ГІПОТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	12
1.1 Проблеми поширення серцево-судинних захворювань серед населення України та шляхи їх вирішення.....	12
1.2 Аналіз фармацевтичного ринку лікарських препаратів антигіпертензивної дії .....	14
1.3 Комбінована терапія артеріальної гіпертензії. Новітні розробки та перспективи фіксованих комбінацій.....	16
1.4 Загальна характеристика лікарських препаратів антигіпертензивної дії першої лінії .....	20
1.4.1 Інгібітори АПФ .....	20
1.4.2 Діуретики. ....	25
1.4.3 Антагоністи іонів кальцію. ....	28
1.4.4 Блокатори рецепторів ангіотензину II. ....	31
1.4.5 Блокатори $\beta$ -адренорецепторів.....	33
РОЗДІЛ 2 ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРІАЛІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	39
2.1 Об'єкти та методи дослідження .....	39
2.1.1 Характеристика діючої та допоміжних речовин. ....	39
2.2 Характеристика методів дослідження .....	46
РОЗДІЛ 3 ВИБІР РАЦІОНАЛЬНИХ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОК «ГІПЕРТРИЛ» МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ.....	50
3.1 Актуальність розробки таблетованої лікарської форми на основі препарату «Гіпертрил» .....	50

3.2 Вибір допоміжних речовин для отримання таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування .....	51
3.3 Фармако-технологічні дослідження порошкових мас «Гіпертрил».....	56
3.4 Фармако-технологічні дослідження таблеток «Гіпертрил» .....	73
3.5 Розробка оптимального складу таблеток «Гіпертрил» .....	90
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3 .....	100
РОЗДІЛ 4 РОЗРОБКА МЕТОДИК СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТАБЛЕТОК «ГІПЕРТРИЛ» .....	101
4.1 Квантово-хімічні розрахунки міжмолекулярних взаємодій в кристалі гіпертрилу .....	101
4.2 Вивчення існуючих та розробка нових методик стандартизації субстанції гіпертрилу .....	113
4.2.1 Аналіз субстанції гіпертрилу існуючими методами .....	113
4.2.2 Розробка методик стандартизації субстанції гіпертрилу методом спектрофотометрії.....	115
4.3 Розробка методик стандартизації таблеткової маси гіпертрилу .....	120
4.3.1 Розробка методик стандартизації таблеткової маси гіпертрилу методом спектрофотометрії.....	120
4.3.2 Розробка методики визначення супровідних домішок в таблетковій масі методом ВЕРХ.....	124
4.4 Розробка методик стандартизації таблеток «Гіпертрил» .....	128
4.5 Встановлення умов зберігання і терміну придатності таблеток «Гіпертрил».....	144
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4 .....	146
РОЗДІЛ 5 ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ .....	148
5.1 Дослідження гострої токсичності таблеток «Гіпертрил» .....	148
5.2 Визначення специфічної активності таблеток «Гіпертрил».....	151
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5 .....	162
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ .....	163
ДОДАТКИ.....	191

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	–	артеріальна гіпертензія;
АМН	–	Академія медичних наук;
АНД	–	аналітична нормативна документація;
АПФ	–	ангіотензинперетворюючий фермент;
АТ	–	артеріальний тиск;
БКК	–	блокатори кальцієвих каналів;
БРА	–	блокатори рецепторів ангіотензину;
ВЕРХ	–	високоєфективна рідинна хроматографія;
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я;
ГКС	–	гострий коронарний синдром;
ДР	–	допоміжні речовини;
ДФУ	–	Державна фармакопея України;
ЕД	–	ефективна доза;
ІХС	–	ішемічна хвороба серця;
ЛД <sub>50</sub>	–	середньосмертельна доза;
ЛР	–	лікарська речовина;
ЛФ	–	лікарська форма;
МКЦ	–	мікрокристалічна целюлоза;
МКЯ	–	методи контролю якості;
ПЕГ	–	поліетиленгліколь;
РСЗ	–	робочий стандартний зразок;
СЗ	–	стандартний зразок;
СФ	–	спектрофотометрія;
ТМ	–	таблеткова маса;
УФ-спектр	–	ультрафіолетовий спектр;
ФСЗ	–	фармакопейний стандартний зразок;
ЧСС	–	частота серцевих скорочень.

## ВСТУП

### **Актуальність теми**

Серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності у всьому світі. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічні втрати досягають більше 17 млн. осіб, що складає 30% усіх випадків смерті, з них 7,3 млн. від ішемічної хвороби серця (ІХС). Основним фактором ризику ІХС є гіпертонічна хвороба, яка на 88,1% визначає рівень інвалідності та смертності від хвороб системи кровообігу [1,6,108,110].

Смертність від хвороб системи кровообігу в Україні продовжує посідати одне з перших місць в Європі. За прогнозом, до 2030 року близько 25 млн. осіб помре від хвороб серця та інсульту. Від наявності високоефективних конкурентоспроможних лікарських засобів вітчизняного виробництва залежить ефективність надання лікарської допомоги населенню України. Особливо це стосується лікарських засобів, що застосовуються для лікування захворювань серцево-судинної системи, а саме, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда та гострої серцевої недостатності [3,67,108,124].

Тому розробка засобів лікування цих патологій серцево-судинної системи є актуальною задачею сучасної медицини і фармації. Згідно з рекомендаціями Європейського співтовариства кардіологів важливими компонентами комплексної терапії серцевої недостатності, особливо після перенесеного інфаркту міокарда, є  $\beta$ -адреноблокатори, інгібітори АПФ (ангіотензинперетворюючий фермент) та діуретики. Найбільш ефективним вважається застосування  $\beta$ -адреноблокаторів останнього покоління [1,3,29,108,110].

У зв'язку з вищесказаним, першочерговою задачею фармацевтичної і медичної науки є створення та удосконалення нових високоефективних і безпечних лікарських засобів, застосування яких приводило б до зменшення ускладнень, а також до покращення якості та подовження життя людини

[29,71]. Вищезазначене спонукало до створення принципово нового антигіпертензивного препарату оригінальної структури, який матиме мінімум побічних ефектів. Співробітниками НВО «Фарматрон» (м. Запоріжжя) у співпраці з фахівцями кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора Мазура І. А. отримана нова оригінальна сполука – похідне 4-аміно-1,2,4-триазолу (препарат «Гіпертрил»), яка проявляє антигіпертензивні, протиішемічні та антиоксидантні властивості [95-100].

Спираючись на роботи професора Кучеренко Л. І., для синтезу препарату «Кардіотрил» був використаний напівпродукт, який при подальших дослідженнях показав більш виражену фармакологічну дію (бромід 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолій). Таким чином, речовина привернула увагу науковців та почалося її активне дослідження. В подальшому субстанція гіпертрилу була досліджена в ході написання докторської роботи Георгієвським Г. В. На сьогодні створена та стандартизована ін'єкційна лікарська форма на основі гіпертрилу, яка знаходиться на стадії клінічних досліджень, розроблена ін'єкційна лікарська форма гіпертрилу буде застосовуватися при гострих порушеннях [30-38,72-74]. Але відомо, що лікарські засоби для лікування серцево-судинних захворювань застосовують протягом довготривалого часу, тому для проведення повномасштабних доклінічних і клінічних досліджень актуальною є розробка і стандартизація таблетованого лікарського засобу, до складу якого входить лікарська речовина «Гіпертрил».

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету «Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин в ряду азагетероциклів і створення оригінальних лікарських засобів та фіксованих комбінацій лікарських препаратів» (номер державної реєстрації 0113 U

000802). Дисертантом особисто розроблено технологію та методики стандартизації таблеток «Гіпертрил».

### **Мета і задачі дослідження**

*Метою дисертаційної роботи* було створення нового таблетованого лікарського препарату «Гіпертрил», розробка його складу, технології та методів стандартизації створених таблеток, визначення фармакологічних характеристик.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

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

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

*Предмети дослідження:* фармако-технологічні дослідження з розробки оптимального складу таблеток на основі препарату «Гіпертрил» та їх стандартизація; вивчення фармако-технологічних та фізико-хімічних властивостей розроблених таблеток; розробка технологічних схем отримання таблеток «Гіпертрил»; розробка проекту МКЯ та специфікації на отримані

таблетки; дослідження стабільності отриманих таблеток в процесі їх зберігання; фармакологічні дослідження специфічної активності таблеток «Гіпертрил».

### **Методи дослідження**

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

### **Наукова новизна одержаних результатів**

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

Вперше були визначені фармакологічні характеристики отриманого лікарського препарату. Фармакологічними дослідженнями встановлено ЛД<sub>50</sub> таблеток «Гіпертрил», що дало змогу віднести препарат до IV класу токсичності (малотоксичні речовини). Також було проведено вивчення специфічної антигіпертензивної активності та безпечності його таблетованої лікарської форми.

Новизна досліджень захищена патентом РФ на винахід № 2505297 від 27.01.2014 р., Бюл. № 3 «Средство для медикаментозной коррекции нарушений нитроксидаергической системы», патентом України на винахід № 105618 від 26.05.2014 р., Бюл. № 10, «Застосування броміду 1-(β-фенілетил)-



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

### **Практичне значення одержаних результатів**

Розроблений та стандартизований оригінальний лікарський засіб «Гіпертрил» у вигляді таблеток. Отримані результати досліджень можуть бути застосовані при створенні та розробці нових лікарських засобів на основі діючої речовини «Гіпертрил» з антигіпертензивною дією.

Розроблено технологічну схему отримання таблеток методом прямого пресування, яка апробована на заводі АТ «Лекхім», м. Харків (акт апробації від 16.02.2016 р.). Розроблено методику кількісного визначення субстанції гіпертрилу спектрофотометричним методом, яку апробовано та впроваджено у систему якості на базі ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України (акт апробації від 03.02.2016 р.), а також методики кількісного визначення гіпертрилу в таблетковій масі та таблетках методом спектрофотометрії, які апробовані на заводі АТ «Лекхім», м. Харків (акт апробації від 25.02.2016 р.). Розроблені методики стандартизації таблеток «Гіпертрил» покладені в основу проекту документа «Методи контролю якості на лікарській засіб».

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

освіти Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 12.01.2016 р.), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 12.01.2016 р.), кафедри фармацевтичної хімії Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 13.01.2016 р.), кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 14.01.2016 р.), кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО ім. П. Л. Шупика (акт впровадження від 29 лютого 2016 р.).

### **Особистий внесок здобувача**

Разом з науковим керівником було визначено мету та основні задачі досліджень, розроблено методичні підходи, на основі яких обрано методи виконання практичної частини дисертаційної роботи. Автором особисто проаналізовано й узагальнено дані наукової літератури щодо лікування артеріальної гіпертонії та ішемічної хвороби серця. Проведено експериментальні дослідження з вивчення фізико-хімічних, технологічних та фармакологічних властивостей діючої речовини. Здобувачем розроблено склад і технологію таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування.

Розроблені методики якісного та кількісного аналізу гіпертрилу в отриманих таблетках спектрофотометричним методом. Розроблено методику визначення супровідних домішок в таблетках методом ВЕРХ та проведено статистичну обробку результатів дослідження.

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

Увесь експериментальний матеріал за даними хімічних, фізичних, фізико-хімічних досліджень виконано, проаналізовано та узагальнено особисто здобувачем.

### **Апробація результатів дисертації**

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

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

### **Публікації**

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

## РОЗДІЛ 1

### АНАЛІЗ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ДІЇ. СТАН СУЧАСНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ГІПОТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1 Проблеми поширення серцево-судинних захворювань серед населення України та шляхи їх вирішення

Останні десятиліття в Україні характеризуються несприятливою демографічною ситуацією, швидким скороченням кількості населення та середньої очікуваної тривалості життя, значним поширенням захворюваності та смертності. Погіршення здоров'я населення України, в основному, зумовлене захворюваннями серцево-судинної системи, які більш ніж на 60% визначають рівень загальної смертності у країні [67,108].

Найбільш поширеною патологією серцево-судинної системи є артеріальна гіпертензія (АГ), що виявляється у 15–20% дорослого населення промислово розвинутих країн світу. Артеріальна гіпертензія визнана хронічним неінфекційним захворюванням і є головним фактором ризику виникнення ішемічної хвороби серця. Крім того, значна частина хворих з підвищеним артеріальним тиском (АТ) залишається невиявленою. Про це свідчать численні епідеміологічні дослідження. Артеріальну гіпертензію часто називають «тихим вбивцею», оскільки вона може протікати безсимптомно, але відіграє важливу роль у розвитку різних захворювань. Підвищений артеріальний тиск є основною причиною розвитку серцевих, церебральних і судинних ускладнень, зокрема ішемічної хвороби серця, хронічної серцевої недостатності, порушень мозкового кровообігу [1,2,4].

Антигіпертензивне лікування є найбільш ефективним шляхом профілактики серцево-судинних ускладнень і зниження смертності населення. Численними дослідженнями показано, що за допомогою

регулярної терапії антигіпертензивними препаратами вдається на 40–45% знизити летальність від інсульту мозку та на 15–20% – від інфаркту міокарда.

Результати ряду досліджень показали, що зниження АТ хоча б на кілька мм рт. ст. значно зменшує ризик розвитку ускладнень, у середньому, на 20–30%. Порівняння різних класів антигіпертензивних лікарських препаратів між собою свідчить, що вони мають певні особливості щодо запобігання ускладненням [3,6,29,61,69,109,110,143,219].

Відповідно до рекомендацій Європейського співтовариства гіпертонії (ESH), Європейського кардіологічного товариства (ESC) та Української асоціації кардіологів для лікування АГ необхідно застосовувати антигіпертензивні лікарські препарати 5 основних класів — препарати першої лінії, які при застосуванні в еквівалентних дозах сприяють зниженню АТ та суттєво знижують ризик серцево-судинних ускладнень [109,110]:

- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (інгібітори АПФ);
- діуретики;
- антагоністи іонів кальцію;
- блокатори  $\beta$ -адренорецепторів;
- блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА).

Препарати першої лінії при застосуванні в еквівалентних дозах призводять до однакового зниження АТ та суттєвого зменшення ризику серцево-судинних ускладнень.

До антигіпертензивних препаратів другої лінії відносять:

- блокатори  $\alpha_1$ -адренорецепторів;
- агоністи  $\alpha_2$ -адренорецепторів центральної дії;
- алкалоїди раувольфії;
- агоністи імідазолінових рецепторів.

Докази щодо ефективного зниження ризику серцево-судинних патологій при застосуванні антигіпертензивних лікарських препаратів другої лінії значно менші порівняно з препаратами першої лінії [55,67,69,71].

## 1.2 Аналіз фармацевтичного ринку лікарських препаратів антигіпертензивної дії

Найширше на вітчизняному фармацевтичному ринку представлено антигіпертензивні препарати першого ряду, а саме – інгібітори АПФ (29,6%), блокатори  $\beta$ -адренорецепторів (20,5%) та антагоністи кальцію (17,1%). Найменшою мірою репрезентовані лікарські препарати групи агоністів центральних  $\alpha$ -адренорецепторів, які складають лише 0,1% загального асортименту антигіпертензивних засобів, представлених на фармацевтичному ринку України [10,79,81,124,213].

Із загальної сукупності зареєстрованих в Україні лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії близько 25% асортиментних позицій представлено українськими фірмами-виробниками.

За кількістю репрезентованих препаратів Україна посідає перше місце серед усіх країн-постачальників препаратів антигіпертензивної дії на вітчизняний фармацевтичний ринок, номенклатуру яких забезпечують 30 фірм-виробників. Позицію лідера серед цих фірм за обсягом постачання посідає ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»», препарати якої складають 12,8% загального асортименту лікарських засобів вітчизняного виробництва. Крім того, значний обсяг продукції на фармацевтичний ринок України надходить від ТОВ «ФК «Здоров'я»» (11%), ТОВ «Астрафарм» (9,5%), ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (8,6%) і ВАТ «Фармак» (8,6%). Таким чином, наведені фірми-виробники постачають на фармацевтичний ринок 50,5% загального асортименту гіпотензивних лікарських препаратів [69,124].

Також антигіпертензивні препарати на вітчизняний фармацевтичний ринок постачають 96 фірм-виробників з 32 країн світу, серед яких найперше місце займає Німеччина (20,9% асортименту препаратів гіпотензивної дії закордонного виробництва), друге – Індія (19,4%), третє – Словенія (10,3%). Найменшу кількість асортиментних позицій на фармацевтичному ринку України представляють такі країни, як Іспанія, Італія, Йорданія та Туреччина,

які разом постачають менше 0,4% лікарських засобів антигіпертензивної дії закордонного виробництва [69,124,133].

Антигіпертензивні препарати першої лінії представлені на фармацевтичному ринку України в досить широкому асортименті: 63 міжнародних непатентованих назви у вигляді 381 торговельної назви, серед яких переважають препарати закордонного виробництва. Значний асортимент надає як лікарю, так і пацієнту широкий вибір лікарських засобів з урахуванням їх вартості, ефективності та безпеки. Серед п'яти груп антигіпертензивних препаратів першої лінії найбільшою кількістю ТН представлені інгібітори АПФ (119),  $\beta$ -адреноблокатори (87) і блокатори кальцієвих каналів (79) [69,78,117].

В ході літературного пошуку встановлено, що препарати для лікування артеріальної гіпертензії в більшості випадків потрібно застосовувати протягом довготривалого часу, а іноді й усього життя. Більшість препаратів для лікування серцево-судинних захворювань застосовуються у вигляді таблеток.

Це пояснюється значними перевагами таблетованих лікарських форм над іншими, а саме – пероральним прийомом (тобто можливістю пацієнту самостійно приймати препарат без допомоги медичного персоналу, на відміну від парентеральних засобів). До позитивних якостей таблеток також відносять: зручність транспортування та зберігання (у порівнянні з порошками таблетки менше схильні до дії вологи, повітря і світла); точність дозування лікарських речовин, що вводяться в таблетки, особливо в умовах масового виробництва; пролонговану дію лікарських речовин; малий обсяг (портативність); менший дискомфорт від гіркого або неприємного смаку або запаху лікарської речовини [55,80].

Аналіз лікарських форм антигіпертензивних препаратів, представлених на фармацевтичному ринку України, показав, що більшу частину складають таблетки – 92,98%, капсули – 2,97%, засоби для парентерального застосування – 3,51%. Зареєстровано також краплі для перорального

застосування, драже і гель, що разом складають 0,53% усіх лікарських форм антигіпертензивних препаратів, репрезентованих на фармацевтичному ринку України (рис.1.1).

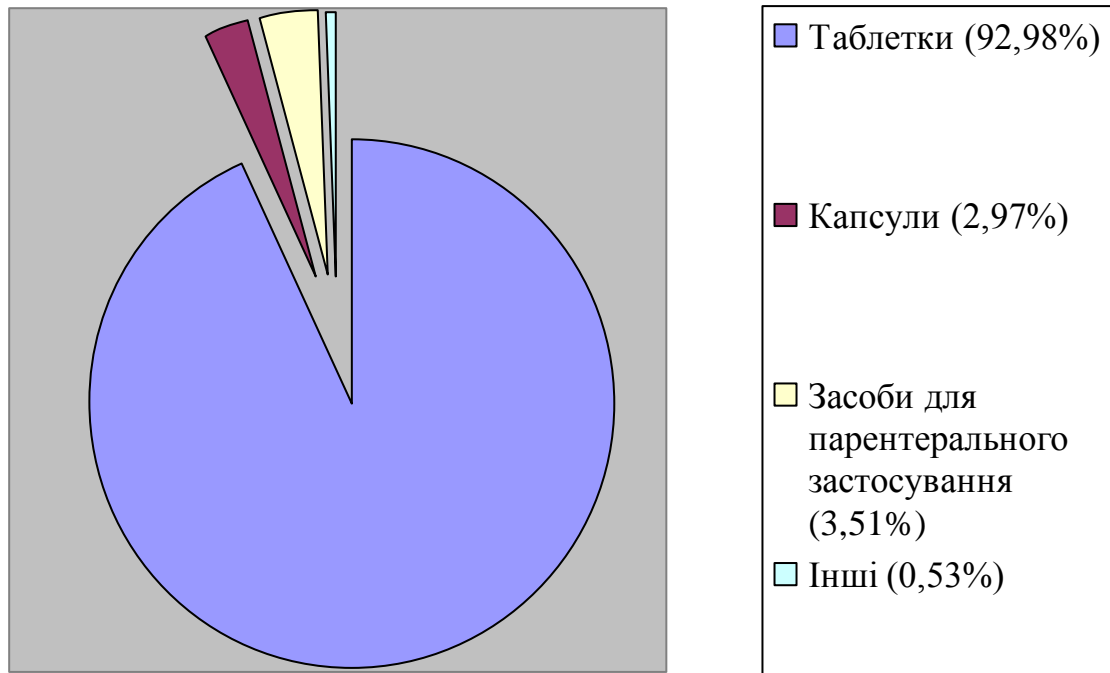


Рис. 1.1. Структура ринку антигіпертензивних лікарських засобів у залежності від їх лікарської форми.

Слід також відзначити, що з загального асортименту таблеток і капсул 9,06% складають лікарські форми пролонгованої дії, що переважно використовують для проведення антигіпертензивної терапії [67,69,108,124].

1.3 Комбінована терапія артеріальної гіпертензії. Новітні розробки та перспективи фіксованих комбінацій

Комбінована терапія АГ ще близько 20-ти років тому зазвичай використовувалася в якості другого етапу лікування, коли монотерапія одним з антигіпертензивних препаратів виявлялася недостатньо ефективною. З 60-х років ХХ століття у світову медичну практику починають входити фіксовані комбінації антигіпертензивних лікарських засобів з різними механізмами дії;



до 70-80-х років вони отримують досить широке поширення як в закордонній, так і у вітчизняній кардіології.

Широке поширення в антигіпертензивній практиці нових класів препаратів (інгібітори АПФ, блокатори кальцієвих каналів, трохи пізніше - антагоністи рецепторів ангіотензину II) сприяє появі нових фіксованих комбінацій. Одними з найбільш популярних стають комбінації препаратів, що блокують ренін-ангіотензинову систему (інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II) з тiazидними діуретиками. Ці поєднання стали безперечними лідерами продажів серед фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів по всьому світу [55,59,102,113,116]. Можливі комбінації антигіпертензивних препаратів представлені на рис. 1.2.

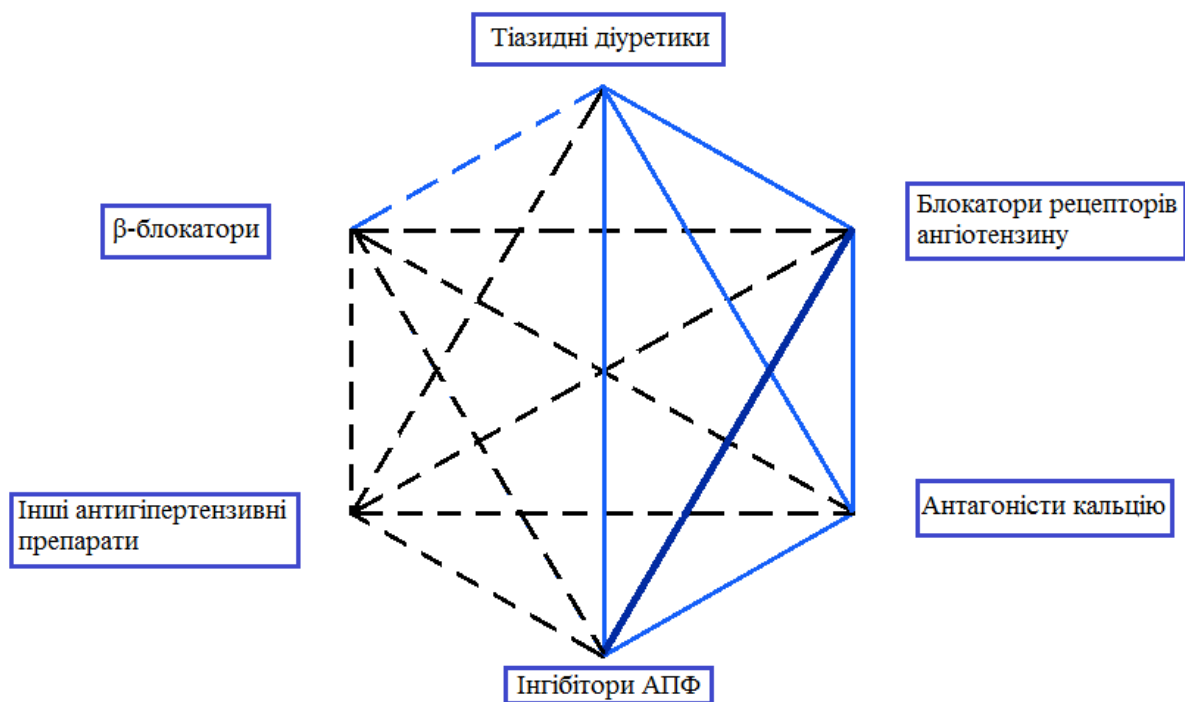


Рис. 1.2. Можливі комбінації класів антигіпертензивних препаратів (згідно Клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 р.)

Примітка: блакитні суцільні лінії – бажані комбінації, блакитні пунктирні лінії – доцільні комбінації (з деякими обмеженнями), чорні пунктирні лінії – можливі, але менш вивчені комбінації, синя суцільна лінія – не рекомендована комбінація [109,110,143,145,197].

Комбінована терапія зберігає і продовжує зміцнювати лідируючі позиції в лікуванні АГ. Вона вноситься в якості пріоритетного підходу до рекомендацій з лікування АГ, складених експертами авторитетних кардіологічних асоціацій світу.

У світовій літературі активно дискутується проблема «політаблетки» (polypill) – багатокомпонентної таблетки для одноразового прийому протягом доби, яка поряд з адекватним контролем АТ забезпечувала б сприятливий вплив на параметри ліпідного профілю, коагуляцію/фібриноліз і, можливо, інші важливі відносно серцево-судинного ризику показники [55,181,203].

Як приклад одного з варіантів сучасних фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів розглянемо комбінацію інгібітора АПФ лізиноприлу з блокатором кальцієвих каналів амлодипіном. Обидва класи лікарських засобів, що беруть участь в цій комбінації, відносяться до першої лінії в лікуванні АГ. Комбінація інгібітора АПФ з БКК патофізіологічно і клінічно цілком виправдана, і подібне поєднання (правда, поза фіксованої таблетки) часто використовувалося і раніше в повсякденному лікуванні АГ. Як європейські, так і американські експерти у своїх останніх рекомендаціях визнають комбінацію інгібітора АПФ з БКК однією з бажаних. За кордоном відомий цілий ряд фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів, куди входять різні представники інгібіторів АПФ і БКК; такі поєднання добре прийняті лікарської аудиторією. Обидва компоненти розглянутої фіксованої комбінації є добре вивченими і авторитетними представниками відповідних фармакологічних класів препаратів. Адитивність (сумація), а поряд позицій і синергізм (взаємне посилення) сприятливих ефектів при використанні їх фіксованого поєднання при АГ забезпечуються впливом на різні патофізіологічні механізми гіпертензії, тривалим періодом дії, різноплановими органопротекторними властивостями, доведеним позитивним впливом лізиноприлу та амлодипіну на серцево-судинний прогноз [3,19,145,149,183].

Комбінована терапія забезпечує наступні переваги:

- значне посилення антигіпертензивного ефекту за рахунок взаємного потенціювання дії окремих препаратів. Це відбувається внаслідок придушення різних пресорних систем, а також нейтралізації контррегуляторних механізмів, що зменшують ефективність окремих препаратів;
- зниження частоти небажаних явищ. По-перше, взаємне потенціювання антигіпертензивного ефекту дозволяє використовувати в комбінаціях більш низькі дози препаратів, що знижує частоту побічних ефектів. По-друге, більшість раціональних комбінацій забезпечують взаємну нейтралізацію побічних дій окремих препаратів;
- підвищення частоти відповіді на лікування і частоти досягнення цільових рівнів АТ. Комбінація лікарських засобів, що забезпечує блокування декількох механізмів підтримки підвищеного АТ, збільшує ймовірність впливу на пресорну систему, найбільш активну у конкретного пацієнта. Призначення комбінованої терапії в два рази збільшує ймовірність відповіді на лікування;
- більш ефективний захист органів-мішеней АГ, отже, більш виражене зниження ризику ускладнень.

Разом з тим комбінованій терапії притаманні і недоліки. Найбільш істотним з них є ускладнення режиму терапії і підвищення її вартості, що негативно позначається на прихильності хворих до лікування. Остання сама по собі є найважливішим чинником, що визначає частоту досягнення цільових значень АТ і, отже, ефективність терапії АГ та профілактики її ускладнень.

Раціональним рішенням даної проблеми є використання фіксованих комбінацій лікарських препаратів. До їх безперечних переваг відносяться:

- зниження кількості прийнятих таблеток, що супроводжується підвищенням прихильності пацієнтів до лікування;

- простота призначення доз, що також покращує прихильність і контроль за дотриманням рекомендацій лікаря;
- подальше зменшення частоти небажаних явищ, оскільки, в силу синергізму дії, у фіксованих комбінаціях використовуються знижені дози лікарських препаратів;
- зменшення вартості лікування, так як фіксовані комбінації завжди дешевше, ніж відповідні лікарські препарати, призначені окремо [1,3,29,61,215].

Отже, в даний час використовується два принципових підходи до медикаментозного лікування АГ: послідовна монотерапія з вибору ефективного засобу або комбінована терапія в режимі послідовного призначення препаратів або використання фіксованих комбінацій антигіпертензивних засобів. Обидва підходи мають переваги і недоліки. Сучасні уявлення про патогенез АГ привертають увагу до фіксованих низькодозованих комбінацій, які дозволяють збільшити ефективність лікування, зменшити ризик небажаних явищ і підвищити прихильність пацієнта до лікування, а отже, оптимізувати терапію у великої кількості пацієнтів. Тим не менш, необхідні подальші великомасштабні контрольовані дослідження для вивчення впливу цих відносно нових препаратів на інформативні проміжні показники і віддалений прогноз [67,81,82,129,215].

#### 1.4 Загальна характеристика лікарських препаратів антигіпертензивної дії першої лінії

1.4.1 Інгібітори АПФ. Розглянемо детальніше деякі групи антигіпертензивних препаратів, які найчастіше застосовуються у медикаментозній терапії артеріальної гіпертензії.

В даний час інгібітори АПФ є одними з найбільш популярних антигіпертензивних засобів та найважливішими засобами лікування

хронічної серцевої недостатності із систолічною та діастолічною дисфункцією лівого шлуночка [16,67].

Історія інгібіторів АПФ розпочинається з препарату тепротід – першого представника цієї групи, який було створено в 1971 році в лабораторії фірми «Squibb». Тепротід був синтезований з отрути гримучої змії *Bothrops Jararaca*, але через високу токсичність, короткочасність дії та внутрішньовенний шлях введення не набув поширення в клінічній практиці. Розробка нових інгібіторів АПФ була продовжена D. Gusman і M. Ondetti. В 1975 році в тій же лабораторії був синтезований перший оральний препарат - каптоприл. Рік потому була опублікована перша стаття про успішне клінічне використання каптоприлу при АГ. На сьогоднішній час вже створено близько 50 препаратів групи інгібіторів АПФ, показання до застосування яких постійно розширюються. Загальноприйнятої класифікації інгібіторів АПФ досі не існує. Найбільш розповсюджена хімічна класифікація, згідно з якою препарати поділяють на чотири основні класи залежно від того, яка хімічна група в молекулі лікарської речовини зв'язується з атомами цинку в активних центрах АПФ. Виділяють засоби, що містять сульфгідрильну групу (каптоприл, метіоприл, зофеноприл); карбоксиалкільну групу (еналаприл, раміприл, спіраприл, лізиноприл); фосфінільну групу (фозиноприл, церонаприл); гідроксамову групу (ідраприл) [3,109,110].

Біологічну активність мають чотири інгібітора АПФ – каптоприл, лізиноприл, церонаприл, лібензаприл. Всі інші препарати, що представляють дану групу є неактивними речовинами або проліками. Вони перетворюються в активні діацидні метаболіти лише після всмоктування в шлунково-кишковому тракті в результаті гідролізу. За тривалістю клінічного ефекту інгібітори АПФ поділяють на 3 групи:

- короткої дії – необхідно призначати 2-3 рази на добу (каптоприл, метіоприл);
- середньої тривалості – слід приймати не менше 2-х разів на добу (еналаприл, зофеноприл);

- тривалої дії – в більшості випадків приймають 1 раз на добу (лізиноприл, спіраприл, периндоприл).

Фармакокінетика активних інгібіторів АПФ неоднакова. У той час як ліпофільний каптоприл частково метаболізується в печінці з утворенням біологічно активних метаболітів, гідрофільні інгібітори АПФ виводяться нирками в незмінному вигляді. Фармакокінетика пролікарських форм також різна. Ступінь ліпофільності значною мірою впливає на всмоктуваність в шлунково-кишковому тракті. Крім того, системна біодоступність препаратів визначається швидкістю і виразністю їх деестерифікації [3,78,81].

Група інгібіторів АПФ зменшує концентрацію ангіотензину II в крові та тканинах, а також збільшує у них вміст брадикініну, завдяки чому знижується тонус судин, а, отже, й артеріальний тиск. Інгібітори АПФ застосовуються для лікування як м'якої, так і тяжкої гіпертензії, особливо вони ефективні у хворих з високою активністю реніну, а також у тих, хто приймає діуретики, оскільки останні підвищують рівень реніну та активність ренін-ангіотензинової системи в крові. Перевагу призначенню інгібіторів АПФ надають у наступних випадках:

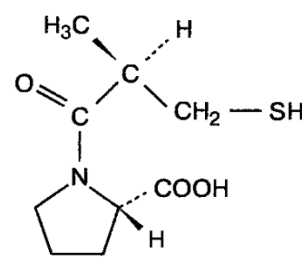
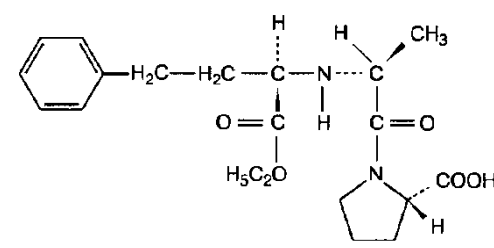
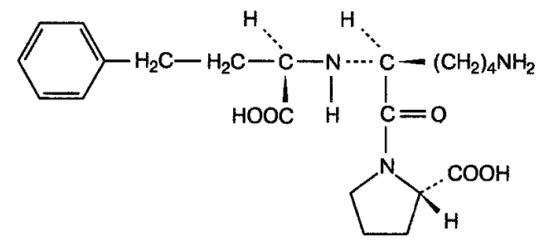
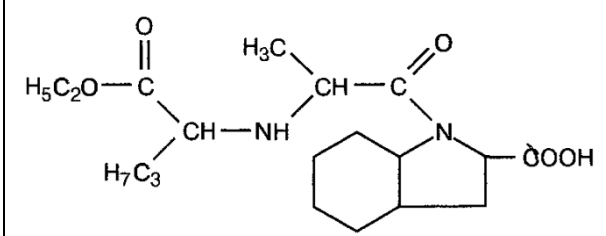
- супутня серцева недостатність;
- безсимптомне порушення систолічної функції лівого шлуночка;
- супутній цукровий діабет;
- гіпертрофія лівого шлуночка;
- ішемічна хвороба серця, в т. ч. перенесений інфаркт міокарда;
- атеросклероз сонних артерій;
- хронічна хвороба нирок (гіпертензивна або діабетична нефропатія).

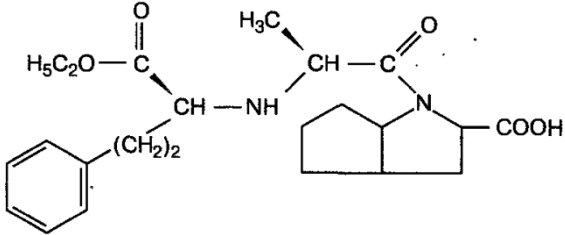
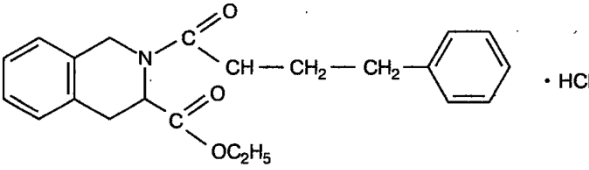
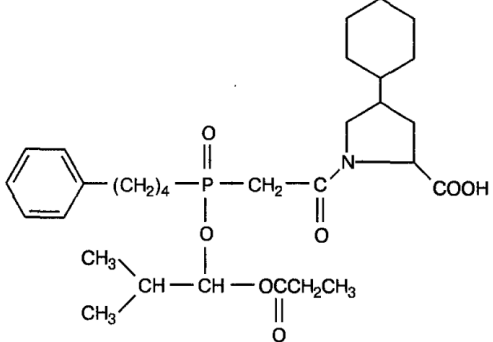
Подібно до антагоністів кальцію, інгібітори АПФ є метаболічно нейтральними препаратами. Побічні ефекти від прийому даної групи препаратів – здатність викликати ниркову недостатність у хворих із двостороннім стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки, а також сухий кашель, який спостерігається у 10-12 % хворих, які приймають ці препарати [78,81].

За АТС-класифікацією монокомпонентні інгібітори АПФ представлені на вітчизняному ринку наступними лікарськими засобами: Каптоприл, Еналаприл, Лізиноприл, Периндоприл, Раміприл, Хінаприл, Фозиноприл, Спіраприл, Моексиприл, Зофеноприл, Еналаприлат (табл. 1.1) [69,78,81].

Таблиця 1.1

### Антигіпертензивні засоби – інгібітори АПФ

Назва засобу	Хімічна назва	Хімічна формула
1	2	3
Каптоприл (Captopril)	1-[(2S)-3-Меркапто-2-метилпропіоніл]-L-пролін	
Еналаприл (Enalapril)	1-[N-[(S)-1-Карбокси-3-фенілпропіл]-L-аланіл]-L-пролін-1'-етиловий ефір	
Лізиноприл (Lisinopril)	1-[N <sup>2</sup> [(S)-1-Карбокси-3-фенілпропіл]-L-лізил]-L-пролін	
Периндоприл (Perindopril)	1-Етиловий ефір 1-[N-[1-карбоксибутіл]аланіл]-гексагідро-2-індолінкарбонової кислоти	

1	2	3
Раміприл (Ramipril)	1-Етиловий ефір [[1-карбокси-3-фенілпропіл]-аланіл]октагідроциклопента[b]-пірроло-2-карбонової кислоти	
Хінаприл (Quinapril)	Етиловий ефір 2-[N-[1-карбокси-3-фенілпропіл]-аланіл]-1,2,3,4-тетрагідро-3-ізохінолінкарбонової кислоти гідрохлорид	
Фозиноприл (Fosinopril)	(4S)-4-Циклогексил-1-[[R-[-(S)-1-окси-2-метилпропокси](4-фенілбутіл)фосфиніл]-ацетил]-L-проліна пропіонат	

Широкого поширення у наш час набули такі інгібітори АПФ, як каптоприл, еналаприл та лізиноприл. Ці лікарські засоби є найоптимальнішими за результатами огляду джерел спеціалізованої літератури, аналізу цінової політики, частоти призначень в умовах стаціонару та з позицій фармакоекономічної ефективності [16,81,110].



1.4.2 Діуретики. Широкого застосування діуретики набули у 50-ті роки минулого століття. Перший тiazидний діуретик гідрохлоротіазид був синтезований у 1952 році, а через 10 років у Європі апробований перший петлевий діуретик фуросемід та у США – буметанід. Діуретики – це перш за все препарати, які значно збільшують об'єм виділеної сечі й екскрецію натрію (натрійурез).

Відомо, що об'єм позаклітинної рідини залежить від кількості натрію хлориду в організмі, тобто діуретики зменшують його вміст і, таким чином, об'єм позаклітинної рідини. З цією метою діуретики використовуються для виведення надлишку рідини у разі об'ємзалежної артеріальної гіпертензії (АГ), хронічної серцевої недостатності (ХСН), ниркової недостатності та цирозу печінки [3,59,67,69,81,109,110].

Діуретики стали одними з перших антигіпертензивних лікарських препаратів, клінічна ефективність яких щодо зменшення частоти розвитку серцево-судинних захворювань і смертності була доведена в багатьох наукових дослідженнях.

На сьогоднішній час практичне значення має класифікація діуретичних препаратів, згідно з якою виділяють:

- петлеві діуретики – препарати, які впливають на функцію епітелію ниркових каналців (дихлотіазид, фуросемід, кислота етакринова, діакарб та ін.);
- калійзберігаючі діуретики (тріамтерен, спіронолактон);
- осмотичні діуретики.

За здатністю гальмувати реабсорбцію  $\text{Na}^+$  в ниркових каналцях (отже, і за силою дії) діуретичні препарати поділяють на такі групи:

- сильні (гальмують реабсорбцію на 10-20 %) – фуросемід, кислота етакринова, маніт;
- середньої сили дії (гальмують реабсорбцію на 5-8 %) – дихлотіазид та ін.;

– слабкі (гальмують реабсорбцію не більше як на 3-5 %) – спіронолактон, тріамтерен.

Відомо, що діуретики і сьогодні залишаються одними з найбільш ефективних антигіпертензивних препаратів. Важливе місце серед них посідають тіазидні та тіазидоподібні діуретики.

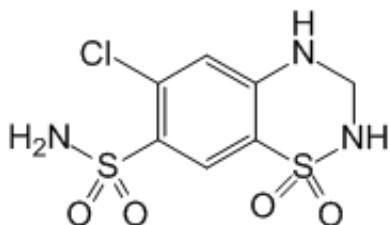
Застосування петлевих діуретиків призводить до швидкого зменшення об'єму циркулюючої крові та тиску у малому колі кровообігу, тим самим збільшуючи об'єм сечі шляхом екскреції води,  $\text{Na}^+$  та інших іонів, знижуючи тиск у лівому і правому шлуночках та зменшуючи периферичний застій і набряк легень. Антигіпертензивний ефект діуретиків додатково реалізується через зменшення реактивності судинної стінки щодо впливів катехоламінів і притаманним для деяких діуретиків вазодилатуючим ефектом [1,3,29,110].

Хоча діуретики можна безпечно застосовувати для більшості пацієнтів, часто трапляються побічні ефекти, які можуть загрожувати життю: гіпокаліємія, магнеземія, гіпохлоремічний алкалоз стають причиною аритмій, нефротоксичності та зростання ниркової недостатності. [1,2,81].

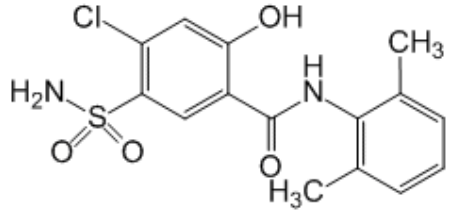
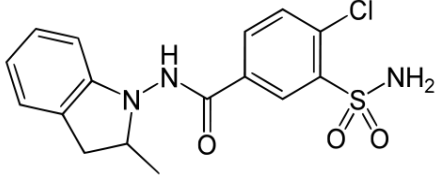
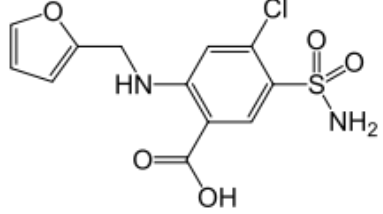
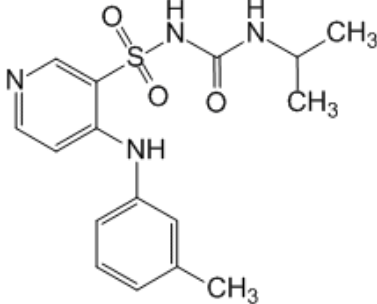
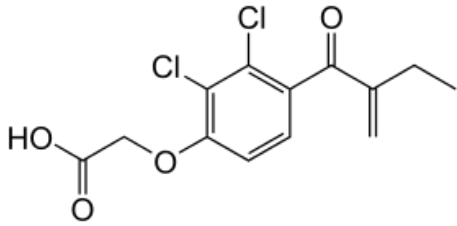
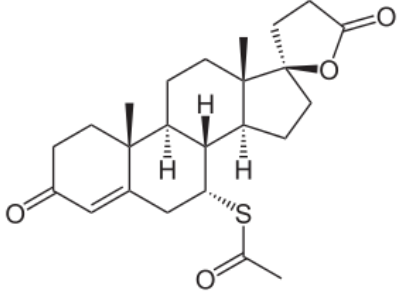
За АТС-класифікацією монокомпонентні діуретичні препарати представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку наступними лікарськими засобами: Гідрохлоротіазид, Ксипамід, Індапамід, Фуросемід, Торасемід, Кислота етакринова, Спіронолактон, Еплеренон (табл. 1.2) [69,81,125].

Таблиця 1.2

### Діуретичні засоби

Назва засобу	Хімічна назва	Хімічна формула
1	2	3
Гідрохлоротіазид (Hydrochlorothiazide)	6-Хлор-7-сульфамойл- 3,4-дигідро-2Н-1,2,4- бензотіадиазин-1,1- диоксид	

Продовж. табл. 1.2

1	2	3
Ксипамід (Xipamidum)	4-Хлор-N-(2,6-диметилфеніл)-3-сульфамоілбензамід	
Індапамід (Indapamidum)	4-Хлор-N-(2-метил-1-індолініл)-3-сульфамоілбензамід	
Фуросемід (Furosemidum)	4-Хлор-N-(2-фурилметил)-5-сульфамоїлантранілова кислота	
Торасемід (Torasemide)	N-[(ізопропіламіно) - карбоніл]-4-[(3-метилфеніл)аміно]-піридин-3-сульфонамід	
Кислота етакринова (Acidum aethacrynicum)	2,3-Дихлор-4-(2-метилєн-1-оксобутил)-феноксиоцтова кислота	
Спіронолактон (Spironolactonum)	γ-Лактон-3-(3-оксо-7α-тіоацетил-17β-окси-4-андростен-17α-іл)пропіонової кислоти	

У теперішній час найбільш поширені представники петльових діуретиків – це фуросемід, торасемід і етакринова кислота. За силою своєї сечогінної дії зазначена група препаратів перевершує інші групи сечогінних засобів. Як правило, вони спричиняють швидку, потужну і відносно нетривалу діуретичну дію, яка підсилюється при збільшенні дози. До групи петльових діуретиків пролонгованої дії з більш широким спектром застосування відноситься торасемід, вперше синтезований в 1988 році. В даний час торасемід є єдиним сечогінним засобом, ефективність якого підтверджена у великих багатоцентрових дослідженнях [81,109,110].

1.4.3 Антагоністи іонів кальцію. Антагоністи іонів кальцію представляють собою велику і досить неоднорідну за хімічною структурою групу лікарських препаратів, що об'єднується однією загальною властивістю - конкурентним антагонізмом щодо потенціалзалежні кальцієвих каналів клітинних мембран. Антагоністи іонів кальцію застосовуються в кардіології більше 30 років. Їх висока антиішемічна і антиангинальна ефективність, а також добра переносимість, встановлені в ході великих клінічних досліджень, сприяли широкому використанню цих препаратів у клінічній практиці. Перший представник блокаторів кальцієвих каналів (БКК) – верапаміл був синтезований у 1959 році. У 1963 р розпочато використання верапамілу в клініці для лікування стенокардії. У 70-ті роки минулого століття були створені і почали застосовуватися в клініці два інших представника БКК – ніфедипін і дилтіазем. З цього часу антагоністи іонів кальцію зайняли міцні позиції в кардіологічній практиці. Протягом останніх декількох років відбувається активне збільшення арсеналу застосовуваних препаратів цього класу. Удосконалюються лікарські форми вже існуючих препаратів, синтезуються нові хімічні сполуки, переглядаються показання для їх застосування [1,3,6,29,78,110].

Основні ефекти антагоністів іонів кальцію:

- впливають на трансмембранний вхід іонів кальцію по повільних каналцях в кардіоміоцити при збудженні. Це зменшує Са-залежне розщеплення АТФ, силу скорочення міокарда і потребу серця в кисні;
- знижують тонус гладкої мускулатури стінки судин, що залежить від іонів кальцію, і усувають (попереджають) їх спастичне скорочення. Дилатація системних судин, переважно артеріол, знижує опір у великому колі кровообігу і зменшує постнавантаження на серце;
- збільшують коронарний кровотік в ішемізованих ділянках за допомогою зменшення коронароспазма та скорочення;
- знижують надходження іонів кальцію в клітини синоатріального і атріовентрикулярного вузлів, що уповільнює частоту спонтанних збуджень нормального водія ритму серця, а також швидкість атріовентрикулярного проведення;
- знижують агрегацію тромбоцитів і утворення тромбоксану;
- обмежують перекисне окислення ліпідів, що попереджає утворення вільних радикалів;
- виявляють антиатерогенні властивості; на ранніх стадіях атеросклерозу перешкоджають утворенню нових атеросклеротичних бляшок [1,3,108,110].

Існує багато класифікацій блокаторів кальцієвих каналів – залежно від хімічної будови, тканинної специфічності, тривалості дії та ін.

Найбільш широко використовується класифікація, що відображає хімічну гетерогенність антагоністів кальцію. Виходячи з хімічної структури зазвичай антагоністи кальцію поділяють на такі групи:

- фенілалкіламіну (верапаміл);
- 1,4-дигідропіридини (амлодипін, фелодипін, ніфедипін, нимодипін, нітрендипін, лацидипін, лерканідипін);
- бензотіазепіну (дилтіазем).

До першого покоління блокаторів кальцієвих каналів відносяться ніфедипін, верапаміл і дилтіазем. Всі ці препарати були отримані в 60-х

роках ХХ століття і зберігають своє значення до теперішнього часу (їх називають препаратами I покоління або препаратами-прототипами). Три основних препарати цієї групи істотно відрізняються за хімічною будовою, місцем зв'язування на кальцієвих каналах. Так, вибірковість дигідропіридинових БКК ніфедипіну та амлодипіну відносно судин в 10 разів, фелодипіну та ісрадипіна – в 100, а Нісолдипін – в 1000 разів більше, ніж у відношенні міокарда, в порівнянні з верапамілом і дилтіаземом. Короткодійний ніфедипін використовується сьогодні в основному для купірування гіпертонічних кризів, в той час як інші пролонговані форми ніфедипіну в числі інших БКК рекомендуються для тривалого лікування хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) та артеріальну гіпертензію.

Похідні діфенілалкіламіна (група верапамілу) і бензотіазепіну (група дилтіазему) впливають як на судини, так і на серце. Вони пригнічують автоматизм синусового вузла, подовжують атріовентрикулярну провідність, підвищують рефрактерність атріовентрикулярного з'єднання, зменшують периферичний судинний опір і попереджають спазм коронарних артерій. Препарати цих груп знижують частоту серцевих скорочень (ЧСС), для верапамілу більш характерний негативний інотропний ефект. На сьогоднішній день у групі БКК – похідних дигідропіридину – сучасні пролонговані лікарські форми практично повністю витіснили короткодійні препарати I покоління [3,44,81,110].

Препарати нового покоління являють собою різні лікарські форми:

- з уповільненим вивільненням – retard або slow-release (у вигляді таблеток та капсул);
- з двофазним вивільненням (rapid-retard);
- терапевтичні системи 24-годинної дії (система GITS).

Синтезований єдиний лівообертаючий ізомер амлодипіну – S-амлодипін, який зберігає всі позитивні ефекти на серцево-судинну систему рацемічної форми амлодипіну, але в дуже незначній кількості випадків викликає несприятливі побічні ефекти у вигляді периферичних набряків. Крім цього, є

ще один позитивний ефект препарату у вигляді меншого метаболічного навантаження на печінку. Було показано, що нова форма препарату має високу клінічну ефективність при половинній дозі в порівнянні з рацемічною формою амлодипіну [3,67,78,81,213].

1.4.4 Блокатори рецепторів ангіотензину II. Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) – це нове покоління антигіпертензивних лікарських засобів, створених приблизно через 10 років після появи інгібітору АПФ. Ця група препаратів почала застосовуватися в клінічній практиці пізніше інших класів препаратів. Першим препаратом цієї групи був саралазин, речовина, структурно подібна до ангіотензину II і діє як конкурентний інгібітор ангіотензинових (АТ) рецепторів. Він не отримав особливого поширення, оскільки може вводитися тільки парентерально, а тривалість його дії занадто мала. Довгі роки саралазин був присутній в підручниках, як єдиний і екзотичний представник групи БРА, демонструючи досягнення експериментальної фармакології. БРА були рекомендовані для тривалого лікування АГ в 1999 році. З цього часу частота використання даного класу препаратів в кардіологічній практиці (і в першу чергу - серед пацієнтів з АГ і хронічною серцевою недостатністю) неухильно зростала. Другий препарат в групі БРА – лозартан був синтезований лише наприкінці 90-х років ХХ століття (D. Carini, J. Duncia). Він є імідазоловим похідним і володіє високою вибірковістю до АТ<sub>1</sub>-рецепторів. Надалі були створені інші непептидні БРА, названі згодом сартанами, що володіють певними перевагами при лікуванні серцево-судинних захворювань, але лозартан і донині є широко застосовуваним препаратом [1,56,67,131].

В даний час група БРА представлена чотирма підгрупами, які відрізняються за хімічною структурою:

- біфенілові похідні тетразолу: лозартан, ірбесартан, кандесартан;
- небіфенілові похідні тетразолу: телмісартан;
- небіфенілові нететразоли: епросартан;
- негетероциклічні сполуки: валсартан.

Телмісартан, епросартан, валсартан та ірбесартан є активними лікарськими формами. Кандесартан і лозартан представляють собою проліки і стають активними після низки метаболічних перетворень в печінці. Крім того, у лозартану є активні метаболіти, які володіють більш сильною і тривалою дією, ніж самі препарати. [67,69,81].

Згідно Європейських рекомендацій з лікування гіпертонії основними показаннями до призначення блокаторів рецепторів ангіотензину II є:

- серцева недостатність;
- перенесений інфаркт міокарда;
- діабетична нефропатія;
- протеїнурія/мікроальбумінурія;
- гіпертрофія лівого шлуночка серця;
- фібриляція передсердь;
- метаболічний синдром;
- непереносимість інгібіторів АПФ.

Відмінність сартанів від інгібіторів АПФ полягає у тому, що при їх застосуванні в крові не підвищується рівень білків, пов'язаних із запальними реакціями. Це дозволяє уникнути таких небажаних побічних реакцій, як кашель та ангіоневротичний шок. У 2000-х роках пройшли серйозні дослідження, які підтвердили наявність у антагоністів рецепторів ангіотензину потужної дії із захисту внутрішніх органів від пошкоджень через гіпертонію. Відповідно, у пацієнтів поліпшується серцево-судинний прогноз. У хворих, які мають високий ризик інфаркту та інсульту, знижується ймовірність серцево-судинної катастрофи. При діабетичній нейропатії гальмується розвиток останньої стадії ниркової недостатності, сповільнюється перехід від мікроальбумінурії до вираженої протеїнурії, тобто зменшується виділення білка з добовою сечею [67,110].

З 2001 по 2008 роки постійно розширювалися показання до застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II в Європейських клінічних рекомендаціях з лікування артеріальної гіпертензії. Сухий кашель і



непереносимість інгібіторів АПФ давно вже не є єдиним показанням для їх призначення. Дослідження LIFE, SCOPE і VALUE підтвердили доцільність призначення сартанів при серцево-судинних захворюваннях, а дослідження IDNT і RENAAL – при проблемах з функцією нирок.

Відмінна особливість блокаторів рецепторів ангіотензину II полягає в хорошій, порівняно з плацебо, переносимості. Побічні ефекти при їх прийомі спостерігаються значно рідше, ніж при використанні інгібіторів АПФ. На відміну від останніх, застосування блокаторів ангіотензину II не супроводжується появою сухого кашлю. Значно рідше розвивається також ангіоневротичний набряк [56,110].

1.4.5 Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів. Перший блокатор  $\beta$ -адренорецепторів протеналол був синтезований у 1962 році під керівництвом J. Black. Але виявилось, що цей препарат викликає рак у мишей, тому на людях його не випробовували. Першим лікарським препаратом для людей став пропранолол, який створили в 1964 році. За розробку пропранололу і "теорії"  $\beta$ -блокаторів J. Black отримав Нобелівську премію з медицини в 1988 році. Найсучасніший препарат цієї групи – небіволол – з'явився на фармацевтичному ринку в 2001 році. Він та інші  $\beta$ -блокатори третього покоління мають додаткову важливу корисну властивість – розслаблюють кровоносні судини. Всього в лабораторіях було синтезовано більше 100 різних  $\beta$ -блокаторів, але не більше 30 з них використовувалися або досі використовуються лікарями [1,29,66,71,110].

Механізм дії  $\beta$ -блокаторів полягає в блокуванні  $\beta_1$ -адренорецепторів, "затуляючи" серце від дії адреналіну та інших гормонів. У результаті робота серця полегшується, воно скорочується рідше і з меншою силою. Це призводить до зменшення частоти нападів стенокардії та порушень серцевого ритму, знижується ймовірність раптової серцевої смерті.

Під дією  $\beta$ -блокаторів кров'яний тиск знижується, одночасно через кілька різних механізмів:

- зменшення частоти і сили серцевих скорочень;

- зниження серцевого викиду;
- зниження секреції і зменшення концентрації реніну у плазмі;
- пригнічуючий вплив на центральну нервову систему;
- вплив на судиноруховий центр – зниження центрального симпатичного тонусу;
- зниження периферичного тонусу судин при блокаді  $\alpha_1$ -рецепторів чи вивільненні оксиду азоту (NO).

Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, що застосовуються для довготривалої терапії серцево-судинних захворювань, розподілено на групи в залежності від селективності (табл.1.3) [78,81,110].

*Таблиця 1.3*

**Класифікація монопрепаратів блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів (за селективністю)**

Властивості	Препарати
Неселективні блокатори $\beta$ -адренорецепторів	Пропранолол, соталол
Селективні блокатори $\beta$ -адренорецепторів	Метопролол, атенолол, бетаксол, бісопролол, есмолол, небіволол
Поєднані блокатори $\alpha$ - та $\beta$ -адренорецепторів	Карведілол

Відомо, що  $\beta$ -адреноблокатори можуть несприятливо впливати на вуглеводний і ліпідний обміни. При їх застосуванні також можливий розвиток депресії і сексуальної дисфункції. Однак вищезазначені та інші відомі побічні ефекти більшою мірою притаманні неселективним  $\beta$ -адреноблокаторам. Можливість застосування цих препаратів у хворих з метаболічним синдромом і цукровим діабетом другого типу є темою медичних дискусій, оскільки саме ці стани досить часто супроводжують АГ та ІХС і погіршують їх прогноз.

Як показали результати багаточисельних досліджень, селективні  $\beta$ -блокатори, якщо вони застосовуються в невисоких дозах, цілком безпечні в цьому відношенні і добре переносяться хворими.

У списку основних антигіпертензивних препаратів, що застосовуються при лікуванні АГ,  $\beta$ -блокатори займають одне з головних місць, поступаючись тільки інгібіторам АПФ. Однак за здатністю знижувати артеріальний тиск вони не поступаються іншим препаратам першого ряду.

При лікуванні АГ перевагу слід віддавати пролонгованим (що діють 24 години і запобігають ранковим підйомам АТ) і високоселективним  $\beta$ -адреноблокаторам, таким як бетаксоллол, бісопролол, метопролол, небіволол [67,69,81,154,184,207].

Найбільше клінічне значення в якості антигіпертензивного препарату має Метопролол. Метопролол – це кардіоселективний  $\beta_1$ -адреноблокатор без внутрішньої симпатоміметичної активності і незначною мембраностабілізуючою дією. Проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Близько 90% препарату виводиться з сечею у вигляді неактивних метаболітів. Ниркова недостатність не вимагає корекції дози. При внутрішньовенному введенні максимальний ефект досягається через 10-20 хвилин. Еквівалентні дози при пероральному прийомі та внутрішньовенному введенні становлять 2,5:1. Зазвичай при гострому коронарному синдромі (ГКС) починають лікування внутрішньовенним введенням 15 мг (по 5 мг з 5-хвилинними інтервалами, кожна доза вводиться протягом 1-2 хвилин). Через 15 хвилин після введення останньої дози – пероральний прийом метопрололу. Потім, на 3-7-му добу, коли гемодинамічні параметри хворого стабілізуються, пацієнта доцільно перевести на тривалодіючий метопрололу сукцинат (Беталок ЗОК) [29,69,110,119,190,204].

Лікування  $\beta$ -адреноблокаторами, розпочате в першу добу захворювання, при відсутності протипоказань повинно тривати невизначено довго. Протипоказаннями до призначення  $\beta$ -адреноблокаторів при гострому інфаркті міокарда прийнято вважати: інтервал PQ>0,24 сек,

атріовентрикулярну блокаду 2-3 ступеня, хронічну обструктивну хворобу легенів і бронхіальну астму, ЧСС<45 ударів за 1 хв., систолічний АТ<100мм рт.ст., кардіогенний шок, виражену серцеву недостатність.

При наявності вищеперелічених станів терапію  $\beta$ -адреноблокаторами рекомендовано відкласти до стабілізації стану. Електрофізіологічні ефекти метопрололу такі ж, як у неселективних  $\beta$ -адреноблокаторів: він викликає синусову брадикардію, помірне подовження часу синоатріального проведення, уповільнення проведення по атріовентрикулярному з'єднанню, подовження його рефрактерного періоду. Рефрактерні періоди синусового вузла, передсердь, волокон Гіса-Пуркін'є не змінюються. Таким чином, на сьогоднішній день існує досить серйозна доказова база, що дозволяє сформулювати рекомендації щодо застосування  $\beta$ -адреноблокаторів при ГКС [29,110,128,142,145].

Враховуючи безліч даних, які доводять позитивний вплив  $\beta$ -адреноблокаторів на прогноз хворих з ГКС, їх слід призначати при відсутності протипоказань і наявності ретельного клінічного та моніторного контролю. Найбільш виправдано застосування  $\beta$ -адреноблокаторів при підвищеному АТ, тахікардії без серцевої недостатності, ангінозного болю, що зберігається, після введення наркотичних анальгетиків. Наявність внутрішньовенних форм препаратів забезпечує більшу безпеку лікування.

В даний час створені  $\beta_1$ -адреноблокатори нового покоління (небіволол, алтіопріл, карведилол), що володіють специфічними фармакологічними властивостями, основними з яких є: 1) високоселективний характер впливу на  $\beta_1$ -рецептори, 2) прямий судинорозширювальний вплив за допомогою блокади периферичних  $\alpha$ -адренорецепторів або стимуляції ендогенної продукції NO. Їх вплив на гемодинаміку виражається в уповільненні серцевого ритму, зниженні АТ, але, на відміну від традиційних  $\beta$ -адреноблокаторів, не супроводжується зменшенням роботи лівого шлуночка [19,66,70,110,113,117].

У ряді робіт показано, що небіволол викликає збільшення фракції викиду лівого шлуночка, кінцевий діастолічний об'єм, ударний об'єм і серцевий викид з одночасним зниженням периферичного судинного опору. Ці ефекти говорять про здатність небівололу покращувати не тільки систолічну, а й діастолічну функції лівого шлуночка. Дуже привабливими є дані про хорошу переносимість небівололу, його вплив на якість життя пацієнтів.

Доведено відсутність зниження прохідності дихальних шляхів при лікуванні небівололом внаслідок його високої селективності до  $\beta_1$ -адренорецепторів, а також поліпшення периферичного кровотоку за рахунок активації шляху L-аргінін / NO в ендотелії, що може дозволити використовувати цей препарат при вираженому системному атеросклерозі з ураженням судин кінцівок, головного мозку. Крім того, не виявлено негативного впливу небівололу на якість життя, а самопочуття пацієнтів, що приймають небіволол, залишається на рівні прийому плацебо за кількістю побічних ефектів [69,81,124]. Однак, робіт, що достовірно оцінюють вплив  $\beta$ -адреноблокаторів, і, зокрема, метопрололу і небівололу, на клінічний перебіг інфаркту міокарда, мало, незважаючи на явні теоретичні передумови його позитивного впливу на реперфузійний синдром і на прояви гострої лівошлуночкової недостатності.

З урахуванням усього вищесказаного, вважається, що подальше створення вискоєфективних  $\beta$ -адреноблокаторів з вазодилатуючою дією, а також які позитивно впливають на енергетичний метаболізм ішемізованого міокарда, що обмежують деструктивну дію оксидативного стресу, є актуальним завданням сучасної фармакології.

Співробітниками НВО «Фарматрон» (м. Запоріжжя) у співпраці з фахівцями кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету, в результаті багаторічного вивчення кардіопротективної, протиішемічної, антиоксидантної і фібринолітичної активності в ряду похідних 4-аміно-1,2,4-триазолу було виділено сполуку під

шифром «МТ» (Гіпертрил), що проявляє високу антигіпертензивну, антиадренергічну, антиангінальну, антиглаукомну, утеротонічну активності [12,26,30,62,64,83,85,86,95-100]. В дисертаційній роботі Георгієвського Г. В. «Аналітичне забезпечення синтезу, стандартизації та організації виробництва похідних 1,2,4-триазолу та їх лікарських форм» в повній мірі викладено аналітичне забезпечення синтезу та організацію виробництва субстанції МТ, а також методів її стандартизації. На сьогодні розроблено ін'єкційний розчин МТ 0,5% - 2 мл, який буде застосовуватися при гострих станах. Але відомо, що лікарські засоби для лікування хронічних 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».

Все вищесказане є теоретичним обґрунтуванням для розробки на основі Гіпертрилу нового антигіпертензивного та антиангінального препарату у вигляді таблеток.

## РОЗДІЛ 2

## ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРІАЛІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

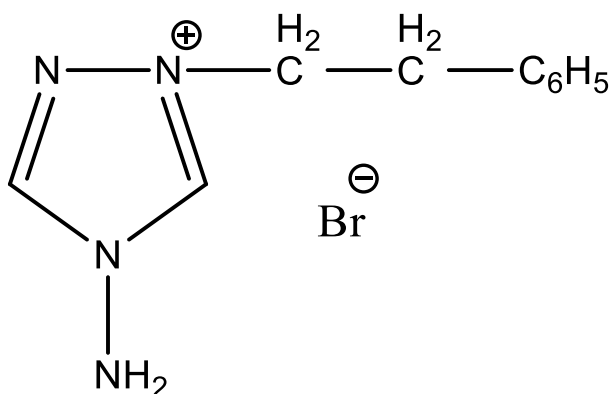
## 2.1 Об'єкти та методи дослідження

Створення нових препаратів передбачає підбір оптимальної лікарської форми, технології її отримання. На кожному з етапів розробки і дослідження лікарського засобу встановлюються специфічні показники якості. Але першочерговим завданням при створенні лікарського засобу є вибір високоефективних діючих речовин та ретельний підбір допоміжних речовин, які матимуть позитивний вплив на ефективність лікарської речовини [130,135,139,170,173,186].

2.1.1 Характеристика діючої та допоміжних речовин. У проведених дослідженнях були використані речовини, що за якісними та кількісними показниками відповідають вимогам ДФУ, МКЯ та міжнародним стандартам [45,57,147,152,165,196,211,216].

Гіпертрин – бромід 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію, кристалічний порошок білого або майже білого кольору із слабким специфічним запахом, гігроскопічний, дуже легко розчинний у воді Р, легко розчинний у 96 % спирті Р і хлороформі Р. Субстанція отримана з ДП «Завод хімічних реактивів» (м. Харків).

М.м. 269,16



Таблиця 2.1

**Допоміжні речовини, використані при розробці складу і технології  
таблеток «Гіпертрил»**

Торгова та хімічна назви допоміжної речовини, виробник, країна, НТД	Характеристика	Функціональне призначення
1	2	3
МКЦ 102, Microcel® MC 102, Blanver Farmaquimica Ltda, Бразилія ЄФ 01/2005:0316	Дрібний порошок мікро-кристалічної целюлози з середнім розміром часток 100 мкм, вологістю до 7 % та насипною густиною 0,28-0,33 г/см <sup>3</sup> , кут насипу менше 42°	Поліфункціональна речовина, наповнювач
МКЦ 200, Microcel® MC 200, Blanver Farmaquimica Ltda, Бразилія ЄФ 01/2005:0316.	Дрібний порошок мікро-кристалічної целюлози з розміром часток 180 мкм, вологістю 7 % та насипною густиною 0,33-0,4 г/см <sup>3</sup>	Поліфункціональна речовина, наповнювач
МКЦ 12, Microcel® MC 12, Blanver Farmaquimica Ltda, Бразилія ЄФ 01/2005:0316	Дрібний порошок мікро-кристалічної целюлози з середнім розміром часток 160 мкм, втрата при висушуванні до 7 %, насипна густина 0,30-0,40 г/см <sup>3</sup>	Поліфункціональна речовина, наповнювач
Просолв 90, Prosolv SMCC® 90, JRS Pharma, Німеччина Japanese Pharmacopoeia Excipients Handbook	Суміш МКЦ та модифікованого діоксиду кремнію, середній розмір часток 90 мкм, насипна густина 0,33-0,4 г/см <sup>3</sup>	Поліфункціональна речовина, наповнювач



## Продовж. табл.2.1

1	2	3
<p>Просолв 50, Prosolv SMCC® 50, JRS Pharma, Німеччина, Japanese Pharmascorpoeia Excipients Handbook</p>	<p>Суміш МКЦ та модифікованого діоксиду кремнію, середній розмір часток в межах 50 мкм, насипна густина 0,33-0,4 г/см<sup>3</sup></p>	<p>Поліфункціональна речовина, наповнювач</p>
<p>Лактоза моногідрат 200 (молочний цукор) Sinoway Industrial Co., Ltd ЄФ 01/2005:0187</p>	<p>Кристалічний порошок без кольору, розчинний у воді</p>	<p>Поліфункціональна речовина, наповнювач</p>
<p>Маніт, Parteck 200 Delta NU, EMD Millipore, Merck KGaA, Німеччина ЄФ 01/2006:0559</p>	<p>Білий кристалічний порошок, без запаху, зі слабким солодким смаком, насипна густина порошку – 0,43 г/см<sup>3</sup></p>	<p>Поліфункціональна речовина, наповнювач</p>
<p>Неосорб 100, Сорбітол, Roquette, Франція ЄФ 01/2005:0435</p>	<p>Білий, практично без запаху, прозорий порошок, який має слабкий солодкий смак</p>	<p>Поліфункціональна речовина, наповнювач</p>
<p>Гранулак 100 GranuLac® Фірма «Meggler», Німеччина ЄФ 01/2005:0187</p>	<p>Подрібнена лактоза моногідрат, з покращеними властивостями для процесів грануляції, насипна густина 0,68 г/см<sup>3</sup></p>	<p>Поліфункціональна речовина, наповнювач</p>
<p>Целактоза 80, Cellactose®80, Meggle, Німеччина ЄФ 01/2005:0187</p>	<p>Порошкова суміш лактози моногідрату (75%) та целюлози (25%), насипна густина порошку 0,37 г/см<sup>3</sup></p>	<p>Поліфункціональна речовина, наповнювач</p>

## Продовж. табл. 2.1

1	2	3
<p>Натрію кроскармелоза, Solutab®A, Blanver Farmaquimica Ltda, Бразилія ЄФ 01/2005:0985</p>	<p>Подрібнений порошок без запаху, білого або білого з сіруватим відтінком кольору, не розчинний у воді Р</p>	<p>Розпушувач</p>
<p>Поліплаздон XL-10, Polyplasdon®XL-10, BASF, Німеччина, Japanese Pharmacoroeia Excipients Handbook.</p>	<p>Нерозчинний полівінілпіролідон з середнім розміром часток 30-50 мкм</p>	<p>Розпушувач</p>
<p>Натрію крохмальгліколят, EXPLOSOL® A, Blanver Farmaquimica Ltda, Бразилія ЄФ 07/2005:0983</p>	<p>Натрієва сіль карбокси- метильованого крохмалю. Білий аморфний порошок без смаку і запаху, не розчинний в спирті, ефірі</p>	<p>Розпушувач</p>
<p>Натрію карбоксиметил- крохмаль Japanese Pharmacoroeia, Excipients Handbook ЄФ 07/2005:0983</p>	<p>Білий аморфний порошок без смаку і запаху, не розчинний в спирті, ефірі</p>	<p>Розпушувач</p>
<p>МКЦ бурст, MCC SANAQ® burst, Pharmatrans Sanaq AG, Швейцарія ЄФ 01/2005:0316</p>	<p>Мікрокристалічна целюлоза з деревини хвойних дерев, сульфітна, вибілена. Кристалічний порошок білого кольору, середній розмір часток 300 мкм</p>	<p>Розпушувач</p>

Продовж. табл. 2.1

1	2	3
Цукор компрі O, Comprisugar O, Suedzucker AG, Німеччина ЄФ 07/2006:0204	Гранульована сахароза з розміром часток близько 0,1-0,6 мм, насипна густина 0,65-0,72 г/см <sup>3</sup> , кут насипу 31-33°	Поліфункціональна речовина, наповнювач
Цукор компрі M3, Comprisugar M3, Suedzucker AG, Німеччина ЄФ 07/2006:0204	Сахароза з мальтодекстрином, розмір часток близько 0,2-0,6 мм, білі гранули, розчині у воді P та етанолі P	Поліфункціональна речовина, наповнювач
Цукор компрі S, Comprisugar S, Suedzucker AG, Німеччина ЄФ 07/2006:0204	Сахароза з глюкозним сиропом, розмір часток 0,1-1,0 мм, білі гранули, розчині у воді P та етанолі P	Поліфункціональна речовина, наповнювач
Кальцію дигідрофосфат безводний, JRS Parma, Німеччина ЄФ 01/2005:0981	Білий кристалічний порошок, без запаху. Молярна маса 234,05 г/моль. Розчинний у воді	Зв'язувальна та ковзна речовина
Сорбіт, Sorbitol, «Аннушка», Україна ЄФ 01/2005:0435	Білий кристалічний гігроскопічний порошок без запаху. Насипна густина – 0,448 г/см <sup>3</sup>	Поліфункціональна речовина, наповнювач
Тальк, Talcum Biogrand, Німеччина ЄФ 04/2005:0438	Легкий, однорідний порошок білого або майже білого кольору, маслянистий на дотик. Практично не розчинний у воді P, 96 % спирті P	Ковзна речовина

Продовж. табл. 2.1

1	2	3
<p>Крохмаль картопляний Фірма «Avebe» Німеччина ЄФ 01/2005:1267</p>	<p>Білий, хрусткий, аморфний і гігроскопічний порошок без смаку і запаху. Нерозчинний у холодній воді, ефірі, спирті; у гарячій воді набухає, і утворює колоїдний розчин – крохмальний клейстер</p>	<p>Ковзна речовина</p>
<p>Крохмаль кукурудзяний Фірма «Avebe» Німеччина ЄФ 01/2005:1267</p>	<p>Однорідний порошок білого кольору з жовтуватим відтінком, без сторонніх запахів. Нерозчинний у холодній воді, ефірі, спирті; у гарячій воді набухає і утворює колоїдний розчин – крохмальний клейстер</p>	<p>Ковзна речовина</p>
<p>Неусілін US 2, Neusilin, Fuji Chemical Industry, Японія ЄФ 01/2005:1388</p>	<p>Синтетичний алюмометасилікат магнію, білий аморфний порошок або гранули, кут настипу 45°</p>	<p>Ковзна речовина</p>
<p>Аеросил 300 Evonik Degussa AG Німеччина ЄФ 01/2005:0434</p>	<p>Білий, аморфний, непористий, індиферентний порошок, що розпушується, містить 99,3 % SiO<sub>2</sub>, не розчиняється у воді Р, кислотах Р і розведених лугах Р, насипна густина 0,05 г/см<sup>3</sup></p>	<p>Ковзна речовина</p>

Продовж. табл. 2.1

1	2	3
<p>Магнію стеарат ТОВ НВП «Електро- газохім», Україна ЄФ 01/2005:0229</p>	<p>Білий порошок, нерозчинний у воді, розчинний у спирті</p>	<p>Змашувальна речовина</p>
<p>Кальцію стеарат ТОВ НВП «Електро- газохім», Україна ЄФ 01/2005:0882</p>	<p>Дрібнодисперсний, жирний на дотик порошок білого або жовтувато-білого кольору з незначним запахом. Практично не розчинний в етанолі 96 % Р, хлороформі Р, ацетоні Р та воді Р</p>	<p>Змашувальна речовина</p>
<p>Кислота стеаринова ТОВ НВП «Електро- газохім», Україна ЄФ 01/2005:1474</p>	<p>Аліфатична карбонова кислота, кристалічний порошок білого або кольору, без запаху, нерозчинний у воді, розчинний у діетиловому ефірі</p>	<p>Змашувальна речовина</p>
<p>Поліетиленгліколь 4000 подрібнений (ПЕГ 4000), CARBOWAX™ Dow Chemical, Німеччина</p>	<p>Високомолекулярний продукт (М.м. 3500-4500) полімеризації окису етилену з нижчими гліколями (або поліетиленгліколем зі зниженою молекулярною масою). Воскоподібні лусочки білого кольору</p>	<p>Змашувальна речовина</p>

Продовж. табл. 2.1

1	2	3
Натрію лаурилсульфат, Kolliphor SLS, BASF®, Німеччина ЄФ 01/2005:0098	Білі або кремові з жовтуватим відтінком кристали, лусочки або порошок, мильний на дотик та гіркий на смак, із слабким запахом. Розчинний у воді, практично не розчиняється у хлороформі та воді	Змашувальна речовина

## 2.2 Характеристика методів дослідження

Оцінку технологічних параметрів проводили загально прийнятими методами згідно вимог ДФУ [45-52].

*Плинність.* Плинність визначали за методикою ДФУ (1 Вид., п. 2.9.16, с.163) за допомогою методу нерухої лійки та методу лійки з вібропристроєм. Плинність порошоків є одним з параметрів, який має важливий вплив на процеси переробки сипких матеріалів. Плинність порошоків характеризується швидкістю їх висипання з лійки, вираженою в секундах і десятих частках секунди, віднесених до 100 г зразка.

*Кут природного укосу* (ДФУ 1.3, п. 2.9.36) визначає потенційну плинність матеріалу і характеризує форму, розмір, питому поверхню часток та когезійні властивості сипкого матеріалу. Вимірювання кута природного укосу проводили за допомогою візирної лінійки і шкали, котрі додаються до приладу ВП-12 А. В лійку, отвір якої знизу закрито, засипали точну наважку (50,0 г) порошку з точністю 0,01 г. Вмикали вібратор і відкривали вихідний отвір, даючи можливість порошку висипатись. Після цього підводили кутомір і за його шкалою визначали кут, який утворився між конусом порошку та площиною поверхні. Для добре сипучих матеріалів кут має бути

в межах 25-35°, для зв'язаних матеріалів 60-70°. Чим менше кут природного укосу, тим краща плинність.

*Насипний об'єм.* Визначення проводили за методикою ДФУ (1 Вид., п. 2.9.15, с. 162). Насипний об'єм визначали шляхом вільного висипання 100 г ( $m$  – маса наважки, у грамах) досліджуваної речовини в градуйований скляний циліндр, який закріплювали на відповідному приладі.

*Зовнішній вигляд таблеток* визначали згідно ДФУ (1 Вид., доп. 2, с. 335). Зовнішній вигляд таблеток визначали візуально при денному освітленні, розглядаючи їх на білому фоні, відбираючи пробу з 20 таблеток. Контролювали форму, колір таблеток і рівномірність поверхні.

*Визначення середньої маси таблеток.* Згідно ДФУ(1 Вид., доп. 1, п. 2.9.5, с. 70-71) зважували 20 таблеток окремо, розраховували середню масу. Для таблеток даної маси припустиме відхилення складає  $\pm 7,5\%$ .

*Визначення стійкості таблеток до роздавлювання.* Випробування таблеток на стійкість до роздавлювання проводили згідно методики ДФУ (1 Вид., п. 2.9.8 с. 161-162) на приладі моделі ТВТ фірми “Erweka” (Німеччина). Для таблеток, діаметром 8 мм стійкість до роздавлювання повинна бути не менше 25 Н .

*Однорідність маси.* Випробування проводили згідно ДФУ (1 Вид., доп. 1, п. 2.9.5, с. 70-71). При цьому зважували 20 таблеток окремо, розраховували середню масу, жодна індивідуальна маса не має відхилитися від середньої на  $\pm 7,5\%$ .

*Визначення стираності таблеток.* Згідно з ДФУ (1 Вид., доп. 2, п. 2.9.7, с.146-147). Випробування проводили з метою з'ясування стійкості таблеток до дії механічного удару або стирання. При визначенні стираності використовували пристрій барабанного типу з однією лопаттю.

*Визначення розпаданя таблеток.* Дослідження розпаданя таблеток проводили згідно ДФУ (1 Вид., доп. 2, п. 2.9.1. с. 131) на приладі серії ZT x20 фірми “Erweka” (Німеччина).

*Розчинення таблеток.* Випробування на цей тест проводилось згідно з методикою, наведеною в ДФУ (1 Вид., доп. 2, п. 2.9.3, с.134). Був використаний прилад з лопаттю. Згідно з методикою за 45 хв у розчин має перейти не менше 75 % і не більше 115 % діючої речовини від вмісту, зазначеного у складі.

*Спектрофотометрія.* Визначення субстанції гіпертрилу, таблеткових мас та таблеток проводили методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій області згідно методики ДФУ (1 Вид., п. 2.2.25, с. 36). В роботі було використано спектрофотометр Optizen POP, Корея.

*Рідинна хроматографія.* Визначення супровідних домішок проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) згідно ДФУ (1 Вид., п. 2.2.29, с.47).

З метою вивчення *біодоступності, фармакологічних властивостей, безпеки* (гостра токсичність (ЛД<sub>50</sub>)) були використані субстанції лікарського препарату, таблетки, а також фармакопейні та робочі стандартні зразки. Для проведення доклінічних досліджень у повному обсязі були використані 30 статевозрілих білих щурів обох статей зі спонтанною генетично обумовленою артеріальною гіпертензією лінії SHR з початковою масою 280-300 г, а також 5 нормотензивних білих безпородних щурів масою 200-220 г, отриманих з розплідника ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України» [13,54,65].

#### *Методи квантово-хімічних розрахунків*

Характер міжмолекулярних взаємодій бромід-аніону і органічного катіона в кристалі броміду 4-аміно-1-(β-фенілетіл)-1,2,4-триазоліа вивчений за допомогою комбінації рентгенодифракційних даних і квантово-хімічних розрахунків методом M06-2X/cc-pvtz. Показано існування зв'язуючих взаємодій  $\pi$ -аніон- $\pi$ -система і вивчені їх характеристики. Всі розрахунки виконані з використанням програми GAUSSIAN09 [23].



### *Статистична обробка*

Статистичну обробку результатів проводили з використанням стандартного пакета аналізу програм статистичної обробки результатів, версії Microsoft Office Excel 2003. Дані представлені у вигляді вибіркового середнього значення  $\pm$  стандартна помилка середнього значення. Достовірність відмінностей між експериментальними групами оцінювали за допомогою Т-критерію Стьюдента і U-критерію Уїтні-Манна комп'ютерної програми «STATISTICA для Windows 6.0» (StatSoft Inc., №AXXR712D833214FAN5) [17,75].

### *Референс (стандартні препарати)*

Як референс-препарат використано метопрололу сукцинат (Беталок ЗОК) – в таблетках по 47,5 мг виробництва Astra Zeneca UK Ltd. (Швеція).

### РОЗДІЛ 3

## ВИБІР РАЦІОНАЛЬНИХ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОК «ГІПЕРТРИЛ» МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

### 3.1 Актуальність розробки таблетованої лікарської форми на основі препарату «Гіпертрил»

Серцево-судинні захворювання – найпоширеніша причина смертності в Україні, і в світі, проте в українському суспільстві обізнаність щодо факторів ризику від них дуже низька, а смертність – дуже висока. Серед патологій серцево-судинної системи найбільш поширена артеріальна гіпертензія. Основна мета лікування АГ – досягнення нормального рівня артеріального тиску. Результати ряду досліджень показали, що зниження артеріального тиску хоча б на кілька мм рт. ст. зменшує ризик розвитку ускладнень, у середньому, на 20–30%. Порівняння різних класів антигіпертензивних препаратів між собою свідчить, що вони мають певні особливості щодо запобігання ускладненням [3,67,110,150,151].

Співробітниками НВО «Фарматрон» (м. Запоріжжя) у співпраці з фахівцями кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету було синтезовано нову оригінальну сполуку з хімічною назвою – бромід 1-( $\beta$ -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолія, на яку отримано свідоцтво на товарний знак під назвою «Гіпертрил». В ході фармакологічних досліджень виявлено, що «Гіпертрил» має поєднані властивості кардіоселективного  $\beta_1$ -адреноблокатора та периферичного вазодилататора, таким чином, проявляє антигіпертензивні, протиішемічні та антиоксидантні властивості [88,93,95-100,104]. На основі препарату «Гіпертрил» вже створено парентеральні лікарські форми, які на теперішній час знаходяться на першій стадії фармакологічних досліджень.

В ході опрацювання літературних джерел нами встановлено, що препарати для лікування артеріальної гіпертензії в більшості випадків потрібно застосовувати протягом довготривалого часу. Більшість препаратів для лікування серцево-судинних захворювань застосовуються у вигляді таблеток [169,180,200,217]. Виходячи з вищесказаного, актуальною є розробка технології таблеток на основі препарату «Гіпертрил».

### 3.2 Вибір допоміжних речовин для отримання таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування

Систематичні доклінічні дослідження гіпертрилу як антигіпертензивного препарату дало можливість встановити  $ED_{50}$  на тваринах і спрогнозувати доцільність його прийому людиною в дозі 20 мг на прийом [29,103,122].

Беручи до уваги результати фармакологічних досліджень, стало доцільним розробити технологію таблеток «Гіпертрил» із вмістом діючої речовини 20 мг. Гіпертрил – дрібнодисперсний порошок, технологічні властивості якого вказують на можливість отримання таблеток методом прямого пресування. Були проведені морфометричні дослідження субстанції гіпертрилу та встановлено розміри часток порошку в діапазоні від 30,6 мкм до 101,5 мкм, середнє значення розміру часток складає 58,4 мкм (рис. 3.1).

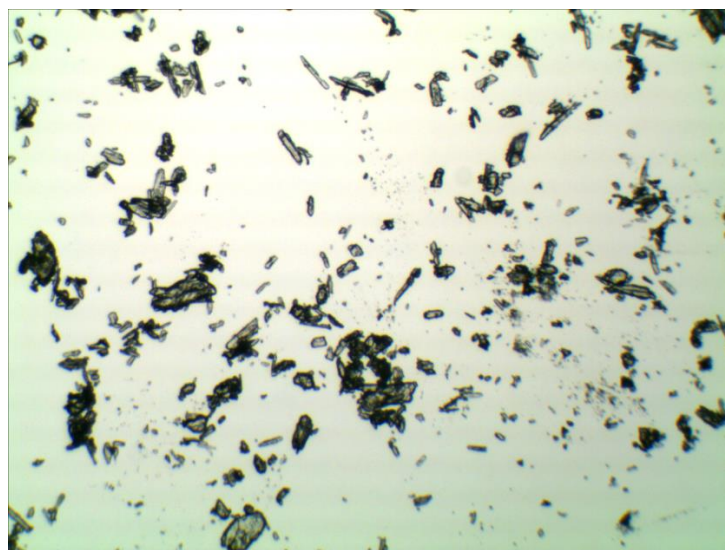


Рис. 3.1. Мікрознімок порошку субстанції гіпертрилу

При отриманні таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування необхідно досягти гомогенності порошкової маси та необхідних фармако-технологічних показників таблеток згідно з вимогами ДФУ [138,153,174,194]. Були проведені дослідження з вибору раціональних ДР з метою отримання таблеток «Гіпертрил» прямим пресуванням [192,193,218]. Досліджено шість груп допоміжних речовин, які володіють різними фізичними та технологічними властивостями (табл.3.1) [148,155,157,188,201,202,209].

Таблиця 3.1

**Допоміжні речовини, які вивчалися при розробці  
таблеток «Гіпертрил»**

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

Продовж. табл. 3.1

1	2
<i>F</i> – змащувальні речовини	<i>f</i> <sub>1</sub> - магнію стеарат <i>f</i> <sub>2</sub> - кальцію стеарат <i>f</i> <sub>3</sub> - кислота стеаринова <i>f</i> <sub>4</sub> - ПЕГ 4000 подрібнений <i>f</i> <sub>5</sub> - натрію лаурилсульфат

Досліджували 30 допоміжних речовин, більшість з яких з'явилися на ринку в останні роки і не мають прикладів використання у фармацевтичній технології при створенні таблетованих препаратів [28,57,118,126,159,165]. Використовували допоміжні речовини як вітчизняного, так і закордонного виробництва, які відповідають вимогам ДФУ та міжнародним стандартам [58,63,175,182,185,205,210].

Склад таблеток «Гіпертрил» був наступний:

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

При вивченні шести якісних факторів використовували один із планів дисперсійного аналізу – шестифакторний експеримент на основі гіпер-греко-латинського квадрату [24,25,43,80,90]. Матриця планування експерименту та результати дослідження порошкових мас та таблеток «Гіпертрил» наведені в табл. 3.2. За результатами експериментальних досліджень провели дисперсійний аналіз (додаток В).

Таблиця 3.2

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

Номер серії	A	B	C	D	E	F	y <sub>1</sub>	y' <sub>1</sub>	y <sub>2</sub>	y' <sub>2</sub>	y <sub>3</sub>	y' <sub>3</sub>	y <sub>4</sub>	y' <sub>4</sub>	y <sub>5</sub>	y' <sub>5</sub>	y <sub>6</sub>	y' <sub>6</sub>	y <sub>7</sub>	y' <sub>7</sub>	y <sub>8</sub>	y' <sub>8</sub>	y <sub>9</sub>	y' <sub>9</sub>	D	D'
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>1</sub>	f <sub>1</sub>	0,50	0,52	0,72	0,76	82,2	93,0	36	37	5	5	1,85	2,18	38,80	39,03	0,33	0,34	3,3	3,5	0,904	0,896
2	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>2</sub>	f <sub>2</sub>	0,46	0,47	0,66	0,67	58,9	65,4	28	29	5	5	1,93	2,19	58,31	59,93	0,14	0,13	5,2	5,5	0,927	0,918
3	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>3</sub>	f <sub>3</sub>	0,50	0,52	0,68	0,70	97,9	94,9	35	33	3	4	3,10	3,07	30,41	31,08	0,64	0,56	5,6	6,5	0,587	0,733
4	a <sub>1</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>4</sub>	f <sub>4</sub>	0,52	0,52	0,66	0,67	26,2	20,1	25	23	4	5	2,75	2,38	54,06	55,08	0,19	0,21	3,4	4,2	0,882	0,918
5	a <sub>1</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>5</sub>	f <sub>5</sub>	0,45	0,45	0,62	0,61	34,6	36,2	35	38	3	4	2,21	2,41	46,53	48,33	0,12	0,15	8,6	9,5	0,727	0,832
6	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>4</sub>	f <sub>5</sub>	0,46	0,47	0,64	0,65	62,4	68,4	35	30	4	5	1,87	1,59	62,03	63,20	0,81	0,73	1,2	1,0	0,610	0,779
7	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>5</sub>	f <sub>1</sub>	0,51	0,52	0,67	0,68	60,1	61,7	25	23	4	5	1,85	1,66	64,65	65,51	0,18	0,32	4,4	5,2	0,912	0,929
8	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>1</sub>	f <sub>2</sub>	0,50	0,49	0,67	0,68	102,3	106,5	35	35	4	5	2,41	2,14	63,63	65,20	0,17	0,19	7,6	8,2	0,872	0,889
9	a <sub>2</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>2</sub>	f <sub>3</sub>	0,48	0,50	0,66	0,67	105,4	93,5	40	37	4	5	1,16	1,53	41,93	43,81	0,19	0,23	8,2	9,1	0,872	0,872
10	a <sub>2</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>3</sub>	f <sub>4</sub>	0,47	0,48	0,63	0,64	34,6	38,6	29	28	4	5	1,42	1,68	45,71	46,51	0,46	0,48	2,8	3,5	0,881	0,896
11	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>2</sub>	f <sub>4</sub>	0,42	0,43	0,61	0,64	107,4	93,6	40	39	2	3	3,07	2,84	18,4	21,13	0,23	0,26	2,3	2,0	0,00	0,454
12	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>3</sub>	f <sub>5</sub>	0,47	0,48	0,65	0,66	102,9	95,6	40	39	3	4	1,68	1,94	30,41	31,86	0,41	0,35	1,1	1,0	0,688	0,827
13	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>4</sub>	f <sub>1</sub>	0,45	0,46	0,63	0,64	29,4	28,9	35	38	4	4	2,44	2,21	53,48	52,52	0,12	0,14	17,7	15,4	0,00	0,00
14	a <sub>3</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>5</sub>	f <sub>2</sub>	0,46	0,47	0,65	0,67	65,8	63,2	36	32	3	4	2,36	2,13	34,8	35,88	0,21	0,26	4,1	4,5	0,716	0,855
15	a <sub>3</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>1</sub>	f <sub>3</sub>	0,44	0,45	0,63	0,64	44,9	41,6	28	30	3	4	2,46	1,90	66,4	64,41	0,39	0,44	1,1	1,1	0,755	0,899
16	a <sub>4</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>5</sub>	f <sub>3</sub>	0,46	0,47	0,64	0,65	29,7	33,2	28	30	4	5	1,82	2,06	65,1	66,68	0,12	0,16	7,4	7,0	0,898	0,914
17	a <sub>4</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>1</sub>	f <sub>4</sub>	0,47	0,46	0,61	0,63	82,6	81,3	40	35	4	5	2,48	2,38	41,2	42,23	0,21	0,25	5,1	5,5	0,877	0,898

Продовж. табл. 3.2

18	a <sub>4</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>2</sub>	f <sub>5</sub>	0,48	0,47	0,64	0,63	56,9	57,6	40	35	5	5	2,10	1,84	53,3	54,65	0,10	0,14	2,5	2,0	0,933	0,935
19	a <sub>4</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>3</sub>	f <sub>1</sub>	0,44	0,46	0,54	0,56	58,3	62,2	37	35	3	4	2,78	2,77	29,3	30,00	0,35	0,37	2,1	2,4	0,667	0,796
20	a <sub>4</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>4</sub>	f <sub>2</sub>	0,46	0,47	0,60	0,61	54,4	63,3	30	28	5	5	1,65	1,92	63,6	64,88	0,40	0,41	8,5	9,5	0,879	0,855
21	a <sub>5</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>3</sub>	f <sub>2</sub>	0,52	0,54	0,70	0,72	39,4	33,0	30	29	3	4	3,69	3,39	24,1	25,83	0,91	0,87	5,0	5,5	0,330	0,416
22	a <sub>5</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>4</sub>	f <sub>3</sub>	0,43	0,44	0,56	0,57	54,2	56,2	35	29	3	4	2,25	2,82	31,5	32,18	0,76	0,74	2,5	2,0	0,537	0,615
23	a <sub>5</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>5</sub>	f <sub>4</sub>	0,43	0,44	0,55	0,56	58,4	61,9	38	33	2	2	4,05	4,45	19,1	18,91	2,02	2,11	1,0	1,0	0,00	0,00
24	a <sub>5</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>1</sub>	f <sub>5</sub>	0,50	0,52	0,68	0,70	48,2	38,3	28	29	2	3	2,82	3,22	17,2	18,45	3,19	3,32	1,5	1,5	0,00	0,00
25	a <sub>5</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>2</sub>	f <sub>1</sub>	0,51	0,52	0,66	0,67	38,7	39,9	35	32	2	3	3,54	3,05	20,1	20,1	3,29	3,43	3,0	3,5	0,00	0,00

*Позначення:*  $y_1$  і  $y'_1$  – вільна насипна маса першої і другої серії дослідів відповідно, г/мл;  $y_2$  і  $y'_2$  – насипна маса після усадки першої і другої серії дослідів відповідно, г/мл;  $y_3$  і  $y'_3$  – плинність порошкових мас першої і другої серії дослідів відповідно, сек/100 г;  $y_4$  і  $y'_4$  – кут природнього укусу першої і другої серії дослідів відповідно, град.;  $y_5$  і  $y'_5$  – процес пресування таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, бал.;  $y_6$  і  $y'_6$  – однорідність маси таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, ±%;  $y_7$  і  $y'_7$  – стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії дослідів відповідно, Н;  $y_8$  і  $y'_8$  – стиранність таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, %,  $y_9$  і  $y'_9$  – розпадання таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, хв.,  $D$  і  $D'$  – функція бажаності першої і другої серії дослідів відповідно.

### 3.3 Фармако-технологічні дослідження порошкових мас «Гіпертрил»

На основі проведеного дисперсійного аналізу зробили висновок про вплив вивчених факторів на фармако-технологічні властивості порошкових мас та таблеток «Гіпертрил». Результати дисперсійного аналізу показали, що на вільну насипну густину порошкових сумішей «Гіпертрил» впливають всі шість вивчених факторів:  $D > A > C > F > E > B$ .

Вплив фактору D (зразків кристалічних допоміжних речовин) на вільну насипну густину показано на рис. 3.2.

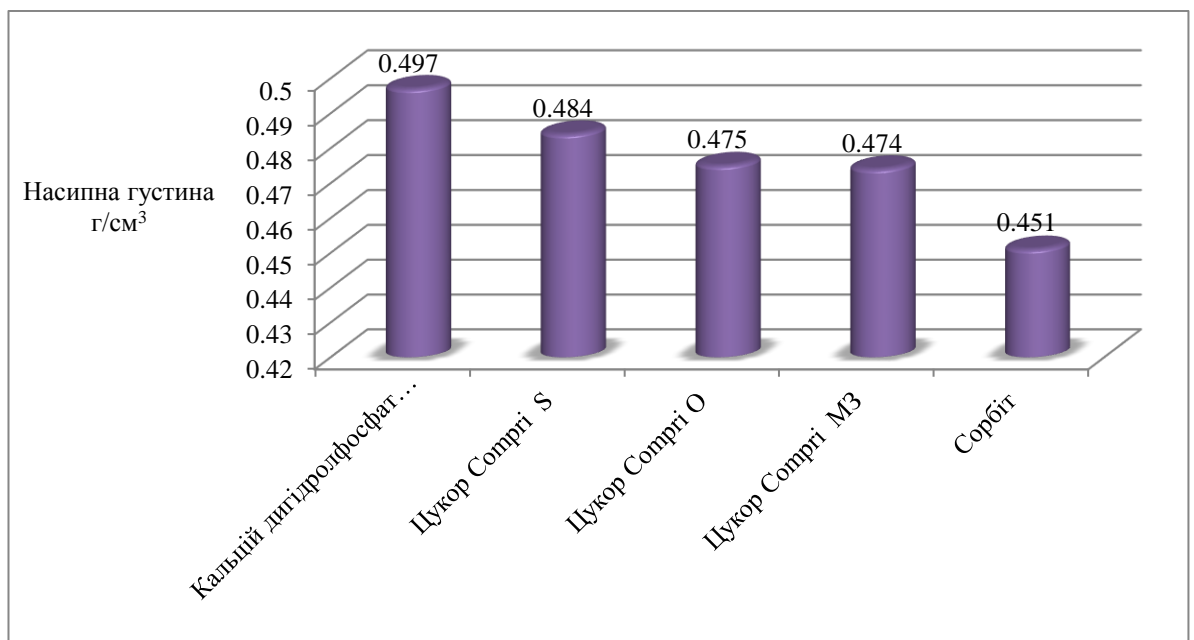


Рис. 3.2. Вплив зразків кристалічних ДР на вільну насипну густину

Аналіз рис. 3.2 показав, що вивчені допоміжні речовини (ДР) за впливом на вільну насипну густину порошоків можна розмістити в наступній послідовності: кальцію дигідрофосфат безводний > цукор Сорпгі S > цукор Сорпгі O > цукор Сорпгі МЗ > сорбіт. Найбільше значення спостерігається при використанні кальцію дигідрофосфату безводного. Також високі значення насипної густини отримували при використанні цукру Сорпгі S, гірші значення дають допоміжні речовини цукор Сорпгі O, цукор Сорпгі МЗ та сорбіт.



Далі було розглянуто вплив фактору А (зразків мікрокристалічної та силікатної целюлози) на насипну густину порошків (рис. 3.3).

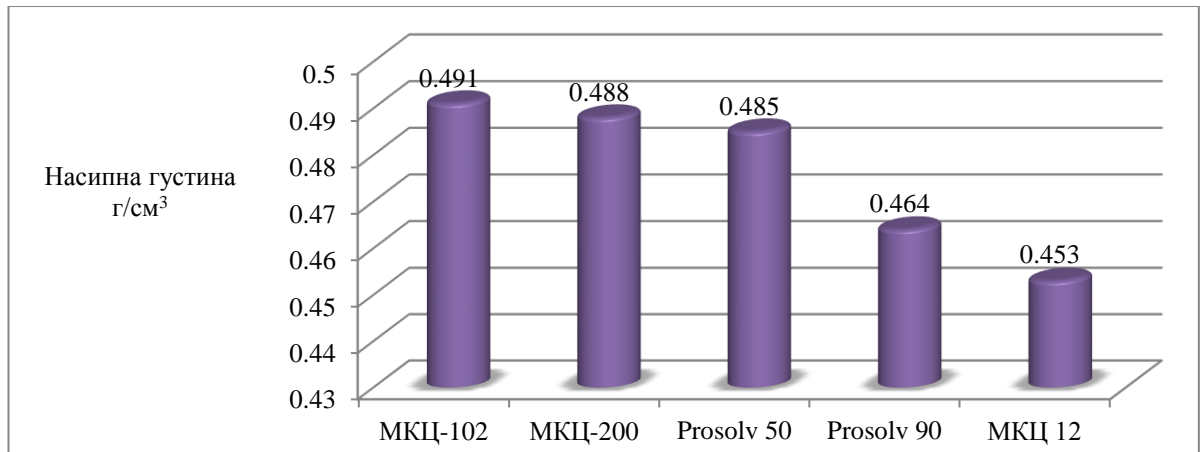


Рис. 3.3. Вплив зразків мікрокристалічної та силікатної целюлози на вільну насипну густину

Проаналізувавши рис. 3.3 бачимо, що вивчені допоміжні речовини за впливом на вільну насипну густину порошків можна розмістити в наступній послідовності: МКЦ-102 > МКЦ-200 > Prosolv 50 > Prosolv 90 > МКЦ-12. Найбільше значення насипної густини спостерігається при використанні МКЦ-102.

Далі розглянули вплив фактору С (розпушувачів) на насипну густину порошків (рис. 3.4).

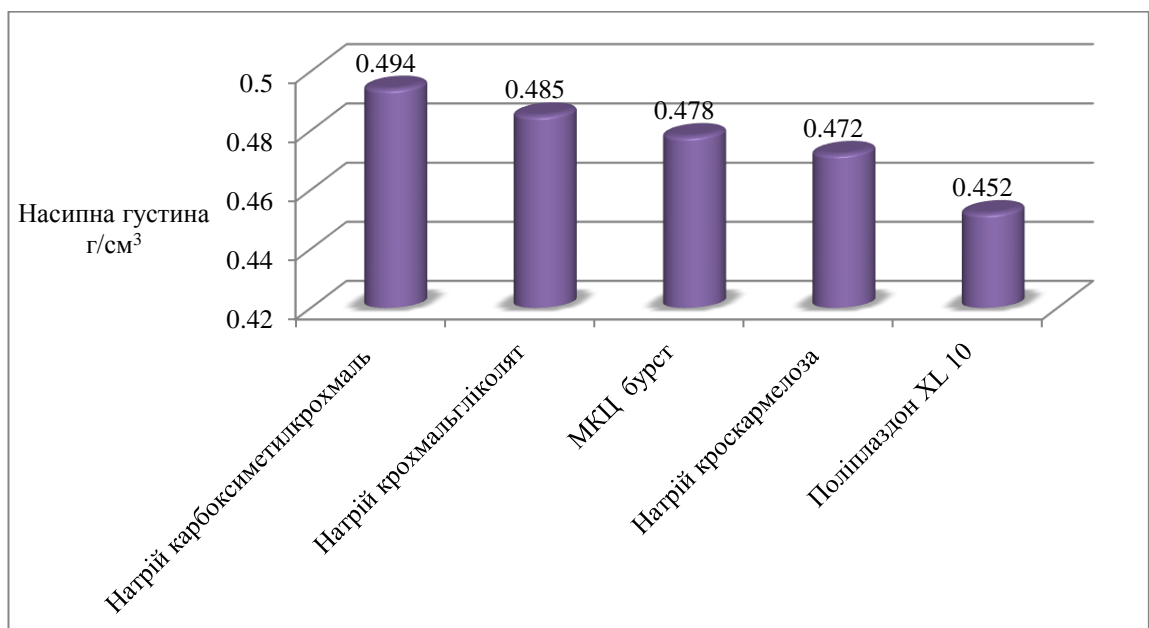


Рис. 3.4. Вплив зразків розпушувачів на вільну насипну густину

Аналіз рис. 3.4 показав, що вивчені допоміжні речовини за впливом на вільну насипну густину порошків можна розмістити в наступній послідовності: натрію карбоксиметилкрохмаль > натрію крохмальгліколят > МКЦ бурст > натрію кроскармелоza > поліплаздон XL 10. Найбільші значення насипної густини спостерігаються при використанні натрію карбоксиметилкрохмалю та натрію крохмальгліколяту, яким несуттєво поступаються МКЦ бурст та натрію кроскармелоza та суттєво поліплаздон.

В подальших дослідженнях розглянули вплив фактору F (змащувальних речовин) на насипну густину порошків (рис. 3.5).

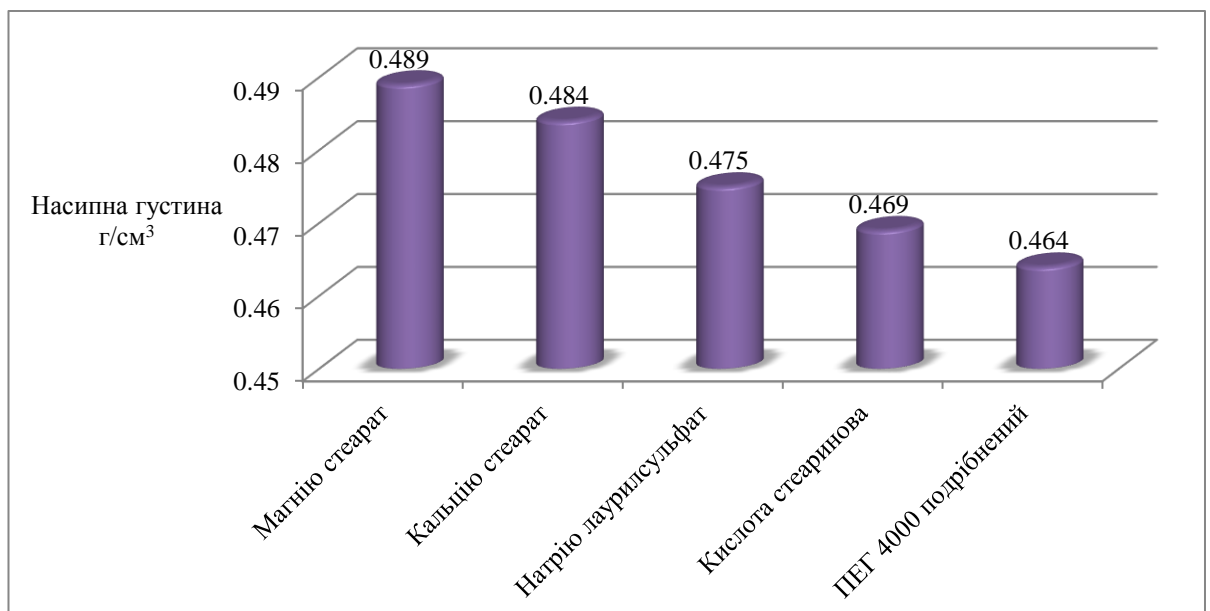


Рис. 3.5. Вплив зразків змащувальних речовин на вільну насипну густину

Розглянувши рис. 3.5 бачимо, що змащувальні допоміжні речовини за впливом на вільну насипну густину порошків можна розмістити в наступній послідовності: магнію стеарат > кальцію стеарат > натрію лаурилсульфат > кислота стеаринова > ПЕГ 4000. Найбільше значення насипної густини спостерігається при використанні магнію та кальцію стеарату. Трохи нижчі значення насипної густини були отримані при використанні натрію лаурилсульфату, кислоти стеаринової та ПЕГ 4000.

В наступних дослідженнях розглянули вплив фактору Е (ковзних речовин) на насипну густину порошків (рис. 3.6).

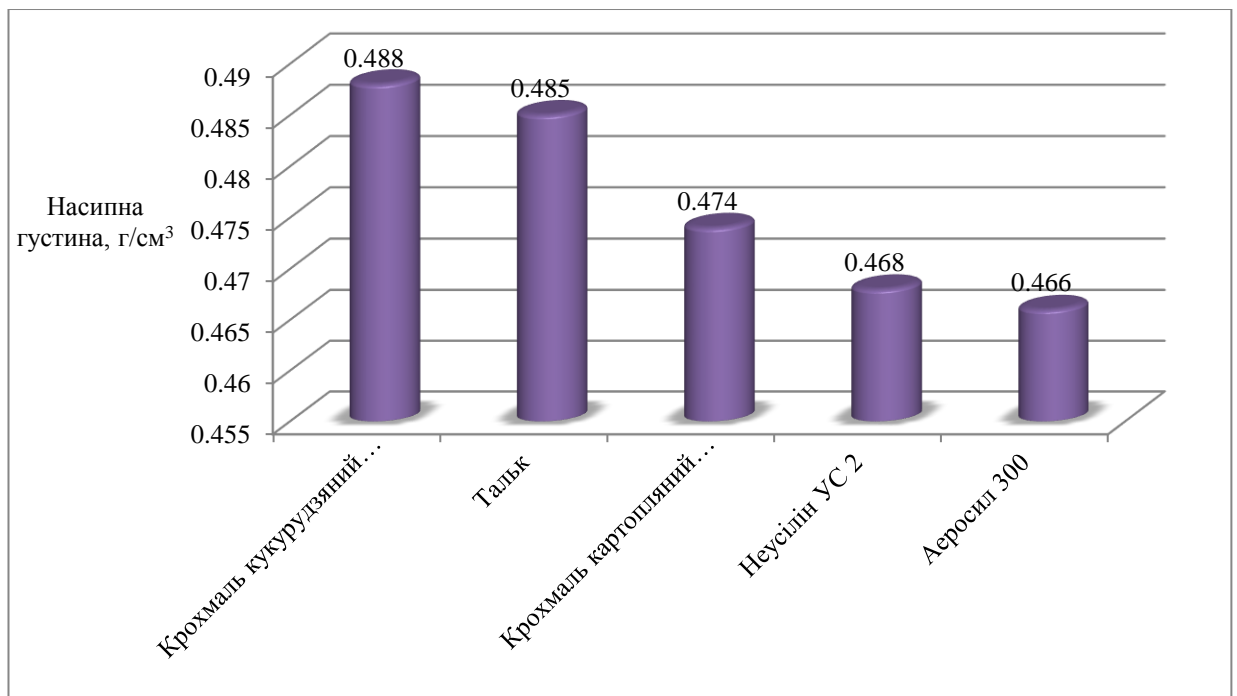


Рис. 3.6. Вплив ковзних речовин на вільну насипну густину порошків

Аналіз рис. 3.6 показав, що ковзні допоміжні речовини за впливом на вільну насипну густину порошків можна розмістити в наступній послідовності: крохмаль кукурудзяний > тальк > крохмаль картопляний > неусілін УС 2 > аеросил 300. Найкраще себе зарекомендували крохмаль кукурудзяний і тальк.

Також в подальших дослідженнях було розглянуто вплив фактору В (зразків дрібнодисперсних цукрів) на насипну густину порошків (рис. 3.7).

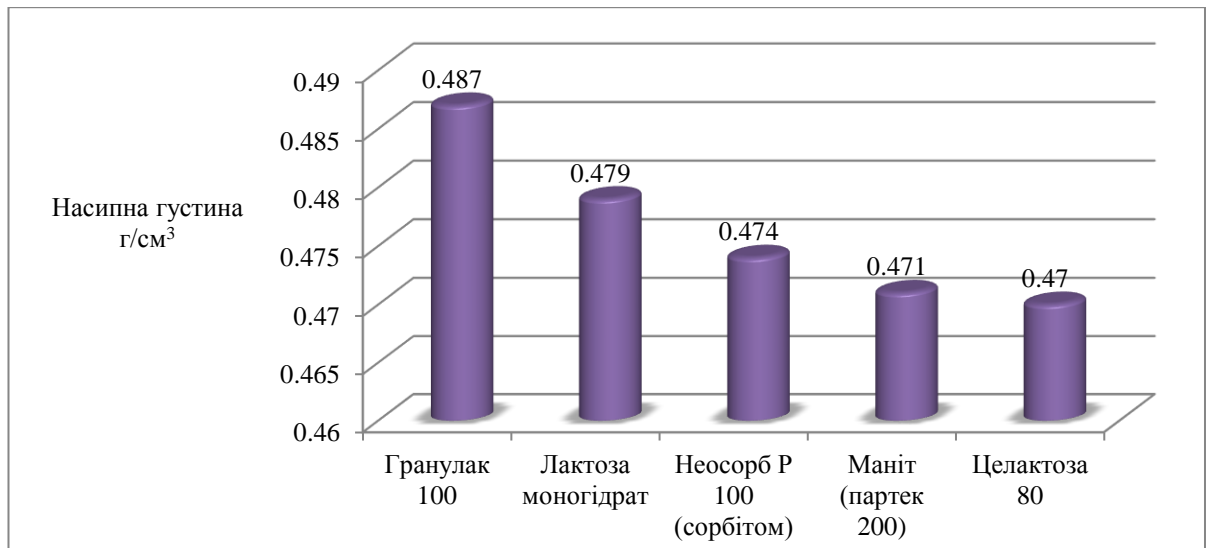


Рис. 3.7. Вплив дрібнодисперсних цукрів на вільну насипну густину порошків

Аналіз рис. 3.7 показав, що дрібнодисперсні цукри за впливом на вільну насипну густину порошків можна розмістити в наступній послідовності: гранулак 100 > лактоза > неосорб Р 100 > маніт > целактоза 80. Найбільше значення вільної насипної густини спостерігається при використанні допоміжної речовини гранулаку 100. Також високі показники були отримані при використанні лактози та неосорбу, трохи нижчі – маніту та целактози.

Результати дисперсійного аналізу показали, що на насипну густину порошкових сумішей «Гіпертрилу» після усадки впливають всі шість вивчених факторів:  $A > D > C > E > B > F$ .

Спочатку було розглянуто вплив фактору А (зразків мікрокристалічної і силікатної целюлози) на насипну густину після усадки (рис. 3.8).

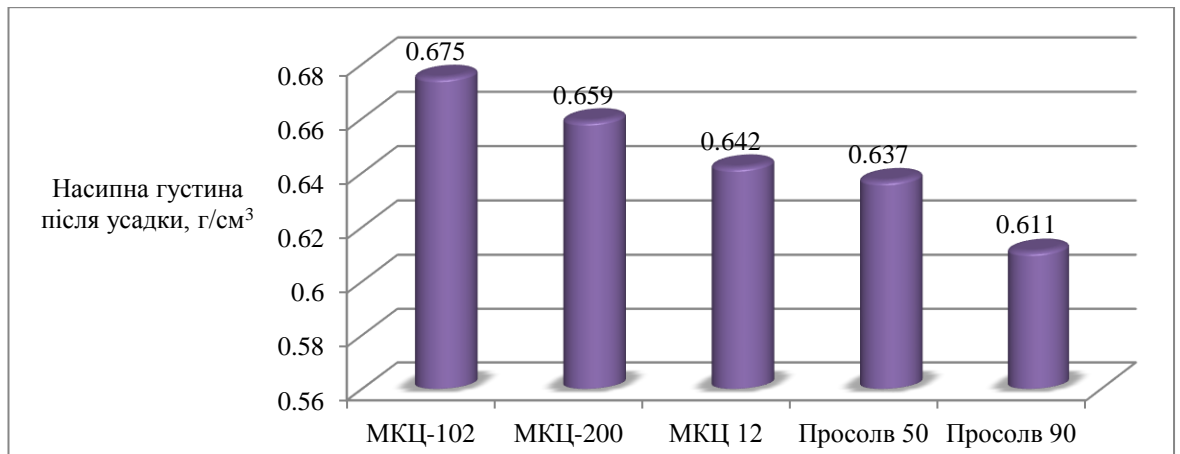


Рис. 3.8. Вплив зразків мікрокристалічної та силікатної целюлози на насипну густина порошоків після усадки

Аналіз рис. 3.8 показав, що зразки мікрокристалічної і силікатної целюлози за впливом на насипну густина порошоків після усадки можна розмістити в наступній послідовності: МКЦ-102 > МКЦ-200 > МКЦ-12 > просолв 50 > просолв 90. Найбільші значення насипної густини після усадки спостерігаються при використанні МКЦ-102 та МКЦ-200. Порівняно нижчі значення насипної густини після усадки були отримані при використанні МКЦ-12, просолву 50 та просолву 90.

В подальших дослідженнях було розглянуто вплив фактору D (кристалічних речовин) на насипну густина порошоків після усадки (рис. 3.9).

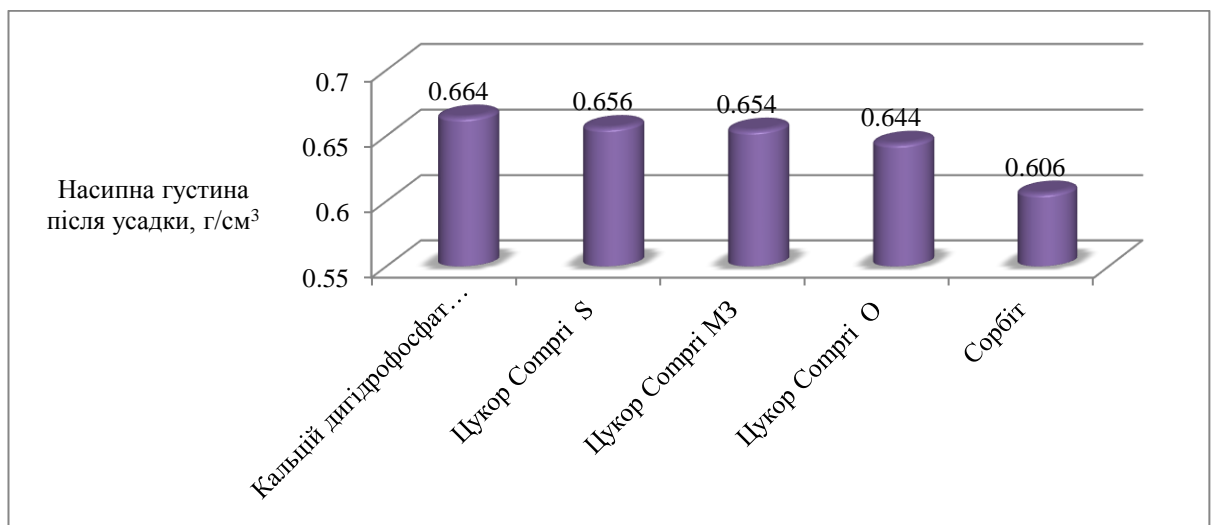


Рис. 3.9. Вплив кристалічних речовин на насипну густина порошоків після усадки

Як бачимо на рис. 3.9, зразки кристалічних речовин за впливом на насипну густину порошоків після усадки можна розмістити в наступній послідовності: кальцію дигідрофосфат безводний > цукор Compri S > цукор Compri M3 > цукор Compri O > сорбіт. Найбільше значення насипної густини після усадки визначалося при використанні кальцію дигідрофосфату. Порівняно нижчі показники були отримані при використанні цукру Compri S, цукру Compri M3, цукру Compri O, а найнижчий показник – при використанні сорбіту.

В наступних дослідженнях було розглянуто вплив розпушувачів (фактору С) на насипну густину порошоків після усадки (рис. 3.10).

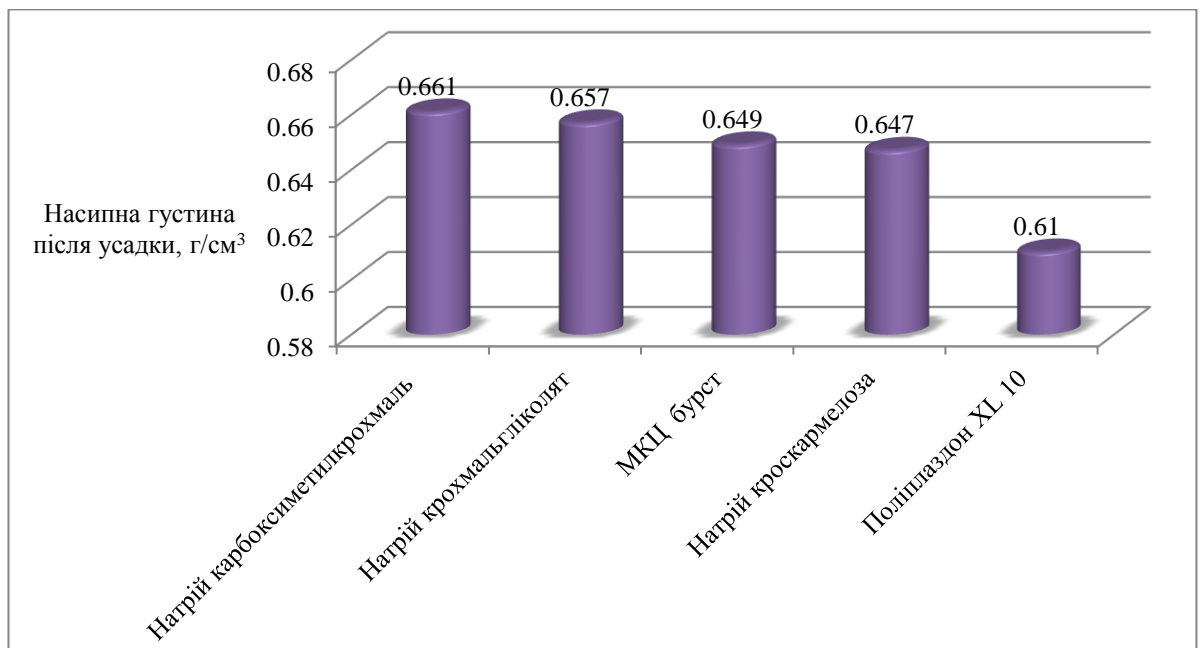


Рис. 3.10. Вплив розпушувачів на насипну густину після усадки

Аналіз рис. 3.10 показав, що зразки розпушувачів за впливом на насипну густину порошоків після усадки можна розмістити в наступній послідовності: натрію карбоксиметилкрохмаль > натрію крохмальгліколят > МКЦ бурст > натрію кроскармелоза > поліплаздон XL 10. Найкращі показники спостерігали при використанні натрію карбоксиметилкрохмалю і натрію крохмальгліколяту.

Далі було розглянуто вплив ковзних речовин (фактору Е) на насипну густину порошоків після усадки (рис. 3.11).

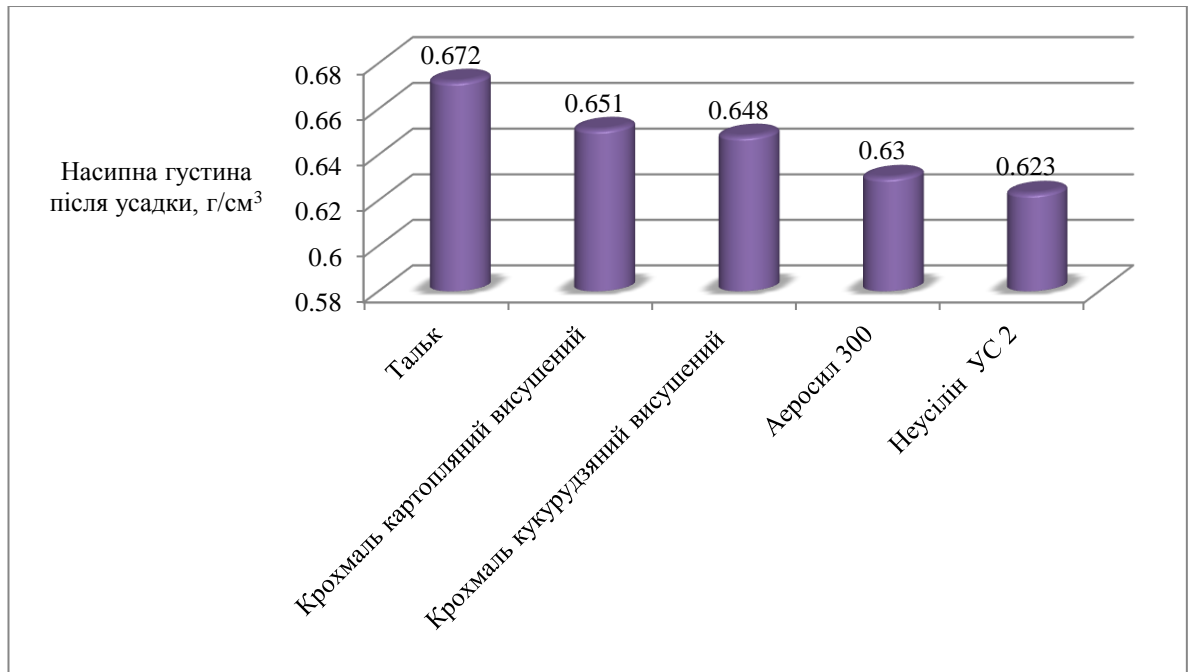


Рис. 3.11. Вплив ковзних речовин на насипну густину порошоків після усадки

На рис. 3.11 вивчені допоміжні речовини за впливом на насипну густину порошоків після усадки розміщені в наступній послідовності: тальк > крохмаль картопляний > крохмаль кукурудзяний > аеросил 300 > неусілін УС2.

В подальших дослідженнях розглянули вплив зразків дрібнодисперсних цукрів (фактору В) на насипну густину порошоків після усадки (рис. 3.12).

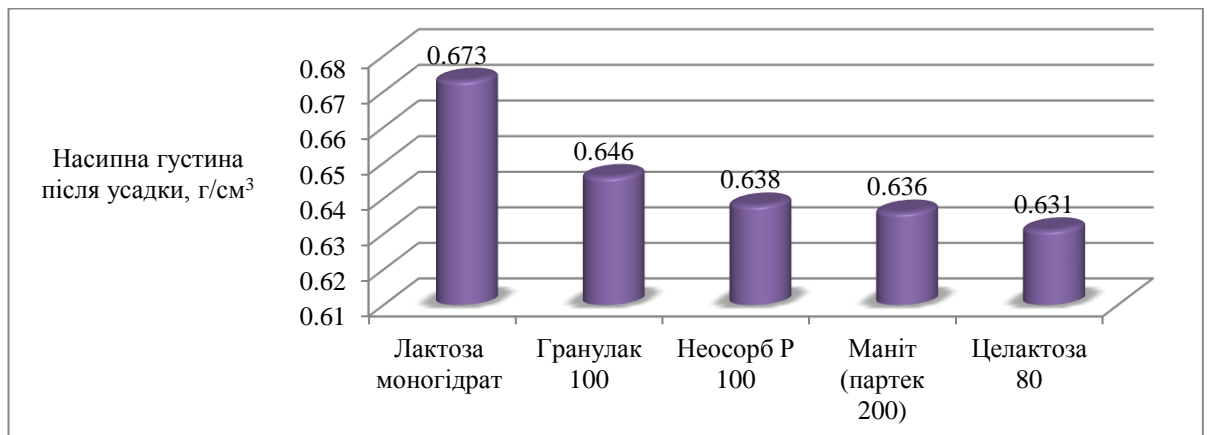


Рис. 3.12. Вплив зразків дрібнодисперсних цукрів на насипну густину порошоків після усадки

Аналіз рис. 3.12 показав, що вивчені допоміжні речовини за впливом на насипну густину порошоків після усадки можна розмістити в наступній послідовності: лактоза моногідрат > гранулак 100 > неосорб Р 100 > маніт > целактоза 80. Найбільше значення насипної густини після усадки спостерігається при використанні лактози. Високі значення також отримували при використанні гранулаку, неосорбу та маніту, а целактоза показала найнижчий результат серед досліджуваної групи речовин.

В подальших дослідженнях ми розглянули вплив змащувальних речовин (фактору F) на насипну густину порошоків після усадки (рис. 3.13).

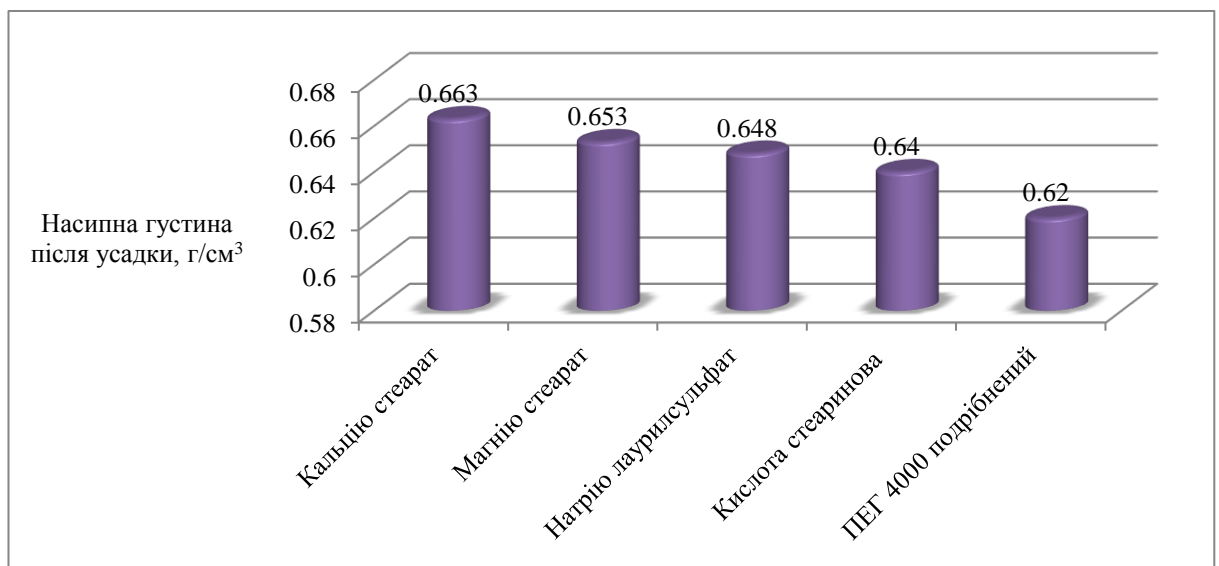


Рис. 3.13. Вплив змащувальних речовин на насипну густину порошоків після усадки

На наведеному рис. 3.13 досліджувані допоміжні речовини розміщені за впливом на насипну густину порошоків після усадки. Найбільше значення насипної густини після усадки спостерігається при використанні кальцію стеарату, який має перевагу перед магнію стеаратом, натрію лаурилсульфатом і кислотою стеариною, та суттєву перевагу над діючою речовиною ПЕГ 4000.

Результати дисперсійного аналізу показали, що на плинність порошкових сумішей «Гіпертрил» впливають всі шість вивчених факторів: D > E > B > A > C > F.



В ході проведених досліджень розглянуто вплив кристалічних речовин на плинність порошків «Гіпертрил», результати досліджень наведено на рис. 3.14.

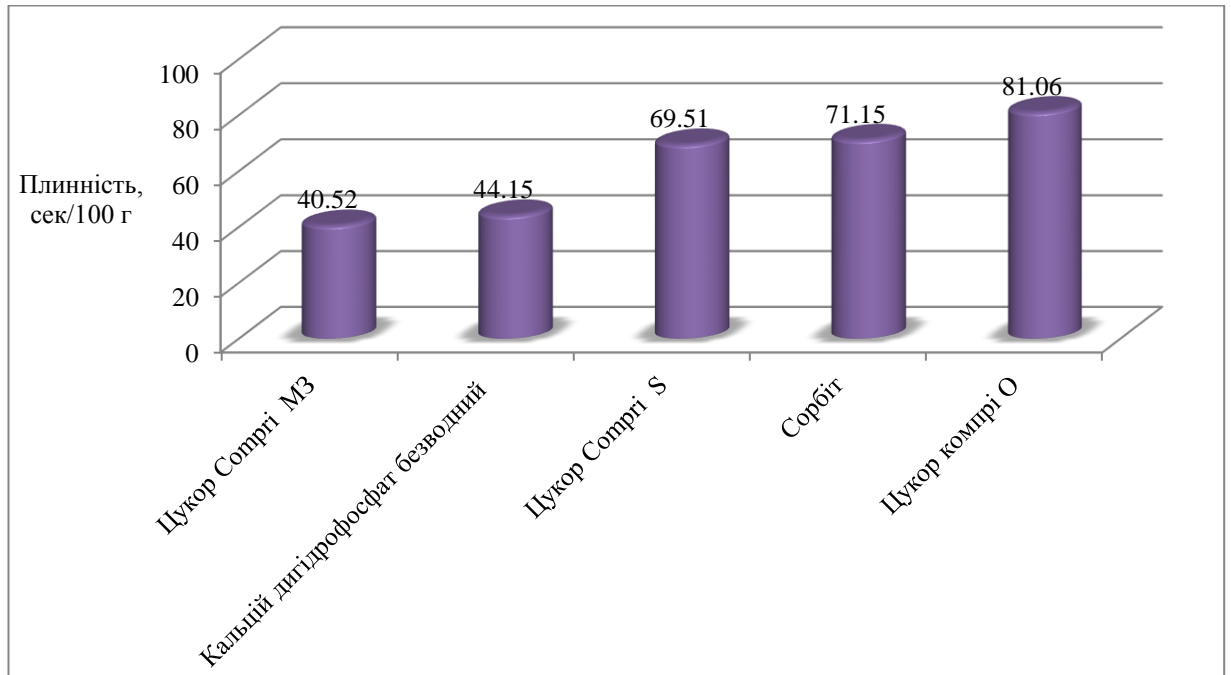


Рис. 3.14. Вплив кристалічних речовин на плинність порошкових сумішей

На рис. 3.14 допоміжні кристалічні речовини розміщені за впливом на плинність порошків. Найкращий вплив та найменші значення плинності спостерігаються при використанні цукру Compri M3 та кальцію дигідрофосфату. Ці речовини мають значну перевагу перед цукром Compri S, сорбітом та цукром Compri O.

Далі було розглянуто вплив фактору Е (ковзних речовин) на плинність порошків, результати наведено на рис. 3.15.



Рис. 3.15. Вплив ковзних речовин на плинність порошкових сумішей

Як видно на рис. 3.15, допоміжні ковзні речовини розміщені з урахуванням впливу на плинність порошоків. Найменше значення плинності спостерігається при використанні неусіліну, який має перевагу над аеросилом, та суттєву перевагу над кукурудзяним та картопляним крохмалем і тальком.

В наступних дослідженнях нами було розглянуто вплив зразків дрібнодисперсних цукрів (фактору В) на плинність порошкових сумішей, результати досліджень наведено на рис. 3.16.

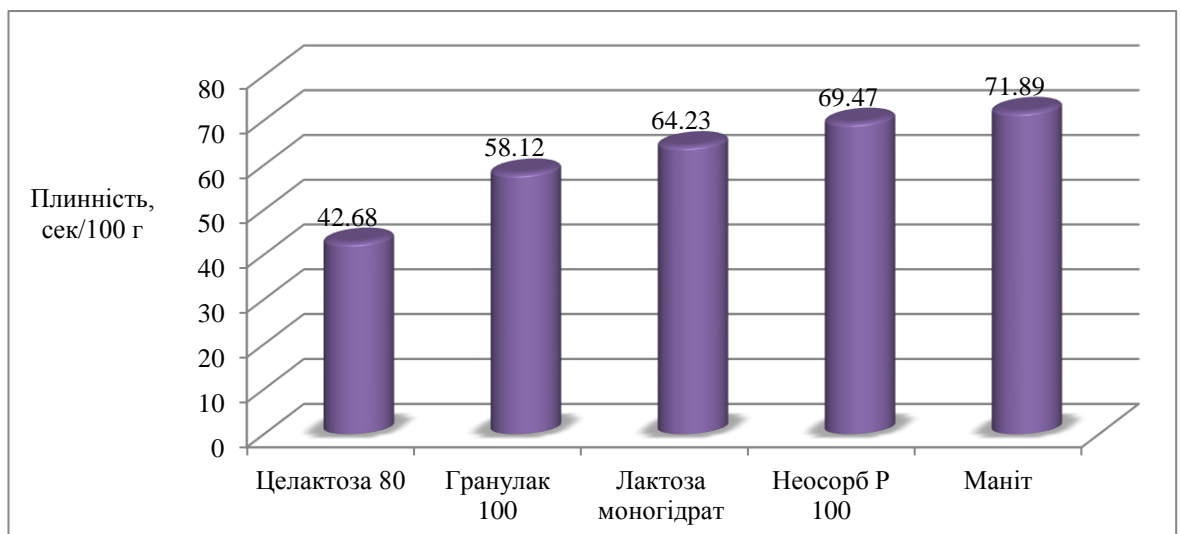


Рис. 3.16. Вплив дрібнодисперсних цукрів на плинність порошкових сумішей

На наведеному рис. 3.16 досліджувані допоміжні речовини розміщені за впливом на плинність порошків. Найменше значення плинності спостерігається при використанні целактози 80, яка має перевагу перед гранулаком і лактозою та суттєву перевагу над діючими речовинами неосорбом і манітом.

Далі нами було розглянуто вплив фактору А (зразків мікрокристалічної і силікатної целюлози) на плинність порошкових сумішей (рис. 3.17).

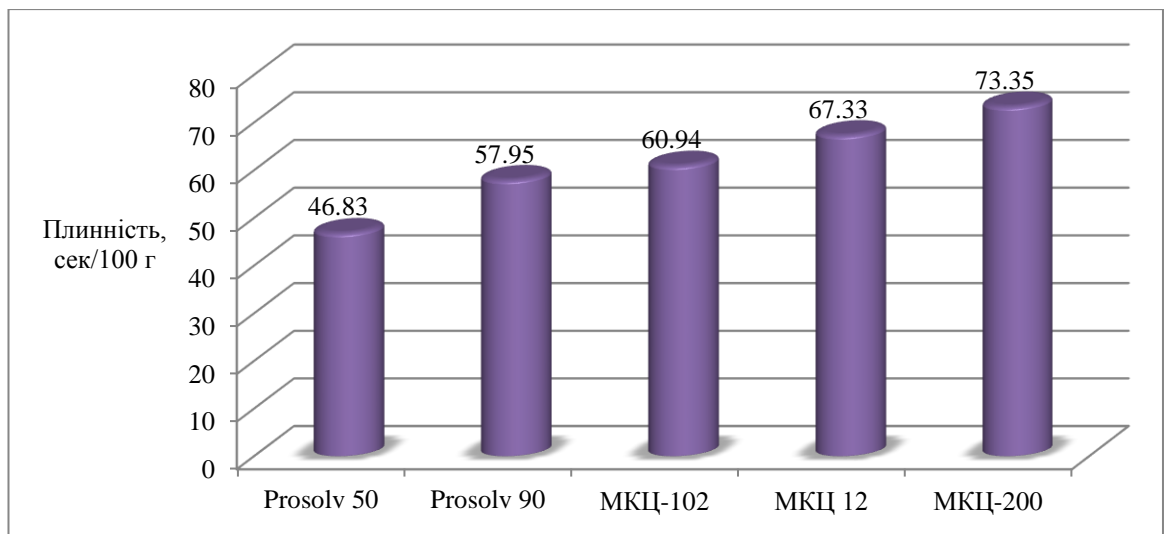


Рис. 3.17. Вплив зразків мікрокристалічної і силікатної целюлози на плинність порошкових сумішей

На даному рис. 3.17 досліджувані допоміжні речовини розміщені за впливом на плинність порошків. Найменше значення плинності порошків спостерігається при використанні просолву 50, значно вищі показники надає використання просолву 90, МКЦ-102, МКЦ-12 та МКЦ-200.

У подальших дослідженнях нами було розглянуто вплив розпушувачів (фактору С) на плинність порошкових сумішей (рис. 3.18).

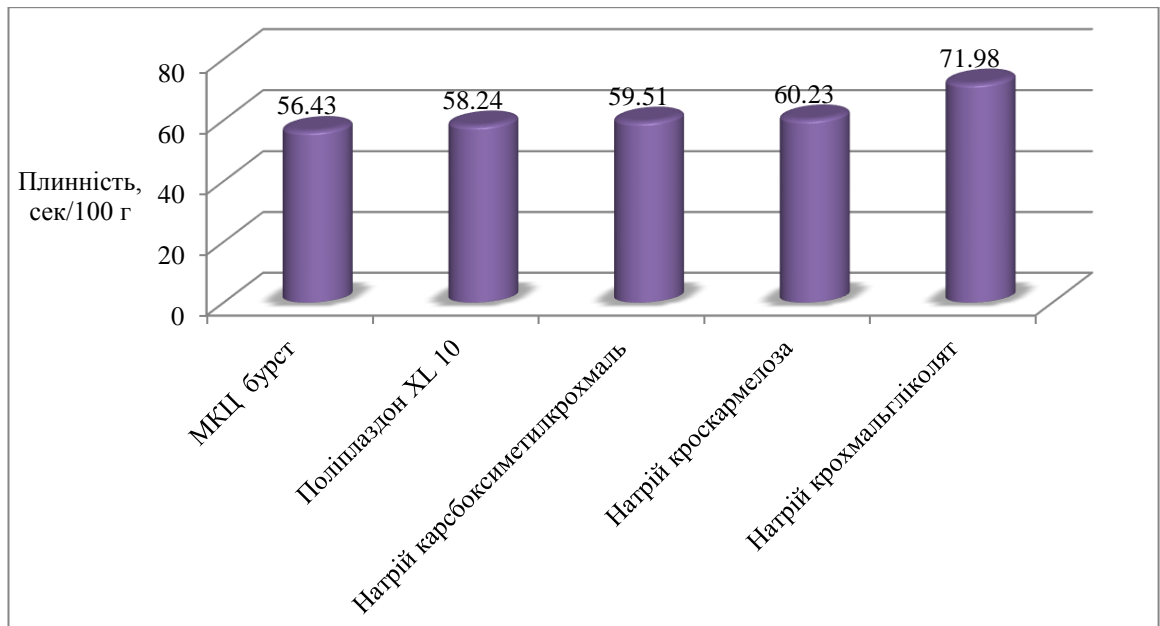


Рис. 3.18. Вплив розпушувачів на плинність порошкових сумішей

Аналіз рис. 3.18 показав, що найменше значення плинності спостерігається при використанні МКЦ бурст, яка має перевагу перед поліплаздоном, натрію карбоксиметилкрохмалем і натрію кроскармелозою та суттєву перевагу перед натрію крохмальгліколятом.

В наступних дослідженнях нами було розглянуто вплив фактору F (змащувальних речовин) на плинність порошків (рис. 3.19).

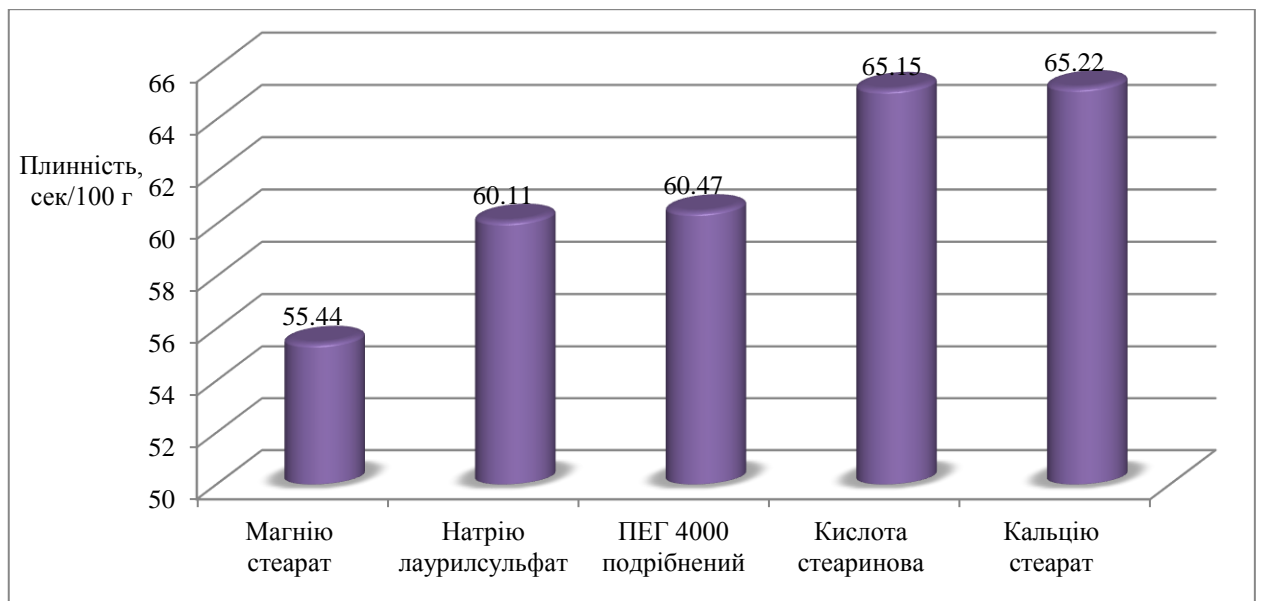


Рис. 3.19. Вплив змащувальних речовин на плинність порошкових сумішей

На рис. 3.19 досліджувані допоміжні речовини розміщені за впливом на плинність порошків. Найменше значення плинності спостерігається при використанні магнію стеарату, який має перевагу перед натрію лаурилсульфатом і ПЕГ 4000 та суттєву перевагу перед кислотою стеариноюю та кальцію стеаратом.

Результати дисперсійного аналізу показали, що на кут природнього укусу порошкових сумішей «Гіпертрил» впливають всі шість вивчених факторів:  $D > C > E > A > B > F$ .

Спочатку було розглянуто вплив фактору D (кристалічних речовин) на кут природнього укусу порошків, результати дослідження наведено на рис. 3.20.

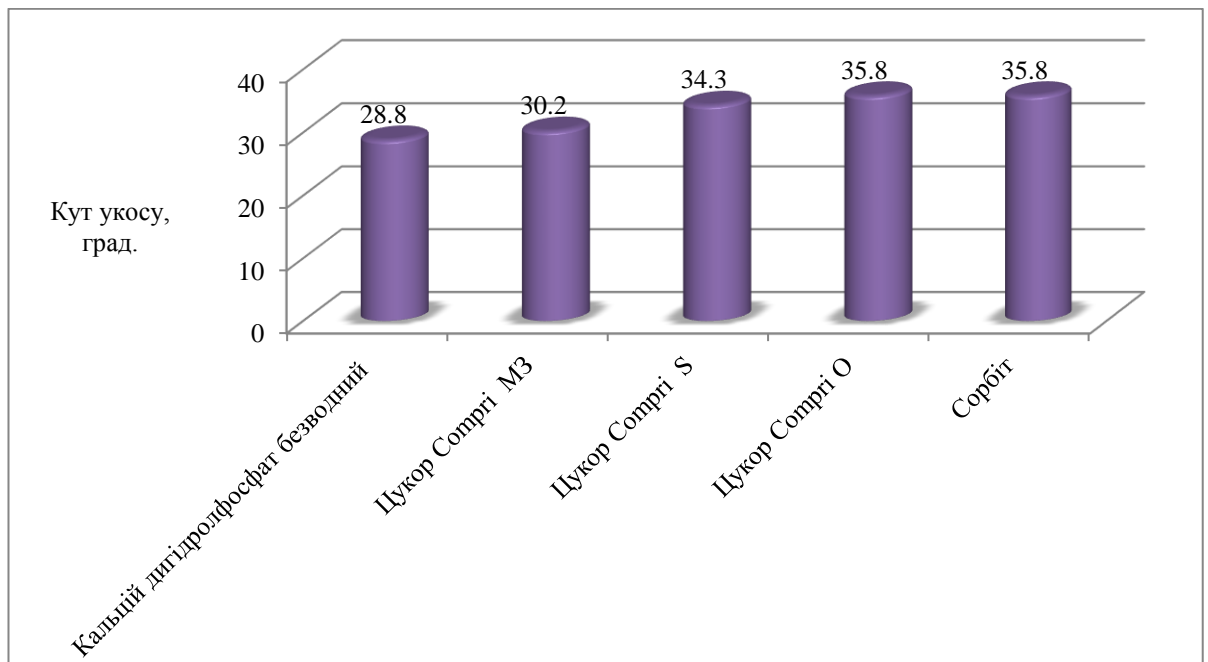


Рис. 3.20. Вплив кристалічних речовин на кут природнього укусу порошків

На даному рис. 3.20 досліджувані допоміжні речовини розміщені за впливом на кут природнього укусу порошків. Найменше значення кута укусу спостерігається при використанні кальцію дигідрофосфату та цукру Compri M3, значно вищі показники надає використання цукрів Compri S та Compri O, а також сорбіту.

В подальших дослідженнях було розглянуто вплив природи розпушувачів (фактору С) на кут природнього укусу порошоків (рис. 3.21).

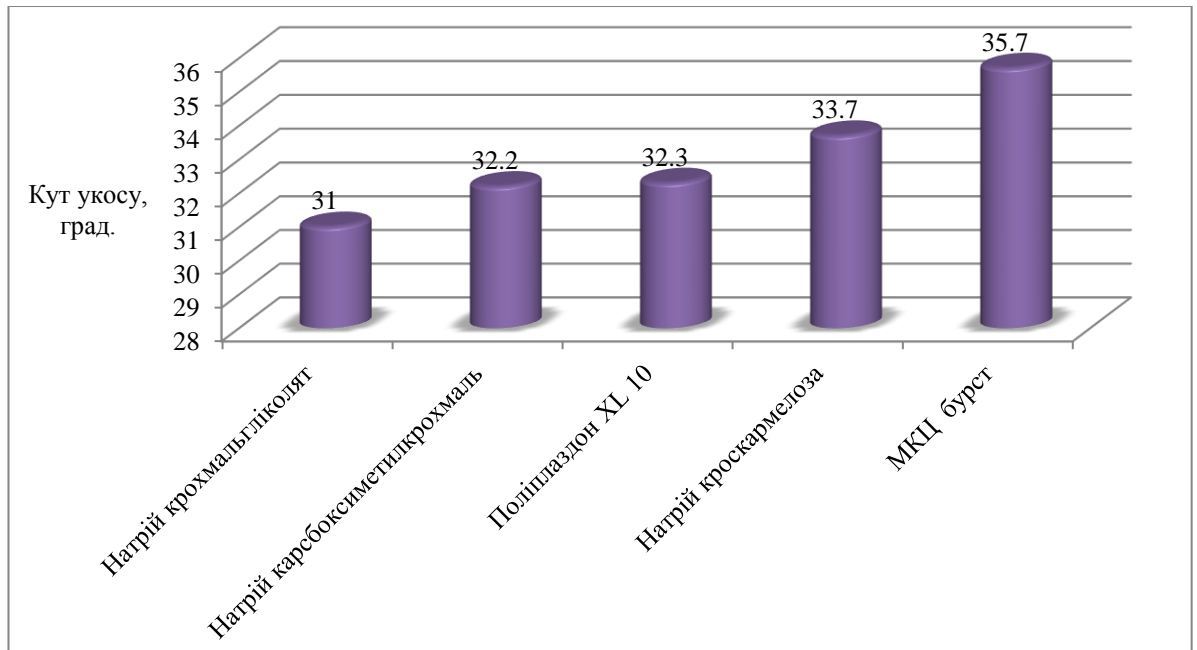


Рис. 3.21. Вплив розпушувачів на кут природнього укусу порошоків

На наведеному рис. 3.21 допоміжні речовини з групи розпушувачів розміщені за впливом на кут природнього укусу порошоків. Найменше значення кута укусу спостерігається при використанні натрію крохмальгліколяту, який має перевагу перед натрію карбоксиметилкрохмалем, поліплаздоном і натрію кроскармелозою та суттєву перевагу перед МКЦ бурст.

Далі було розглянуто вплив фактору Е (ковзних речовин) на кут природнього укусу порошоків, результати відображено на рис. 3.22.

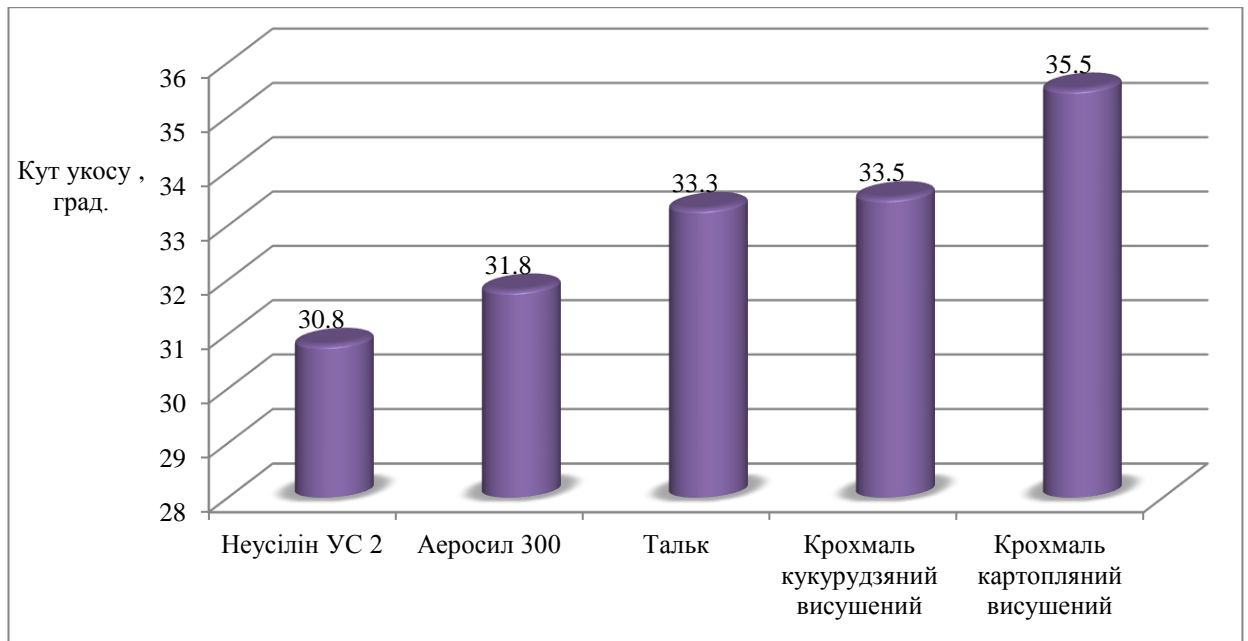


Рис. 3.22. Вплив ковзних речовин на кут природнього укошу порошоків

На даному рис. 3.22 ковзні допоміжні речовини розміщені за впливом на кут природнього укошу порошоків. Найменше значення кута укошу спостерігається при використанні неусіліну, який має перевагу перед аеросилом, тальком і крохмалем кукурудзяним та суттєву перевагу перед крохмалем картопляним.

В подальших дослідженнях нами було вивчено вплив фактору А (зразків мікрокристалічної і силікатної целюлози) на кут природнього укошу порошоків (рис. 3.23).

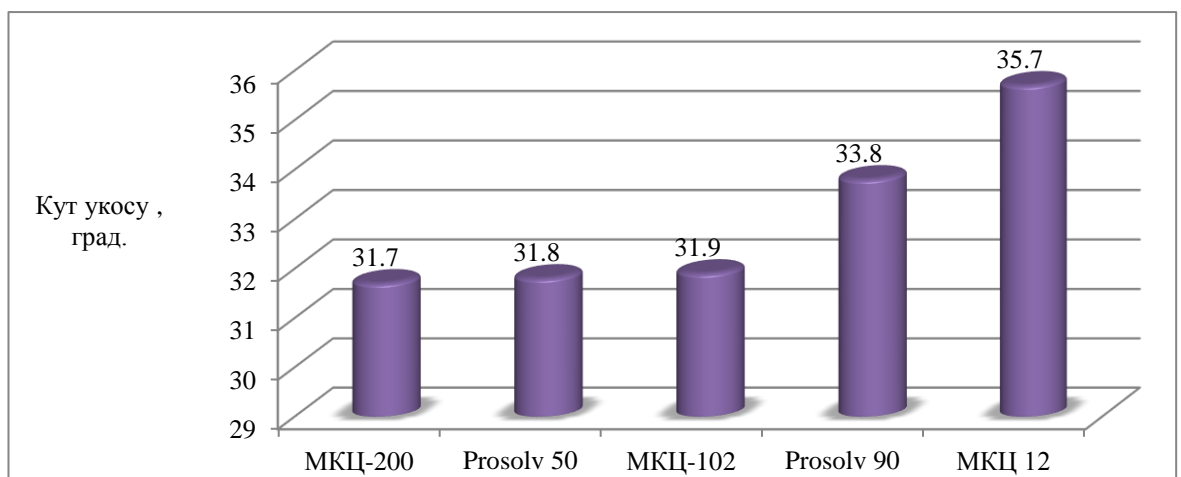


Рис. 3.23. Вплив зразків мікрокристалічної і силікатної целюлози на кут природнього укошу порошоків

Аналіз рис. 3.23 показав, що найменше значення кута природнього укосу спостерігається при використанні МКЦ-200, яка має перевагу перед просолвом 50 та МКЦ-102 та суттєву перевагу перед просолвом 90 та МКЦ 12.

Наступним етапом дослідження було вивчення впливу зразків дрібнодисперсних цукрів (фактору В) на кут природнього укосу порошків, результати дослідження наведено на рис. 3.24.

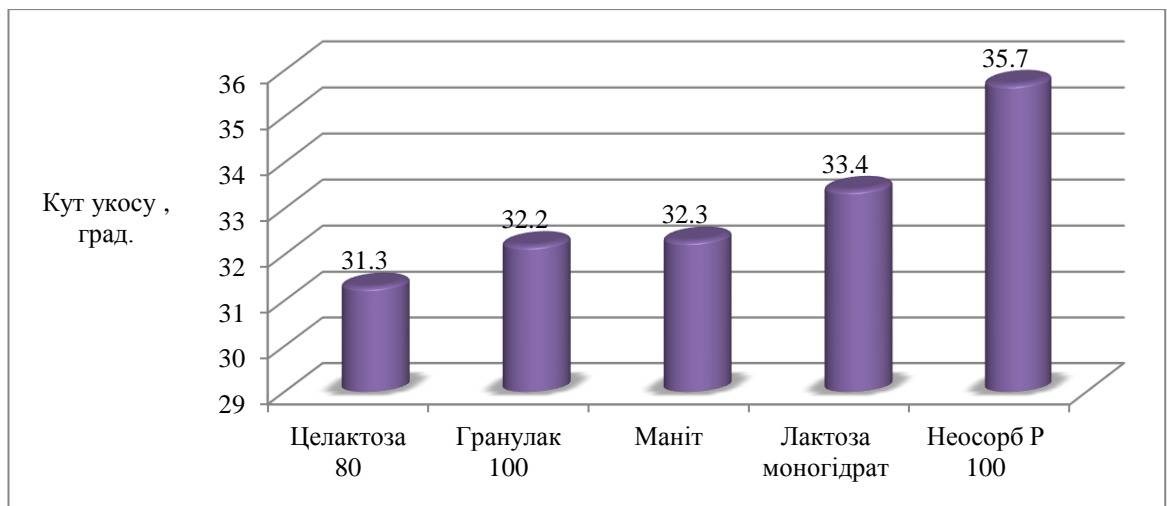


Рис. 3.24. Вплив зразків дрібнодисперсних цукрів на кут природнього укосу порошків

Проаналізувавши рис. 3.24 можна сказати, що найменший кут укосу спостерігається при використанні целактози 80, більші значення фіксували при використанні гранулаку, маніту і лактози. Використання неосорбу привело до найбільшого значення кута укосу порошкових сумішей.

В наступних дослідженнях було вивчено вплив змащувальних речовин (фактору F) на кут природнього укосу порошків (рис. 3.25).



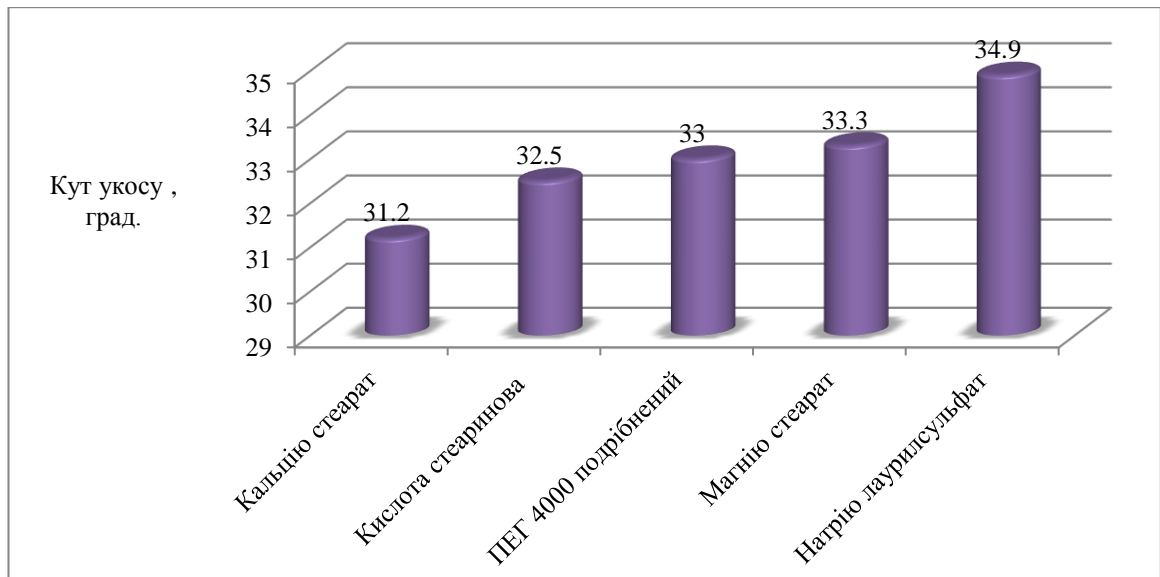


Рис. 3.25. Вплив змашувальних речовин на кут укосу порошків

За результатами досліджень на рис. 3.25 найменше значення кута укосу спостерігали при використанні кальцію стеарату, який має перевагу перед кислотою стеариноюю, ПЕГ 4000 і магнію стеаратом та суттєву перевагу перед натрію лаурилсульфатом.

#### 3.4 Фармако-технологічні дослідження таблеток «Гіпертрил»

Результати дисперсійного аналізу показали, що на процес пресування таблеток «Гіпертрил» впливає тільки фактор А (зразки мікрокристалічної і силікатної целюлози) при статистичній незначущості інших п'яти факторів (рис. 3.26). Статистична незначущість факторів значить, що при використанні будь-якої ДР приводить до однакового результату щодо впливу на процес пресування таблеток «Гіпертрил».

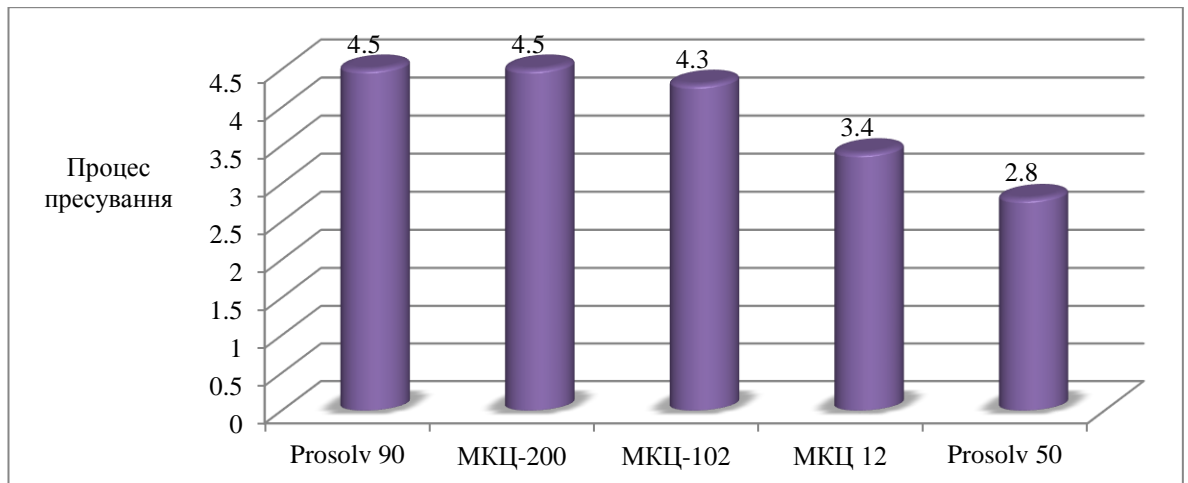


Рис. 3.26. Вплив зразків мікрокристалічної і силікатної целюлози на процес пресування таблеток

Аналіз рис. 3.26 показав, що найкраще впливають на процес пресування допоміжні речовини просолв 90 та МКЦ-200, гірше впливають МКЦ-102, МКЦ-12 та просолв 50.

Результати дисперсійного аналізу показали, що на однорідність маси таблеток «Гіпертрил» впливають всі шість вивчених факторів:  $D > A > C > F > E > B$ .

Далі було досліджено вплив кристалічних речовин (фактору D) на однорідність маси таблеток, результати наведено на рис. 3.27.

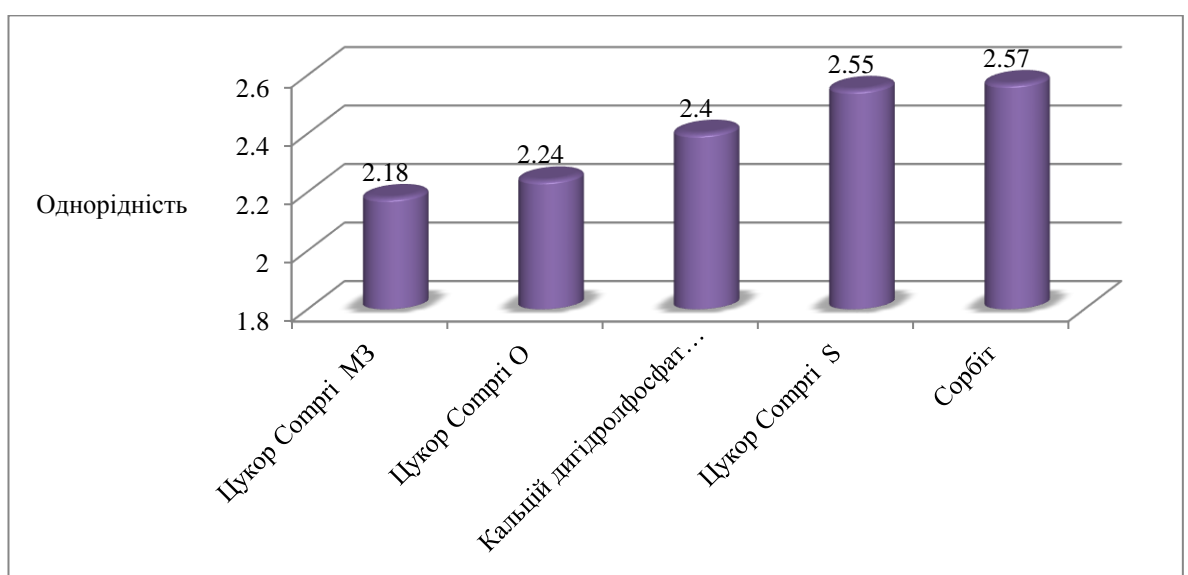


Рис. 3.27. Вплив кристалічних речовин на однорідність маси таблеток

На наведеній діаграмі досліджувані допоміжні речовини розміщені за впливом на однорідність маси таблеток. Найкращі показники спостерігали при використанні цукру Comprі M3 та Comprі O, які мають перевагу над кальцію дигідрофосфатом, цукром Comprі S та сорбітом.

В подальших дослідженнях було вивчено вплив фактору А на однорідність маси таблеток (рис. 3.28).

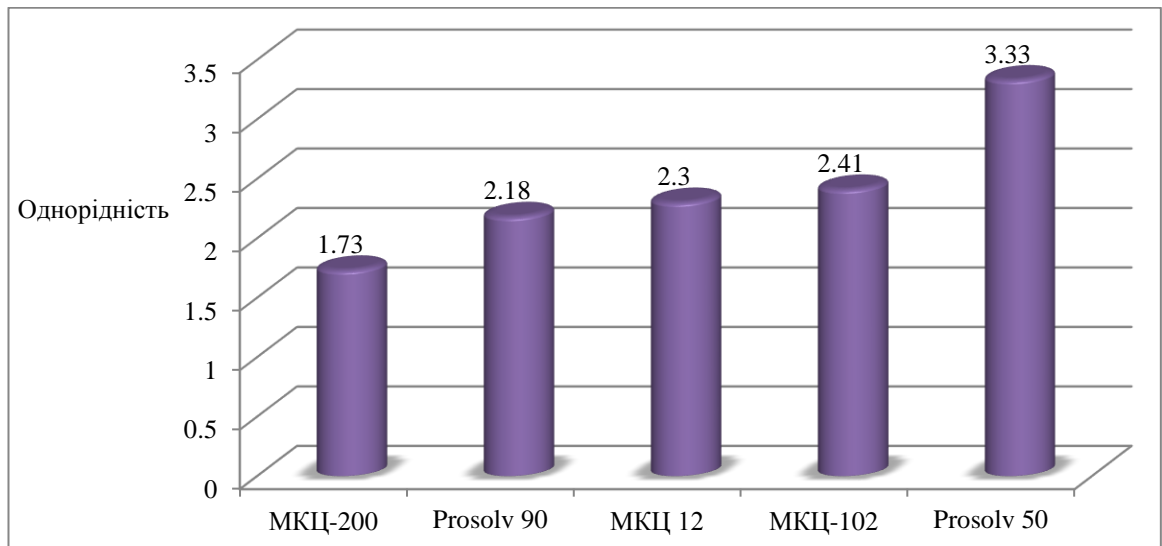


Рис. 3.28. Вплив зразків мікрокристалічної і силікатної целюлози на однорідність маси таблеток

З наведеного рис. 3.28 бачимо, що найкраще впливають на однорідність маси таблеток МКЦ-200 і просолв 90, які мають переваги над МКЦ-12, МКЦ-102 та просолвом 50.

В наступних дослідженнях було вивчено вплив природи розпушувачів (фактору С) на однорідність маси таблеток, результати наведено на рис. 3.29.

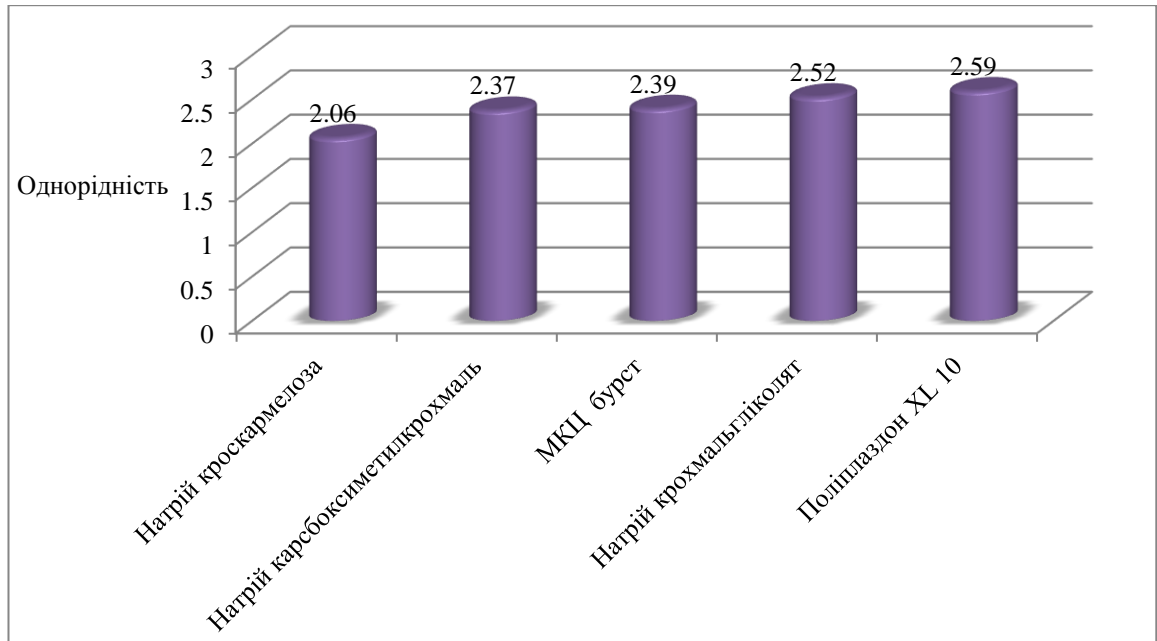


Рис. 3.29. Вплив природи розпушувачів на однорідність маси таблеток

На даному рис. 3.29 досліджувані допоміжні речовини розміщені за впливом на однорідність маси таблеток. Найкращі показники спостерігаємо при використанні натрію кроскармелози, яка має перевагу над натрію карбоксиметилкрохмалем і МКЦ бурст та суттєву перевагу над натрію крохмальгліколятом і поліплаздоном.

Наступним дослідженням стало вивчення впливу змащувальних речовин (фактор F) на однорідність маси таблеток, результати наведено на рис. 3.30.

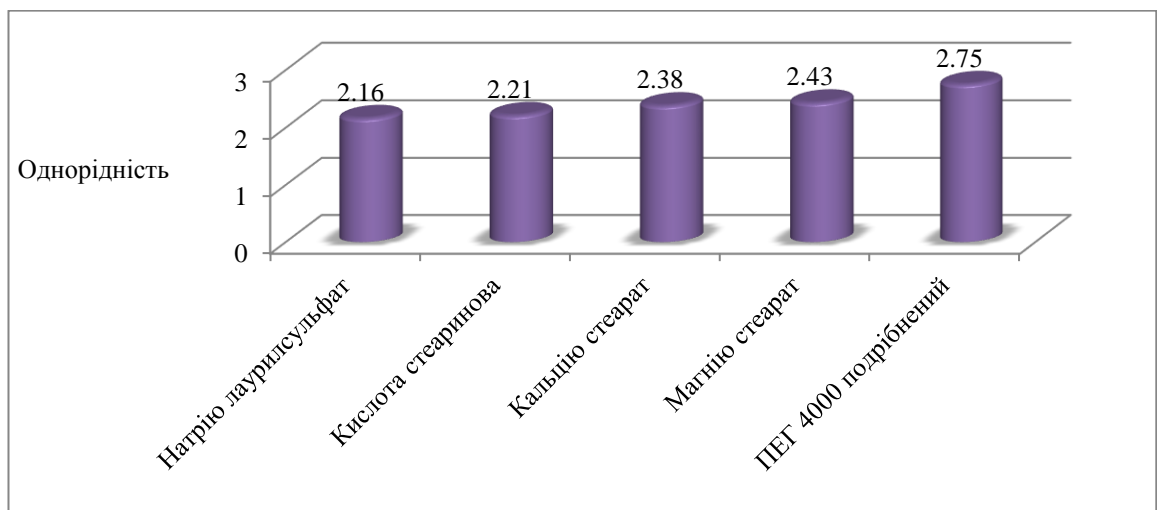


Рис. 3.30. Вплив змащувальних речовин на однорідність маси таблеток

Проаналізувавши рис. 3.30 можна сказати, що найкраще впливають на однорідність маси таблеток допоміжні речовини натрію лаурилсульфат і кислота стеаринова, які мають перевагу над кальцію стеаратом і магнію стеаратом та суттєву перевагу над ПЕГ 4000.

В подальшому було вивчено вплив фактору Е (ковзних речовин) на однорідність маси таблеток (рис. 3.31).

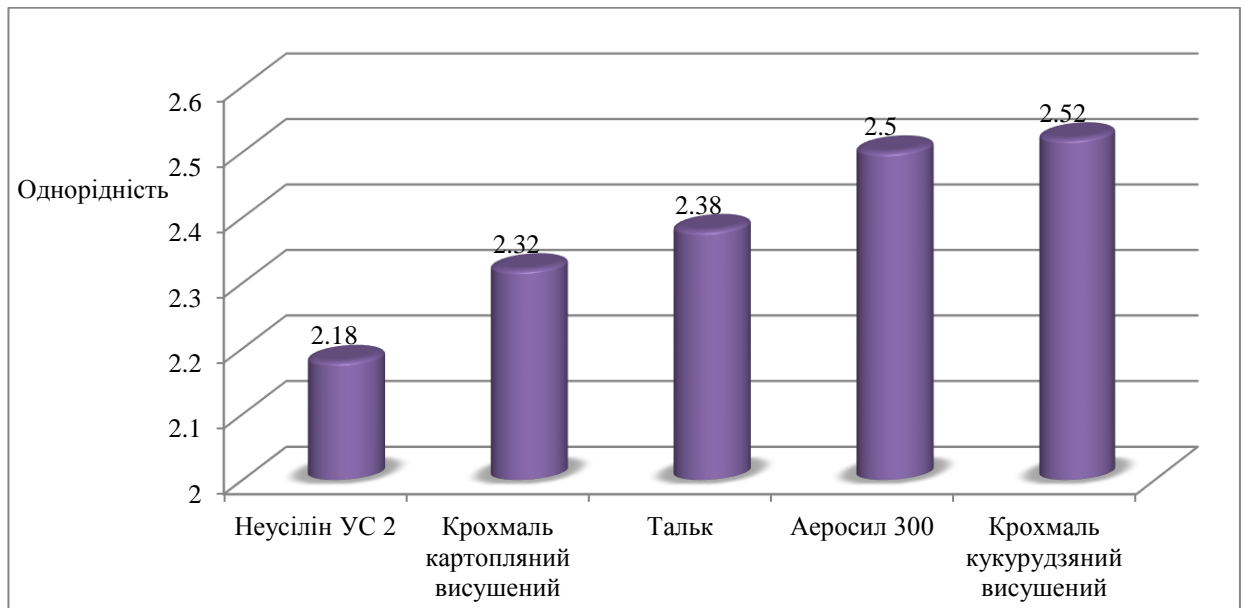


Рис. 3.31. Вплив ковзних речовин на однорідність маси таблеток

На наведеному рис. 3.31 ковзні допоміжні речовини розміщені за впливом на однорідність маси таблеток. Найкращі показники спостерігали при використанні неусіліну, якому поступають крохмаль картопляний і тальк. Найгірше на однорідність впливають аеросил і крохмаль кукурудзяний.

Далі було розглянуто вплив фактору В (зразків дрібнодисперсних цукрів) на однорідність маси таблеток, результати дослідження наведено на рис. 3.32.

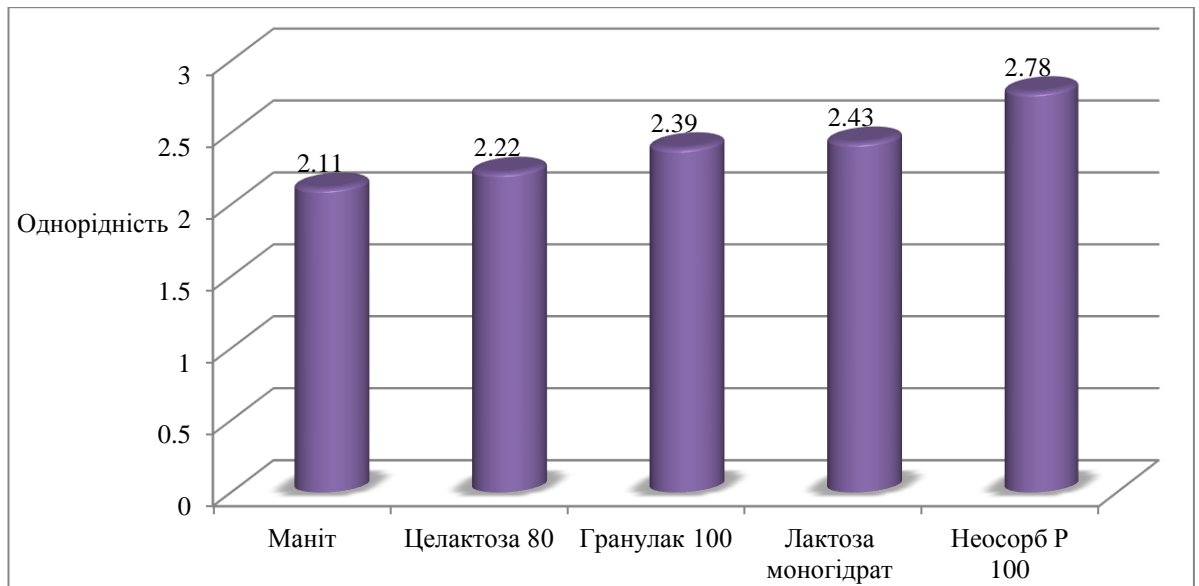


Рис. 3.32. Вплив зразків дрібнодисперсних цукрів на однорідність маси таблеток

На даному рис. 3.32 допоміжні речовини розміщені за впливом на однорідність маси таблеток. Найкраще впливають на даний показник маніт і целактоза, які мають перевагу над гранулаком, лактозою і неосорбом.

Результати дисперсійного аналізу показали, що на стійкість таблеток «Гіпертрил» до роздавлювання впливають всі шість вивчених факторів:  $A > E > D > F > B > C$ .

Розглянемо вплив фактору А (зразків мікрокристалічної і силікатної целюлози) на міцність таблеток, результати наведено на рис. 3.33.

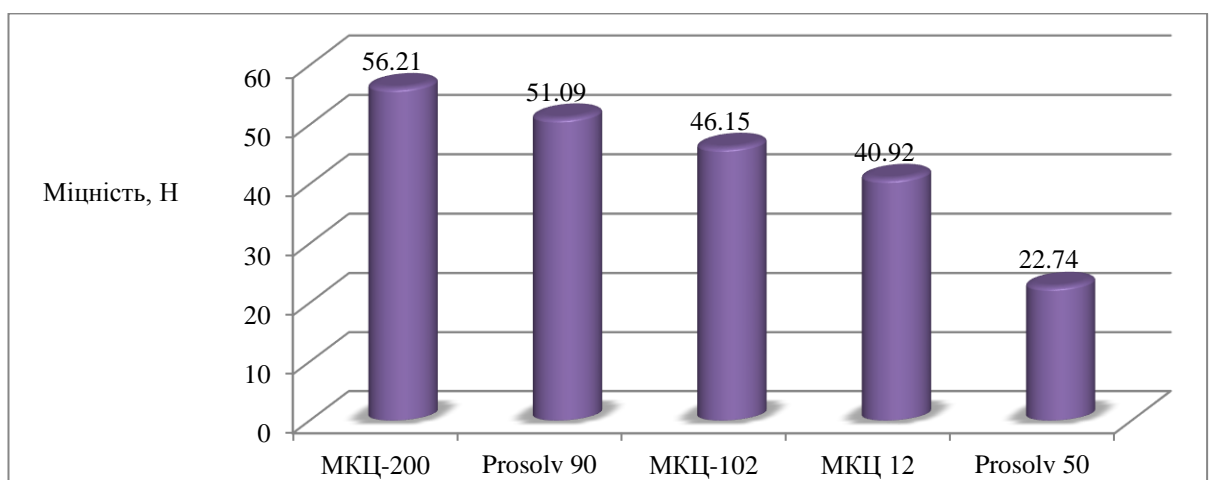


Рис. 3.33. Вплив зразків мікрокристалічної і силікатної целюлози на міцність таблеток

Аналіз рис. 3.33 показав, що ефективність рівнів фактора А можна проілюструвати наступним рядом переваг: МКЦ-200, просолв 90, МКЦ-102, МКЦ-12, просолв 50. Лідером серед речовин досліджуваної групи є МКЦ-200.

Далі було досліджено вплив фактору Е (ковзних речовин) на міцність таблеток (рис. 3.34).

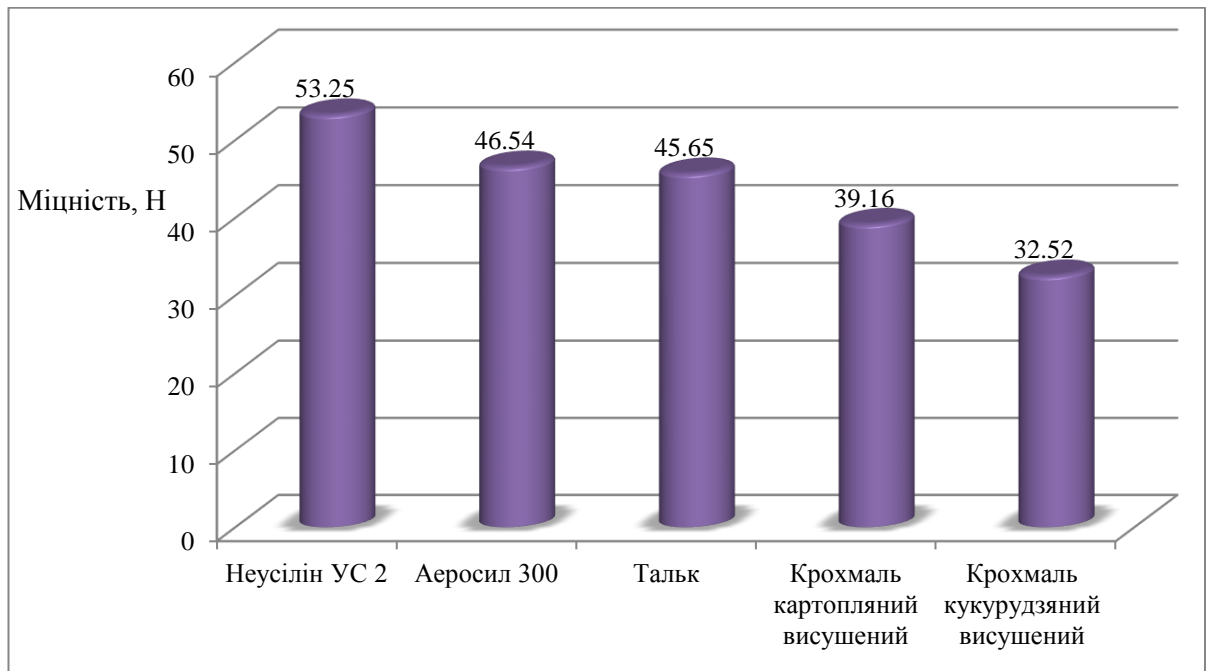


Рис. 3.34. Вплив ковзних речовин на міцність таблеток

Зразки ковзних речовин на рис. 3.34 за впливом на механічну стійкість таблеток до роздавлювання розміщені в наступній послідовності: неусілін > аеросил > тальк > крохмаль картопляний > крохмаль кукурудзяний.

В подальшому було вивчено вплив кристалічних речовин (фактору D) на міцність таблеток, результати наведено на рис. 3.35.

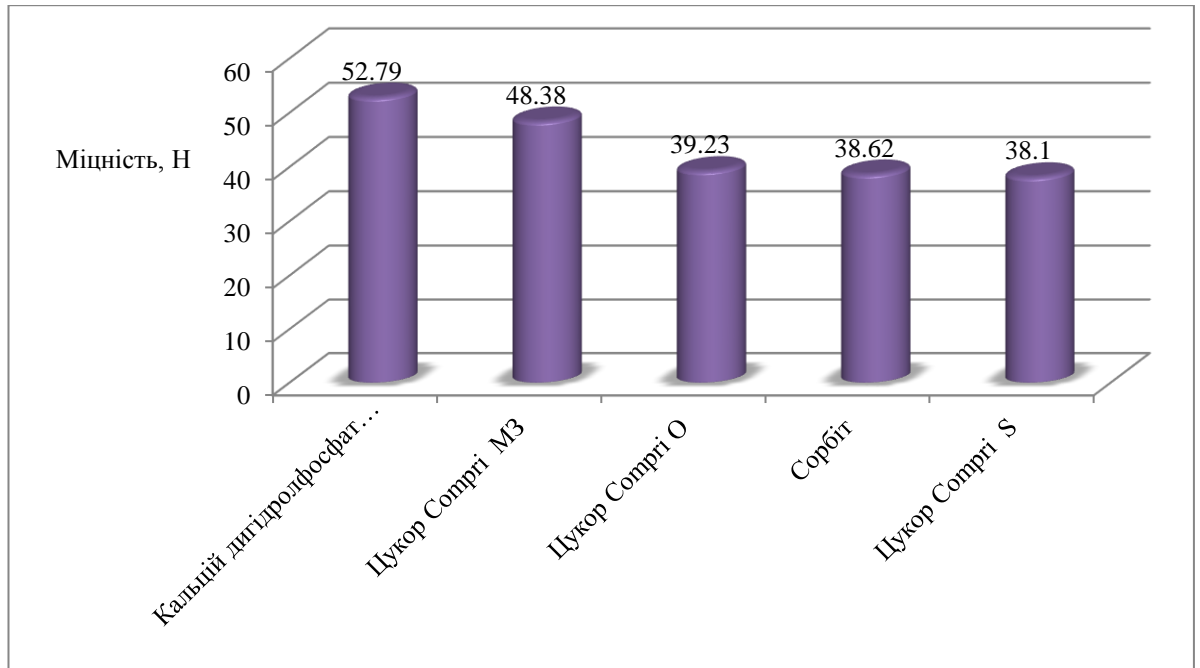


Рис. 3.35. Вплив кристалічних речовин на міцність таблеток

З рис. 3.35 бачимо, що найбільшу стійкість до роздавлювання таблеток серед групи кристалічних речовин забезпечує кальцію дигідрофосфат, не суттєво йому поступається цукор Compgi M3, а суттєво – цукор Compgi O, сорбіт і цукор Compgi S.

В наступних дослідженнях було вивчено вплив фактору F (змащувальних речовин) на механічну стійкість таблеток до роздавлювання (рис. 3.36).

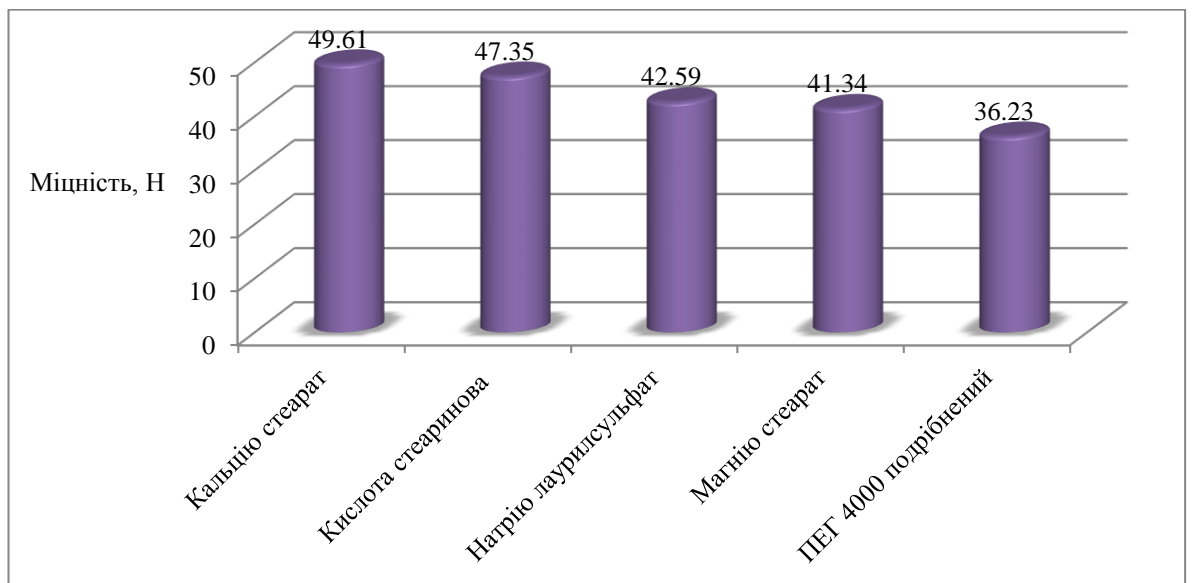


Рис. 3.36. Вплив змащувальних речовин на міцність таблеток



Зразки змащувальних речовин на рис. 3.36 за впливом на механічну стійкість таблеток до роздавлювання розміщені в наступній послідовності: кальцію стеарат > кислота стеаринова > натрію лаурилсульфат > магнію стеарат > ПЕГ 4000.

У подальшому було вивчено вплив зразків дрібнодисперсних цукрів (фактору В) на міцність таблеток, результати досліджень наведено на рис. 3.37.

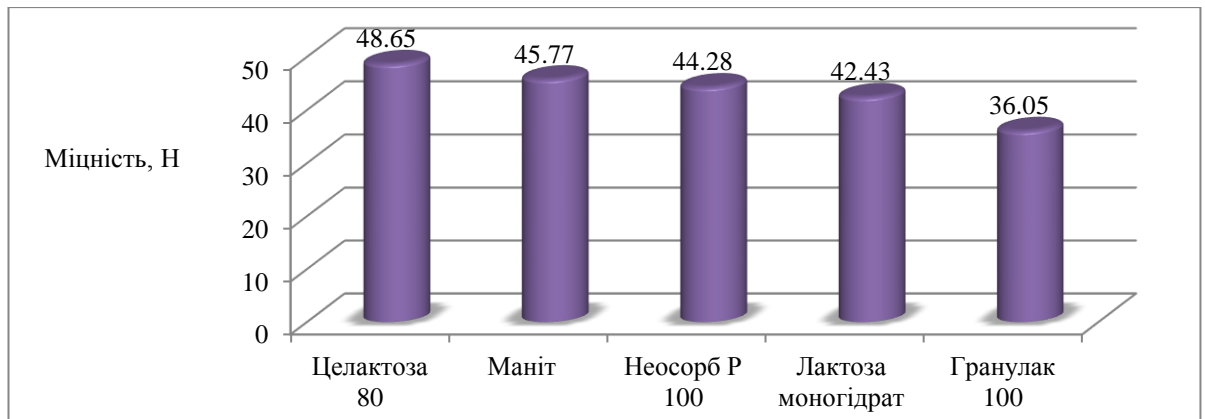


Рис. 3.37. Вплив зразків дрібнодисперсних цукрів на міцність таблеток

Аналіз рис. 3.37 показав, що найкращу міцність мають таблетки при використанні целактози, яка має перевагу над манітом, неосорбом і лактозою та суттєву перевагу над гранулаком.

У наступних дослідженнях було вивчено вплив фактору С (розпушувачів) на механічну стійкість таблеток до роздавлювання (рис. 3.38).

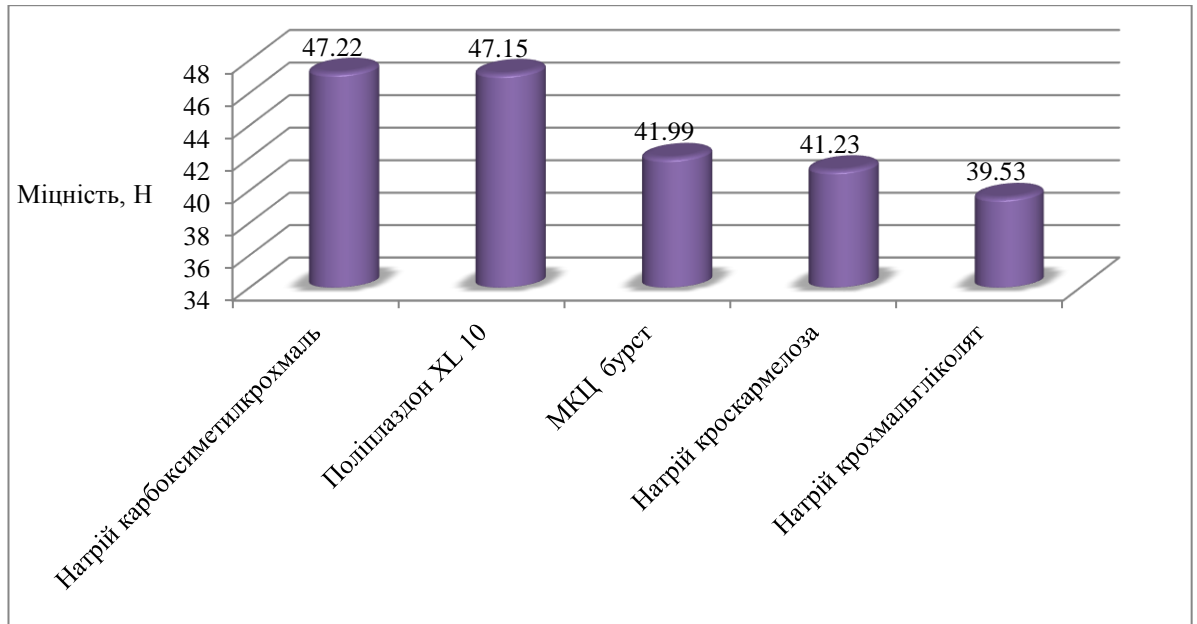


Рис. 3.38. Вплив розпушувачів на міцність таблеток

Зразки розпушувачів на рис. 3.38 за впливом на механічну стійкість таблеток до роздавлювання розміщені в наступній послідовності: натрію карбоксиметилкрохмаль > поліпладон > МКЦ бурст > натрію кроскармелоза > натрію крохмальгліколят.

Результати дисперсійного аналізу показали, що на стиранисть таблеток «Гіпертрил» впливають всі шість вивчених факторів:  $A > D > C > F > B > E$ .

Проведено дослідження впливу фактору А (зразків мікрокристалічної і силікатної целюлози) на стиранисть таблеток (рис. 3.39).

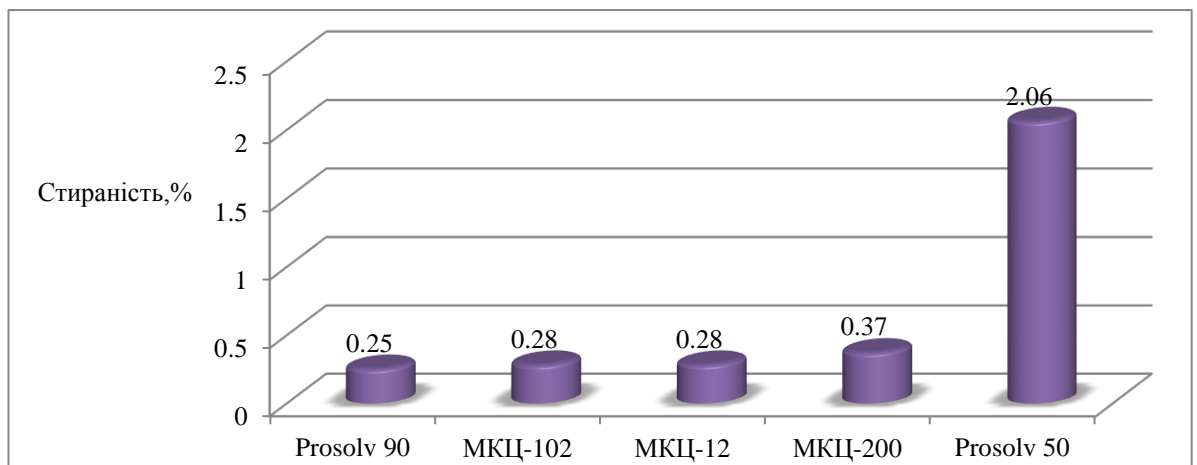


Рис. 3.39. Вплив зразків мікрокристалічної і силікатної целюлози на стиранисть таблеток

Аналіз рис. 3.39 показав, що вивчені допоміжні речовини за впливом на стираність таблеток можна розмістити в наступній послідовності: просолв 90 > МКЦ 102 > МКЦ-12 > МКЦ-200 > просолв 50. Найкраще себе проявила речовина просолв 90, тоді як просолв 50 показав найвищий відсоток стираності таблеток.

Далі нами було розглянуто вплив фактору D (кристалічних речовин) на стираність таблеток, результати дослідження наведено на рис. 3.40.

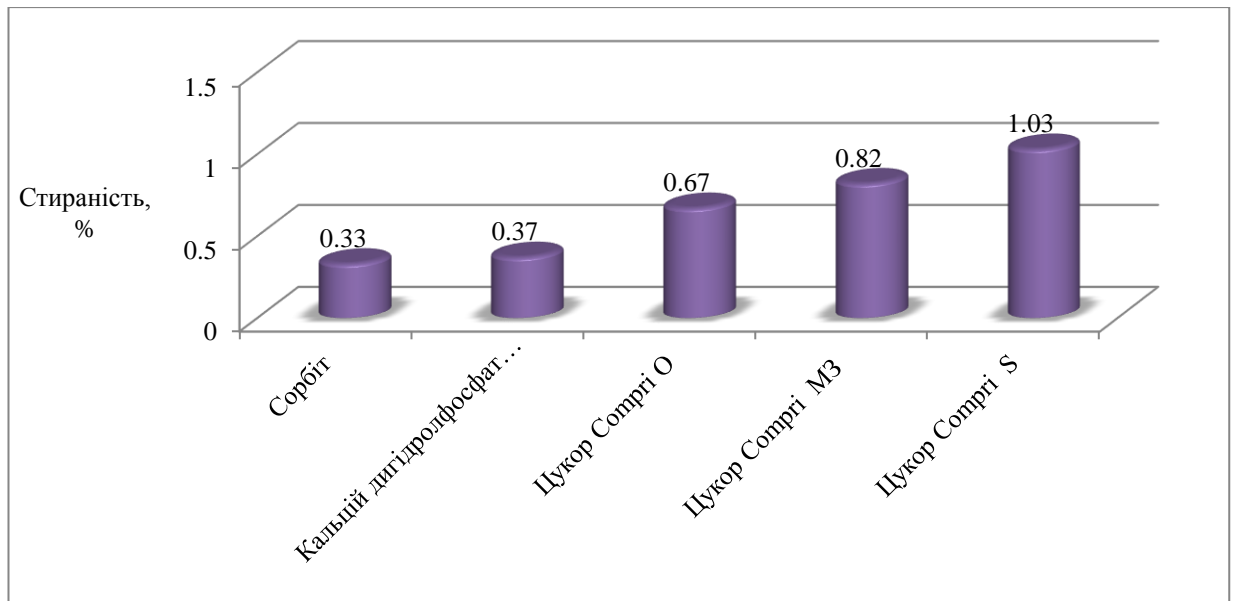


Рис. 3.40. Вплив кристалічних речовин на стираність таблеток

Аналіз рис. 3.40 показав, що найменше значення стираності спостерігається при використанні сорбіту і кальцію дигідрофосфату, які мають суттєву перевагу над цукрами Comprі O, Comprі МЗ та Comprі S.

У подальших дослідженнях нами було вивчено вплив розпушувачів (фактору С) на стираність таблеток (рис. 3.41).

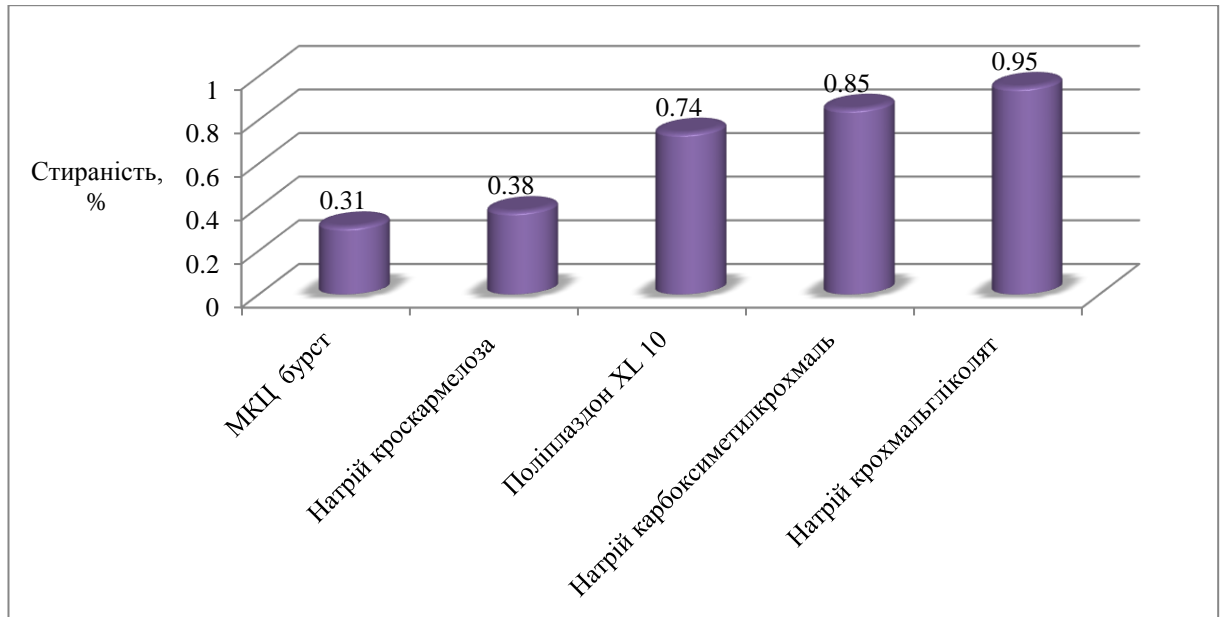


Рис. 3.41. Вплив природи розпушувачів на стираність таблеток

З наведеного рис. 3.41 бачимо, що найменшу стираність мають таблетки при використанні у якості розпушувача МКЦ бурст, якій не суттєво поступається натрію кроскармелоза, а суттєво поліплаздон, натрію карбоксиметилкрохмаль і натрію крохмальгліколят.

У наступних дослідженнях нами було вивчено вплив змащувальних речовин (фактору F) на стираність таблеток (рис. 3.42).

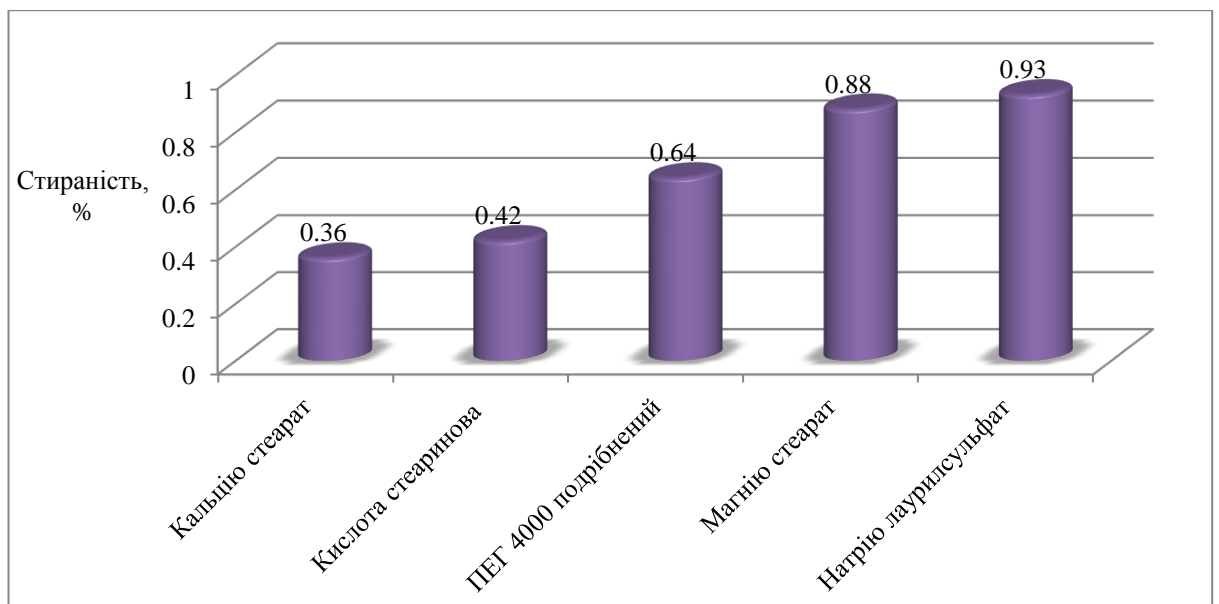


Рис. 3.42. Вплив змащувальних речовин на стираність таблеток

Проаналізувавши рис. 3.42 бачимо, що кальцію стеарат і кислота стеаринова найкраще впливають на стиранисть таблеток «Гіпертрил», більший відсоток стиранисті таблеток спостерігали при використанні ПЕГ 4000, магнію стеарату і натрію лаурилсульфату.

У подальшому було досліджено вплив зразків дрібнодисперсних цукрів на стиранисть таблеток (рис. 3.43).

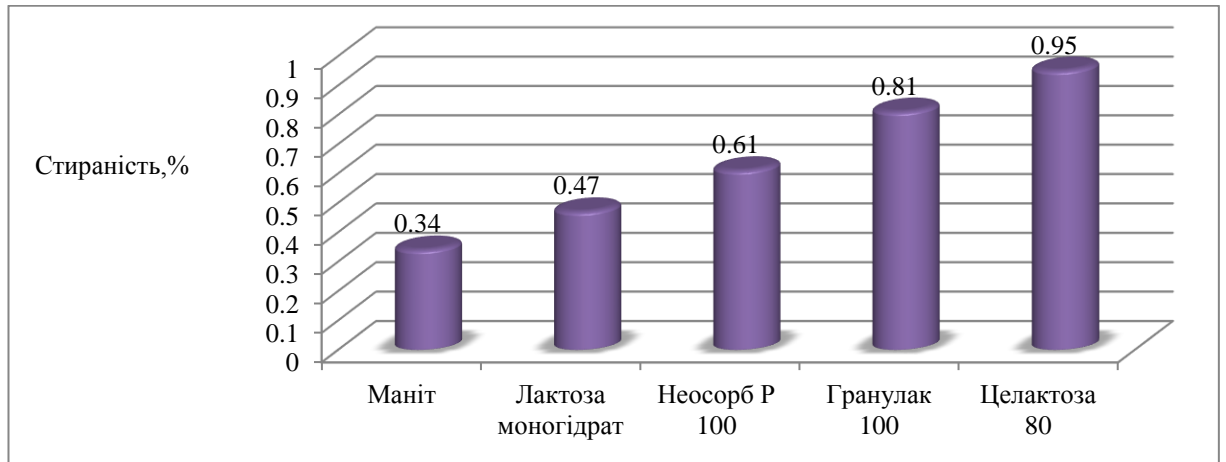


Рис. 3.43. Вплив зразків дрібнодисперсних цукрів на стиранисть таблеток

Аналіз рис. 3.43 показав, що найменше значення стиранисті таблеток спостерігається при використанні маніту, який має перевагу над лактозою і неосорбом та суттєву перевагу над гранулаком і целактозою.

Далі було вивчено вплив фактору Е (ковзних речовин) на стиранисть таблеток, результати дослідження наведено на рис. 3.44.

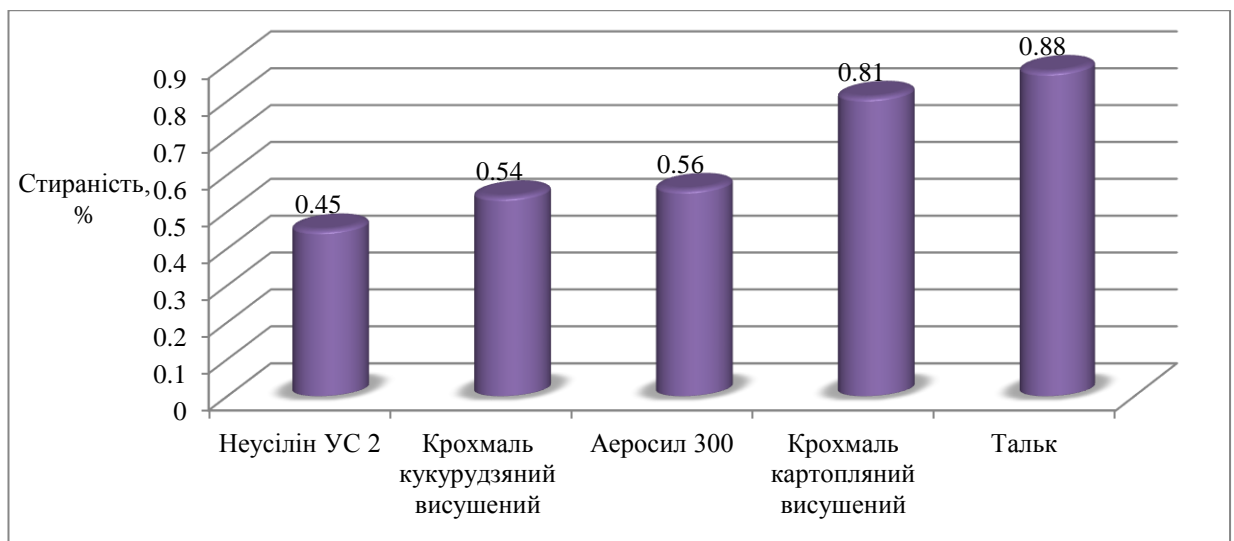


Рис. 3.44. Вплив ковзних речовин на стиранисть таблеток

За показником стираності серед ковзких речовин найкращий результат отримували при використанні неусіліну, який має незначну перевагу над крохмалем кукурудзяним та аеросилом і значну перевагу над крохмалем картопляним і тальком.

Вплив вивчених факторів на розпадання таблеток «Гіпертрил» відображає наступний ряд переваг:  $C > F > B > D > E > A$ .

Вплив природи розпушувачів (фактору С) на час розпадання таблеток зображено на рис. 3.45.

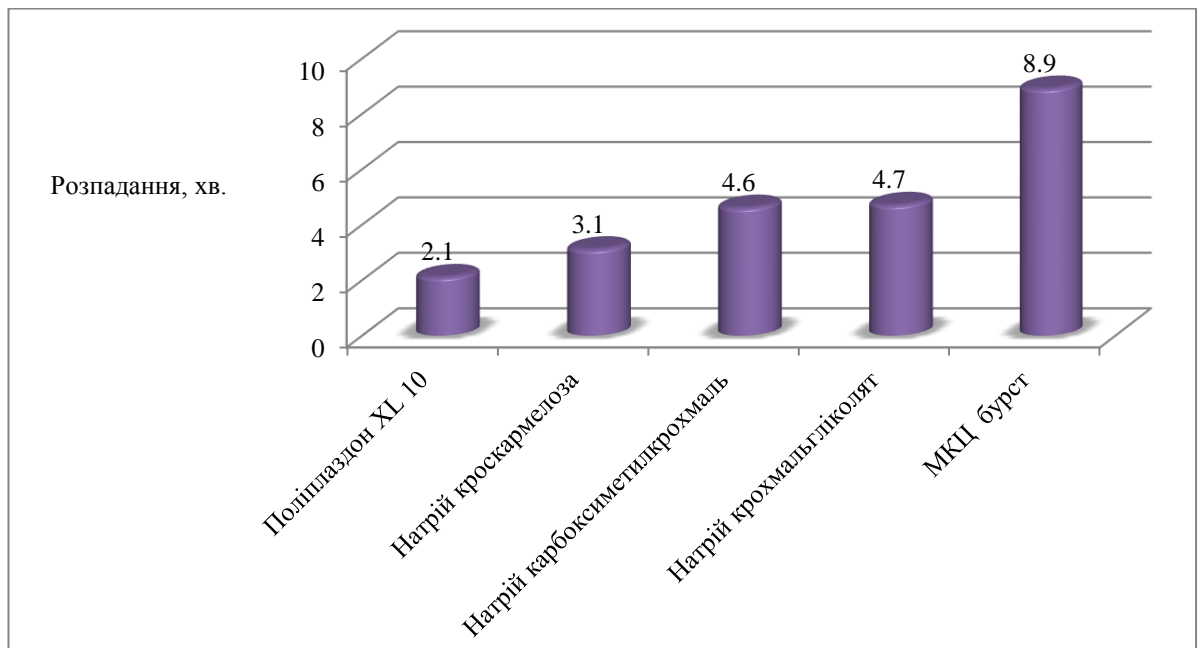


Рис. 3.45. Вплив природи розпушувачів на час розпадання таблеток «Гіпертрил»

Аналіз рис. 3.45 показав, що найшвидше розпадались таблетки «Гіпертрил» при використанні в якості розпушувачів поліплаздону XL 10 (2,1 хв.) та натрію кроскармелози (3,1 хв.). Ці ДР мають перевагу над натрію карбоксиметилкрохмалем (4,6 хв.) та натрію крохмальгліколятом (4,7 хв.) та суттєву перевагу над МКЦ бурст (8,9 хв.). МКЦ бурст спеціально створена для отримання таблеток методом прямого пресування з покращеними характеристиками щодо часу розпадання. Однак, у вивчених кількостях ця ДР немає переваги перед іншими існуючими на ринку ДР.

Вплив природи змащувальних речовин (фактору F) на час розпадання таблеток «Гіпертрил» зображено на рис. 3.46.

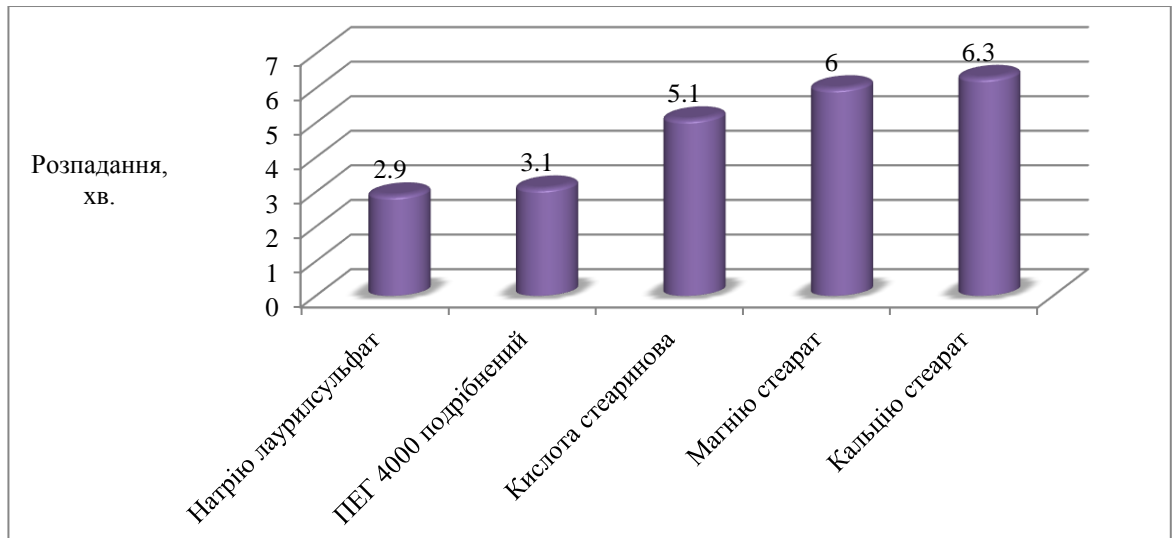


Рис. 3.46. Вплив природи змащувальних речовин на час розпадання таблеток «Гіпертрил»

Найшвидше розпадалися таблетки «Гіпертрилу», що містили водорозчинні ДР – натрію лаурилсульфат (2,9 хв.) та ПЕГ 4000 (3,1 хв.). Ці речовини мають суттєву перевагу над кислотою стеариною (5,1 хв.), магнію стеаратом (6,0 хв.) та кальцію стеаратом (6,3 хв.).

Вплив природи дрібнодисперсних цукрів (фактору В) на час розпадання таблеток «Гіпертрил» зображено на рис. 3.47.

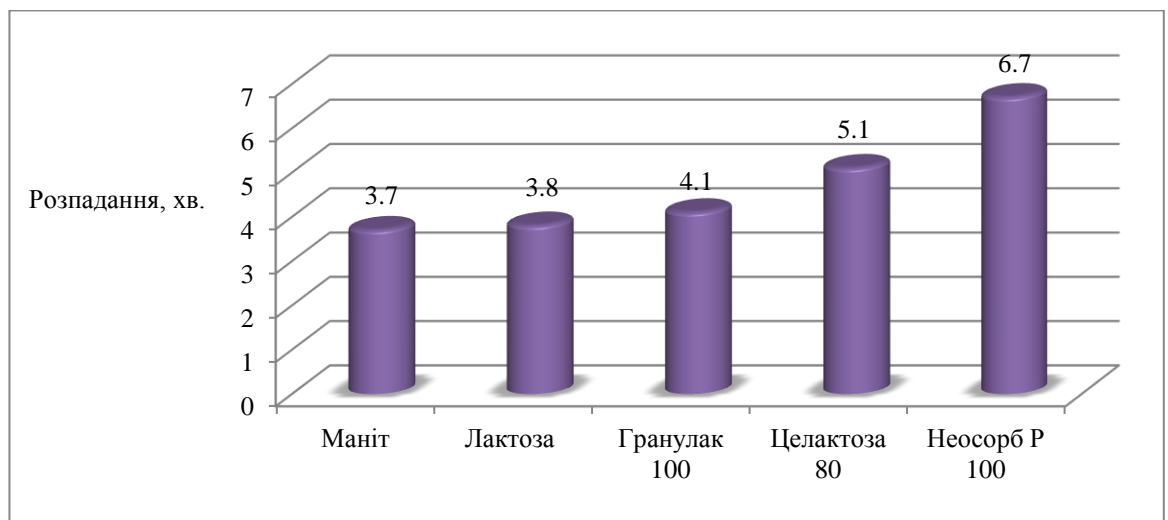


Рис. 3.47. Вплив природи дрібнодисперсних цукрів на час розпадання таблеток «Гіпертрил»

Найшвидше розпадалися таблетки «Гіпертрилу», що містять в своєму складі маніт (3,7 хв.), лактозу моногідрат (3,8 хв.) і гранулак 100 (4,1 хв.). Вказані ДР мають перевагу над целактозою 80 (5,1 хв.) та неосорбом 100 (6,7 хв.).

Вплив природи кристалічних речовин (фактору D) на час розпадання таблеток «Гіпертрил» наведено на рис. 3.48.

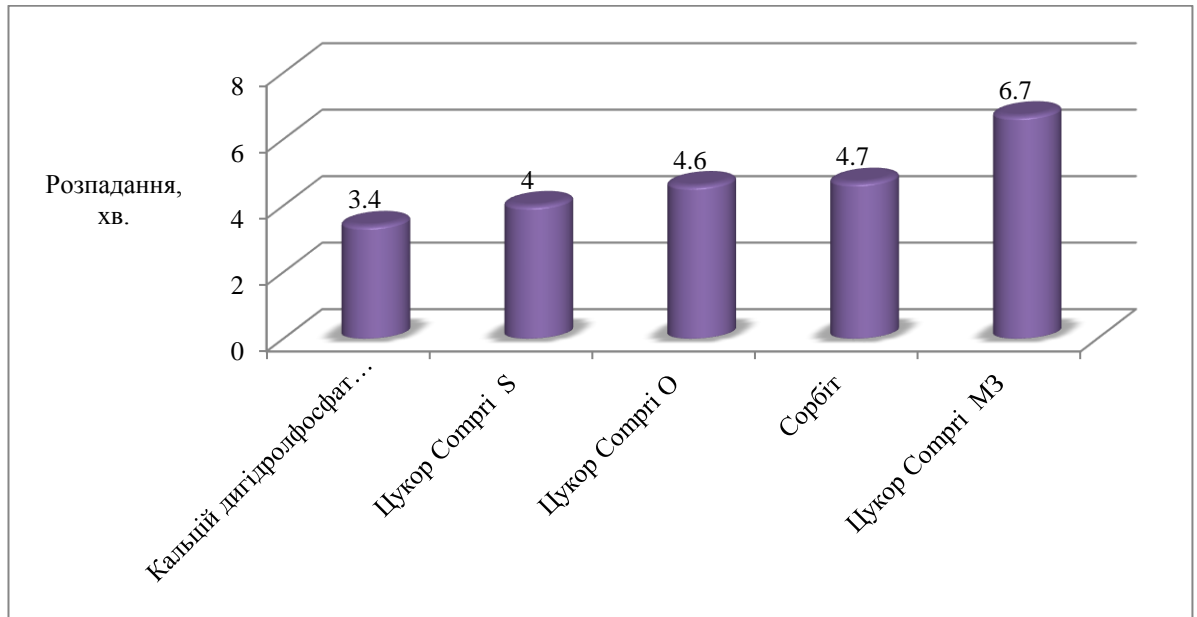


Рис. 3.48. Вплив кристалічних речовин на час розпадання таблеток

Аналіз рис. 3.48 показав, що найменший час розпадання таблеток спостерігається при використанні кальцію дигідрофосфату (3,4 хв.) і цукру Сорбіт S (4 хв.). Вказані речовини мають перевагу над цукром Сорбіт O (4,6 хв.), сорбітом (4,7 хв.) та цукром Сорбіт M3 (6,7 хв.).

Далі було досліджено вплив природи ковзних речовин (фактору E) на час розпадання таблеток (рис. 3.49).





Рис. 3.49. Вплив природи ковзних речовин на час розпадання таблеток

Згідно наведеного рис. 3.49 найшвидше розпадалися таблетки, що мали у своєму складі крохмаль кукурудзяний (3,5 хв.) і тальк (3,8 хв.). Названі ДР мають перевагу над крохмалем картопляним (4,3 хв.), аеросилом (5,2 хв.) і неусіліном (6,5 хв.).

У наступному дослідженні було вивчено вплив фактору А (зразків мікрокристалічної і силікатної целюлози) на час розпадання таблеток «Гіпертрилу» (рис. 3.50).

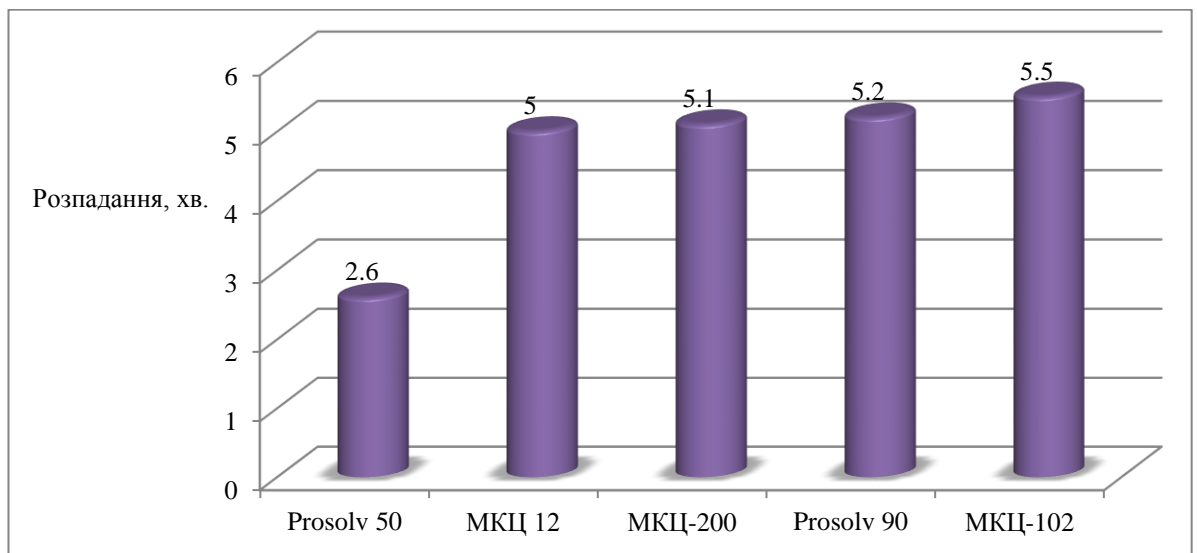


Рис. 3.50. Вплив зразків мікрокристалічної і силікатної целюлози на час розпадання таблеток

Найменший час розпадання таблеток фіксували при використанні просолву 50 (2,6 хв.), якому значно поступаються МКЦ-12 (5 хв.), МКЦ-200 (5,1 хв.), просолв 90 (5,2 хв.) і МКЦ-102 (5,5 хв.).

### 3.5 Розробка оптимального складу таблеток «Гіпертрил»

Проведені випробування довели, що найшвидше розпадалися таблетки «Гіпертрил» при використанні в якості ДР просолву 50 (2,6 хв.), маніту (3,7 хв.), поліплаздону XL 10 (2,1 хв.), кальцію дигідрофосфату (3,4 хв.), крохмалю кукурудзяного висушеного (3,5 хв.) та натрію лаурилсульфату (2,9 хв.). Такої комбінації рівнів шести факторів  $a_1b_2c_2d_4e_2f_5$  в плані експерименту немає (табл. 3.2).

Проведені дослідження показали, що із вивчених шести груп допоміжних речовин проявляються «лідери» за впливом на той чи інший фармако-технологічний показник порошкових мас та таблеток «Гіпертрил». При дослідженні порошкових мас за показниками вільної насипної маси ( $y_1$ ), насипної маси після ущільнення ( $y_2$ ), плинності ( $y_3$ ) та кута природнього укосу ( $y_4$ ) встановлено, що у більшості серій дослідів порошкові маси володіли технологічними властивостями, які вказують на можливість отримання таблеток методом прямого пресування. Зокрема, насипна маса після ущільнення складає більше  $0,65 \text{ г/см}^3$  і кут природнього укосу 43 град. Проте в процесі пресування на лабораторній таблетковій машині процес заповнення матриці та адгезія таблеток до її поверхні були різними в залежності від серії дослідів. Тому при виборі кращих комбінацій ДР ми враховували ті, що визначають основні показники таблеток – процес пресування ( $y_5$ ), однорідність маси ( $y_6$ ), стійкість до роздавлювання ( $y_7$ ), стиранистість ( $y_8$ ) та розпадання ( $y_9$ ). Специфічною особливістю процесу створення таблеток є те, що найкращі показники, наприклад, стійкості таблеток до роздавлювання, мають найгірші значення часу розпадання. Очевидно, що в тих серіях дослідів, де час розпадання таблеток був

найменший, їх стираність була найбільшою. Отже, при виборі кращих поєднань ДР найчастіше використовують узагальнений показник – функцію бажаності. Цей прийом ми використали для вибору кращих поєднань вивчених ДР.

При цьому ми брали до уваги, що процес пресування таблеток ( $y_1$ ) повинен проходити добре при оцінці 5 балів  $d_5 = 0,98$ , при оцінці 4 бали  $d_5 = 0,87$  і при оцінці 3 бали  $d_5 = 0,37$ .

Однорідність маси таблеток «Гіпертрил» не повинна перевищувати  $\pm 7,5\%$ . Серед отриманих 25 серій дослідів жодна серія не перевищувала вказану фармакопейну норму, однак дисперсійний аналіз показав статистичну значущість вивчених 6-ти факторів, тому цей показник ми враховували при виборі кращих ДР. При значенні  $\pm 1\%$   $d_6 = 0,95$ , при значенні  $\pm 2\%$   $d_6 = 0,87$ , при значенні  $\pm 3\%$   $d_6 = 0,70$ , при значенні  $\pm 4\%$   $d_6 = 0,37$ , при значенні  $\pm 5\%$   $d_6 = 0,07$ .

Стійкість таблеток до роздавлювання діаметром 8 мм повинна бути не менше 25 Н. Із 25-ти серій дослідів тільки в 4-х стійкість таблеток «Гіпертрил» до роздавлювання була менше фармакопейних вимог. При отриманні таблеток методом прямого пресування їх стійкість до роздавлювання та стираність є одними із головних показників, що характеризують пластичність порошкових мас. При градуюванні шкали для стійкості таблеток до роздавлювання встановлювали наступні значення: при значенні 70Н  $d_7 = 0,98$ , при значенні 60Н  $d_7 = 0,95$ , при значенні 50Н  $d_7 = 0,92$ , при значенні 40Н  $d_7 = 0,87$ , при значенні 30Н  $d_7 = 0,58$ , при значенні 20Н  $d_7 = 0,12$ , при значенні 10Н  $d_7 = 0,00$ .

Стираність таблеток згідно фармакопейних вимог не повинна перевищувати 1%. Із 25-ти серій дослідів (табл. 3.2) тільки у 3-х це значення було перевищене. При градуюванні шкали для стираності таблеток «Гіпертрил» встановлювали наступні значення: при значенні 0,10%  $d_8 = 0,98$ , при значенні 0,20%  $d_8 = 0,95$ , при значенні 0,30%  $d_8 = 0,93$ , при значенні 0,40%  $d_8 = 0,87$ , при значенні 0,50%  $d_8 = 0,77$ , при значенні 0,60%  $d_8 = 0,57$ ,

при значенні 0,70%  $d_8 = 0,37$ , при значенні 0,80%  $d_8 = 0,12$ , при значенні 0,90%  $d_8 = 0,07$ , при значенні 1,00%  $d_8 = 0,00$ .

Розпадання таблеток не повинно перевищувати 15 хв. В експерименті тільки в одній серії дослідів отримували час розпадання таблеток більше фармакопейної норми. Таблетки «Гіпертрил» повинні мати мінімальний час розпадання, враховуючи патологію, при якій їх будуть призначати лікарі. При градуванні шкали для розпадання таблеток «Гіпертрил» встановлювали наступні значення: при значенні 2,0 хв  $d_9 = 0,95$ , при значенні 2,0 хв  $d_9 = 0,95$ , при значенні 4,0 хв  $d_9 = 0,93$ , при значенні 6,0 хв  $d_9 = 0,87$ , при значенні 8,0 хв  $d_9 = 0,77$ , при значенні 10,0 хв  $d_9 = 0,58$ , при значенні 12,0 хв  $d_9 = 0,37$ , при значенні 14,0 хв  $d_9 = 0,12$ , при значенні 16,0 хв  $d_9 = 0,00$ .

Градуїрована шкала для функції бажаності наведена на рис. 3.51.

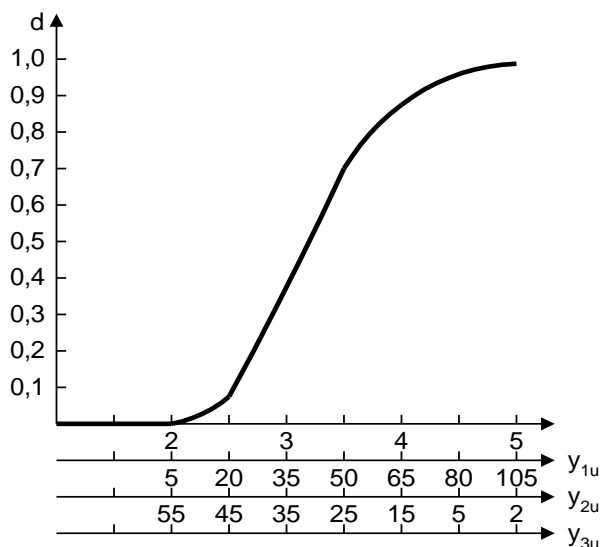


Рис. 3.51. Функція бажаності для:

$y_5$  – процес пресування таблеток

$y_6$  – однорідність маси таблеток

$y_7$  – стійкість таблеток до роздавлювання

$y_8$  – стиранисть таблеток

$y_9$  – час розпадання таблеток

Маючи графічне зображення шкали (рис. 3.51), можна перетворити значення  $y_5, y_6, y_7, y_8, y_9$  в  $d_5, d_6, d_7, d_8$  і  $d_9$ . Маючи кілька відгуків ( $y_5, y_6, y_7,$

$y_8, y_9$ ), перетворених у шкалу  $d$ , можна розрахувати узагальнену функцію бажаності як середнє геометричне бажаності окремих властивостей:

$$D = \sqrt[q]{d_5 d_6 \dots d_9},$$

де  $q$  – число досліджуваних відгуків.

Результати переведених значень в узагальнений показник наведені в табл. 3.2 (графі D і D'). Результати, які отримані за допомогою функції бажаності, підлягають дисперсійному аналізу (додаток В). Результати дисперсійного аналізу функції бажаності показали статистичну значущість всіх шести факторів:  $A > B > F > C > D > E$ .

Вплив зразків МКЦ і МКЦ силікатної на функцію бажаності показано на рис. 3.52.

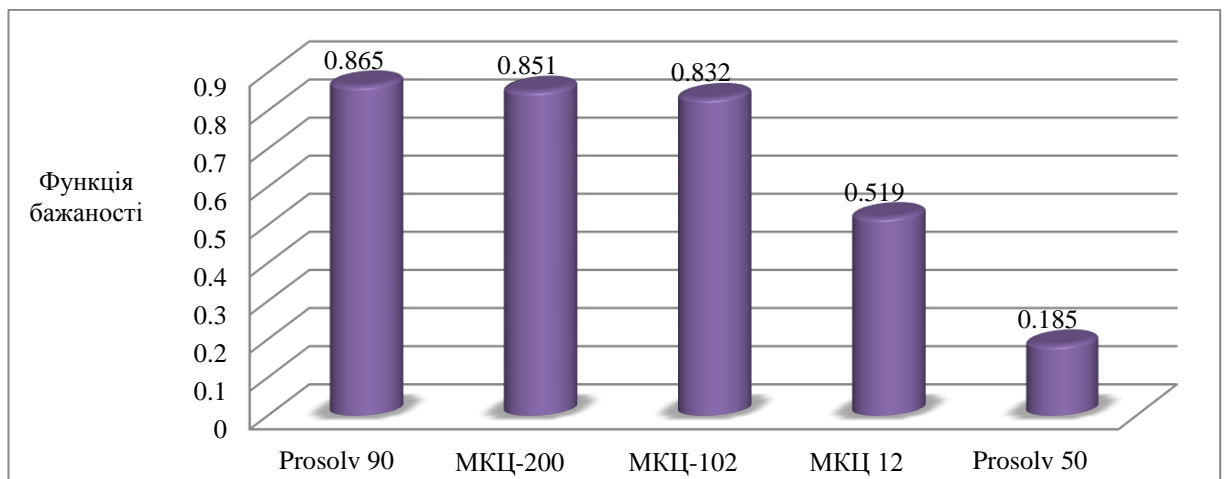


Рис. 3.52. Вплив зразків МКЦ і МКЦ силікатної на функцію бажаності

Аналіз рис. 3.52 показав, що за сукупним показником кращі результати отримані при використанні просолву 90, МКЦ 200 та МКЦ 102. Для подальших досліджень було відібрано просолв 90 та МКЦ 102. МКЦ 102 дещо поступається МКЦ 200, однак на сьогодні є еталоном при отриманні таблеток методом прямого пресування, а також широко доступна на ринку ДР.

Вплив зразків дрібнодисперсних цукрів на функцію бажаності показано на рис. 3.53.

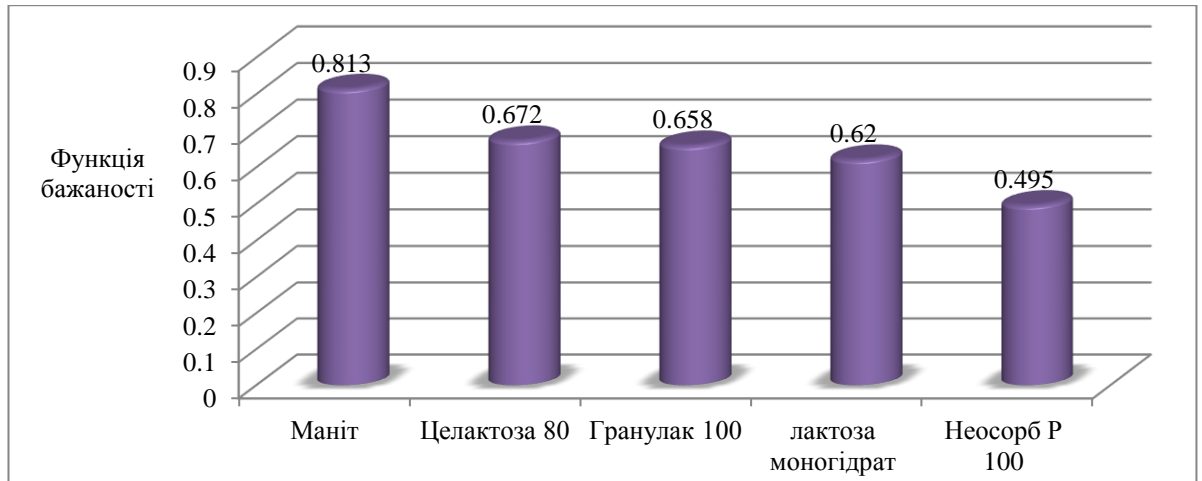


Рис. 3.53. Вплив зразків дрібнодисперсних цукрів на функцію бажаності

Серед вивчених ДР спостерігається суттєва перевага маніту над целактозою 80, гранулаком 100, лактозою моногідратом та неосорбом Р 100. Маніт був вибраний для наступних досліджень.

Вплив природи змащувальних речовин на функцію бажаності показано на рис. 3.54.

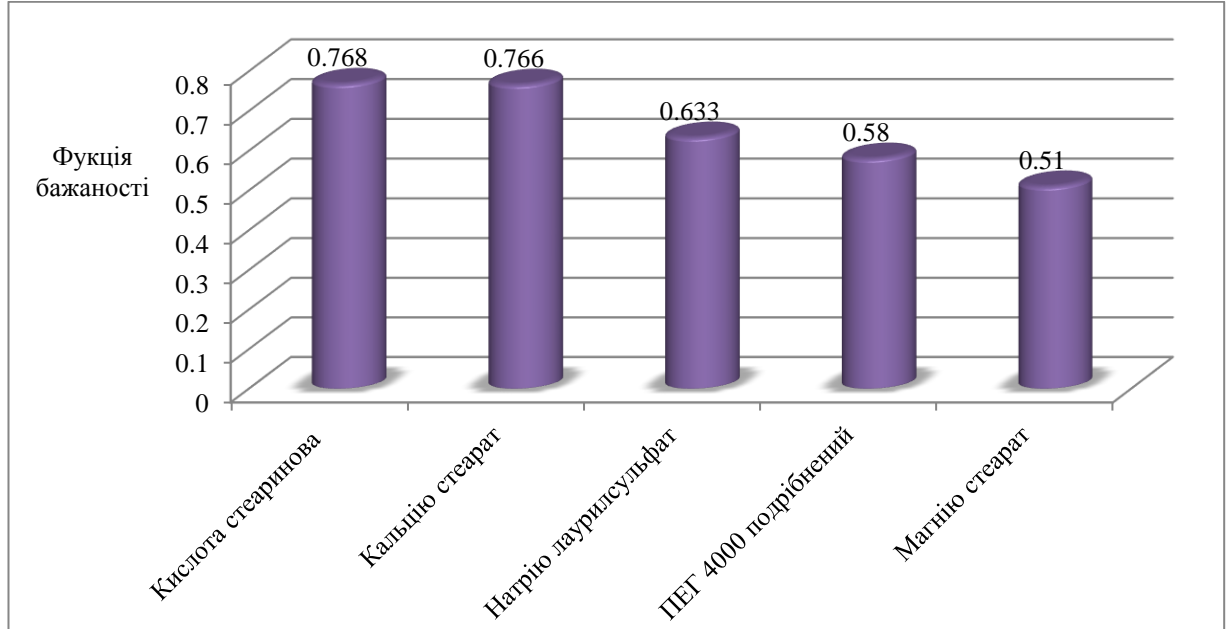


Рис. 3.54. Вплив природи змащувальних речовин на функцію бажаності

З рис. 3.54 видно, що однаковий вплив на узагальнений показник проявляють кислота стеаринова та кальцію стеарат, які мають перевагу над

натрію лаурилсульфатом, ПЕГ 4000 подрібненим та магнію стеаратом. Для подальших досліджень відібраний кальцію стеарат.

Вплив розпушувачів на функцію бажаності показано на рис. 3.55.

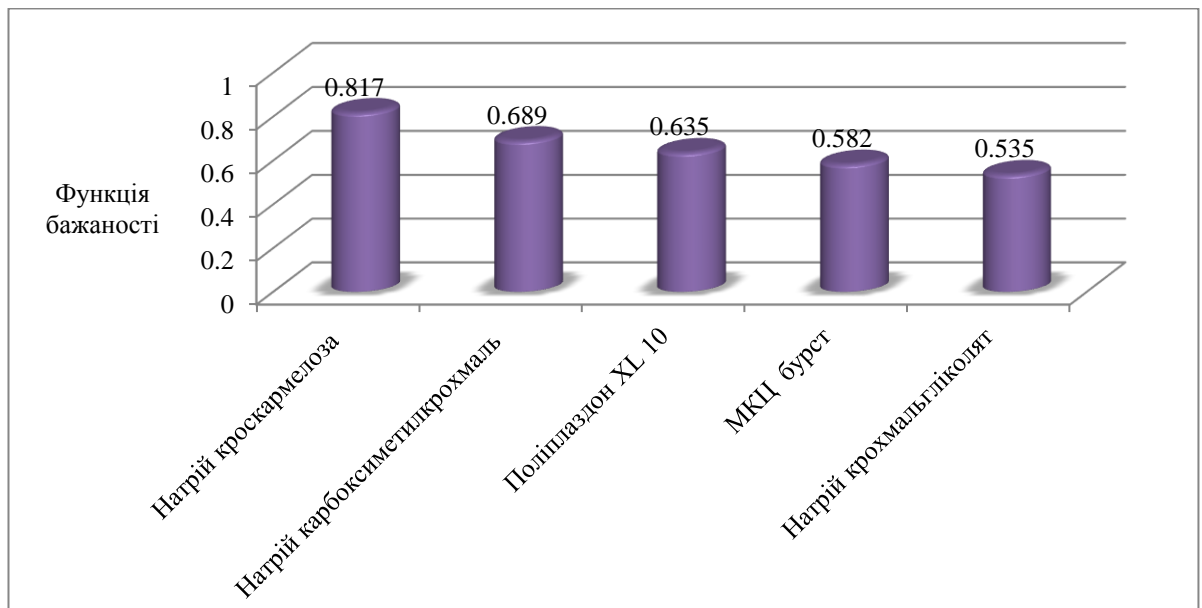


Рис. 3.55. Вплив розпушувачів на функцію бажаності

Найкращий результат за функцією бажаності отриманий при використанні натрію кроскармелози, яка має переваги над натрію карбоксиметилкрохмалем, поліплаздоном XL 10, МКЦ бурст та натрію крохмальгліколятом. Для подальших досліджень відібрана натрію кроскармелоза.

Вплив кристалічних речовин на функцію бажаності зображено на рис. 3.56.

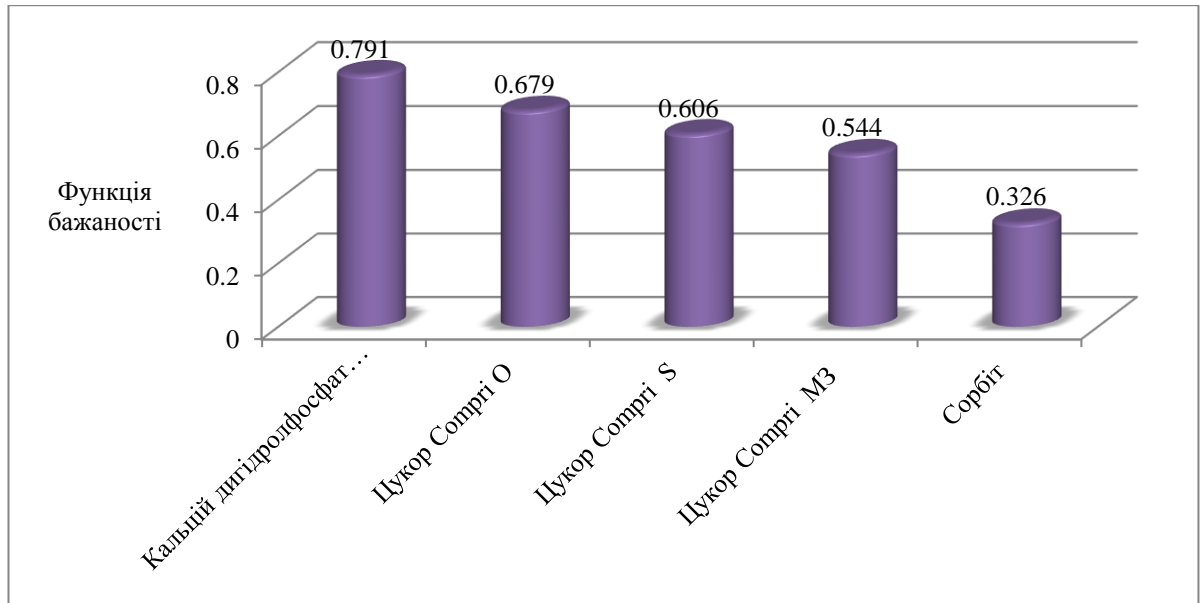


Рис. 3.56. Вплив кристалічних речовин на функцію бажаності

Найбільше значення функції бажаності отримане при використанні кальцію дигідрофосфату безводного, який має перевагу над цукром компрі О, цукром компрі S, цукром компрі МЗ та сорбітом. Для подальших досліджень відібраний кальцію дигідрофосфат безводний.

Вплив ковзних речовин на функцію бажаності показано на рис. 3.57.

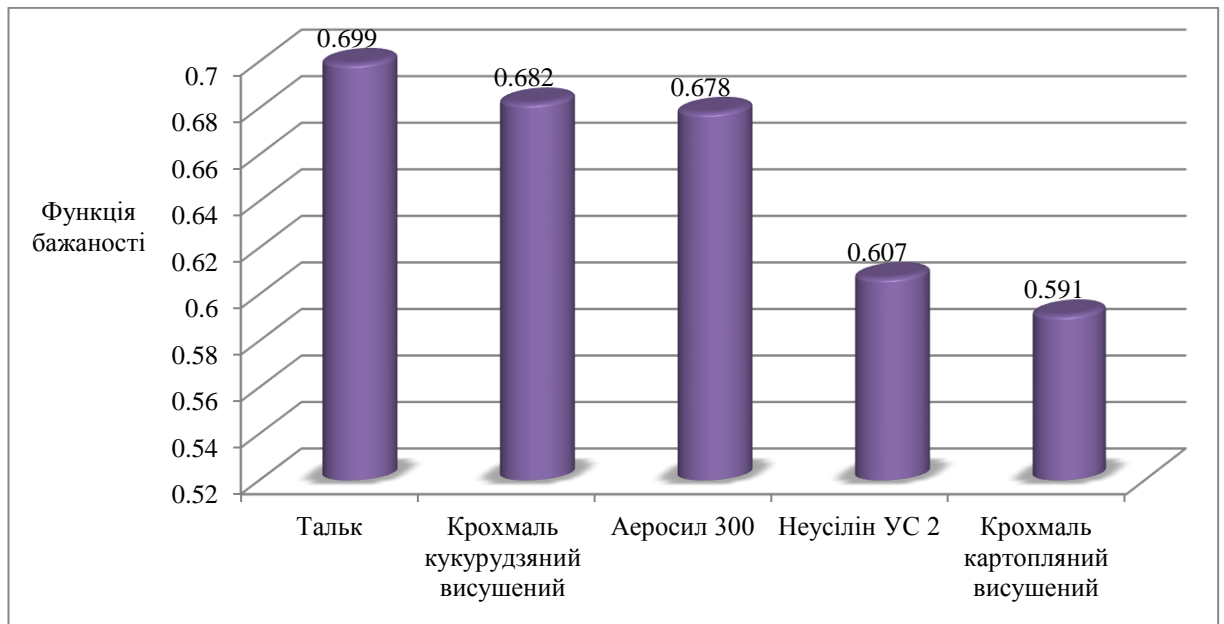


Рис. 3.57. Вплив ковзних речовин на функцію бажаності



На основі аналізу рис. 3.57 можна зробити наступний ряд переваг: тальк > крохмаль кукурудзяний висушений > аеросил 300 > неусілін УС 2 > крохмаль картопляний висушений. Стосовно цієї групи допоміжних речовин зазначимо, що за впливом на однорідність дозування таблеток «Гіпертрилу», їх стійкістю до роздавлювання та стиранистю перші місця займає неусілін УС 2. Тільки за показником розпадання таблеток неусілін УС 2 займає останнє місце (середнє значення 6,5 хв.). У 24-х серіях дослідів час розпадання таблеток «Гіпертрил» не перевищував 10 хв., при фармакопейній нормі 15 хв. І тільки в одній серії (серія № 3) час розпадання таблеток «Гіпертрил» був більше 15 хв. В цьому випадку значення функції дорівнювало 0. При використанні іншого прийому для прийняття рішення при наявності багатьох показників – сумою місць серед «лідерів», перевага неусіліну, як ДР серед інших вивчених очевидна. Були проведені додаткові дослідження, на основі яких для подальших досліджень відібрано неусілін УС 2.

В результаті проведених досліджень було підібрано допоміжні речовини для створення таблеток «Гіпертрил». Таким чином, можна запропонувати наступний склад таблетки (табл. 3.3):

Таблиця 3.3

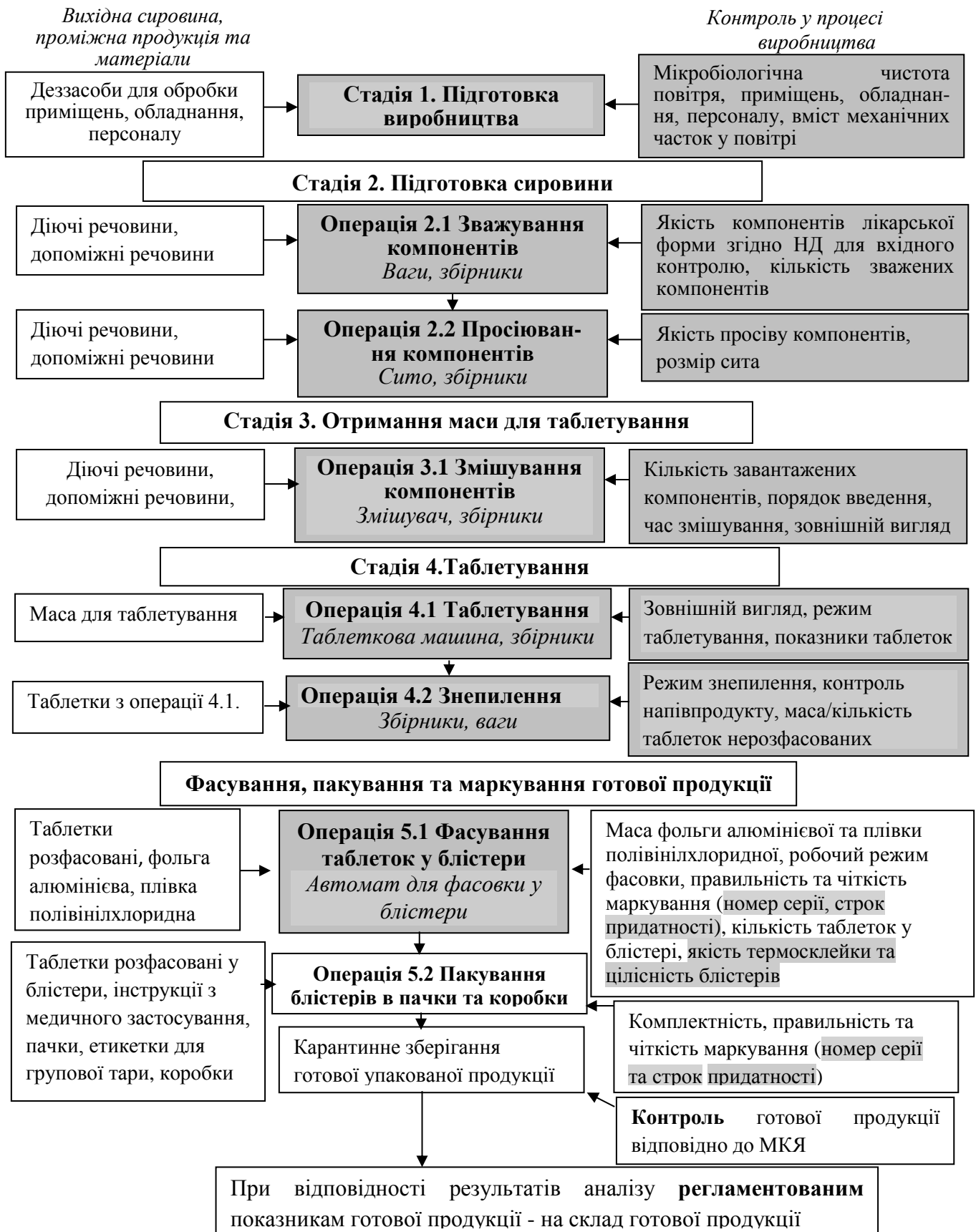
### Склад таблеток «Гіпертрил»

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

Результати дослідження впроваджені в науково-педагогічну діяльність кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (Додаток Б).

Розроблена технологічна схема виробництва таблеток «Гіпертрин» була апробована на заводі АТ «Лекхім» (Додаток А), на якому в подальшому планується випуск розроблених таблеток (рис. 3.57) [107].

За матеріалами розділу опубліковані роботи [91,92].



*Примітка: сірим кольором відмічені критичні стадії та критичні точки контролю в процесі виробництва.*

Рис. 3.57. Технологічна схема виробництва таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Були проведені дослідження з вибору раціональних допоміжних речовин з метою отримання таблеток «Гіпертрил» прямим пресуванням. 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.
2. Для створення таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування з 30 допоміжних речовин (зразки мікрокристалічної целюлози, зразки цукрів, зразки розпушувачів, зразки кристалічних речовин, ковзні речовини, змащувальні речовини) було відібрано сім оптимальних (МКЦ 102, Prosolv 90, маніт, натрію кроскармелоза, кальцію дигідрофосфат безводний, неусилін УС 2, кальцію стеарат).
3. Беручи до уваги результати дослідження якісного та кількісного співвідношення обраних допоміжних речовин, було розроблено оптимальний склад і технологію отримання таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування. Розроблено технологічну схему виробництва таблеток «Гіпертрил», яка апробована на заводі ЗАТ «Лекхім» (м. Харків).

## РОЗДІЛ 4

## РОЗРОБКА МЕТОДИК СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТАБЛЕТОК «ГІПЕРТРИЛ»

## 4.1 Квантово-хімічні розрахунки міжмолекулярних взаємодій в кристалі гіпертрилу

Гіпертрил – органічна сполука, у якій до складу молекули входить неорганічний аніон та органічний катіон, тому доцільно дослідити характер міжмолекулярних взаємодій бромід-аніона та катіона у кристалі броміду 1-( $\beta$ -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазоліа [23].

Як бачимо з хімічної назви гіпертрилу, молекула складається з різних за розміром іонів, тому цікаво і доцільно для розуміння побудови кристалів, які складаються з дуже різних за розміром іонів, провести квантово-хімічні розрахунки.

Характер міжмолекулярних взаємодій бромід-аніону і органічного катіона в кристалі броміду 1-( $\beta$ -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазоліа вивчений за допомогою комбінації рентгенодифракційних даних і квантово-хімічних розрахунків методом M06-2X/cc-pvtz. Показано існування зв'язуючих взаємодій аніон $\cdots\pi$ -система і вивчено їх характеристики.

Дослідження проведені на базі Державної наукової установи Науково-технологічного комплексу "Інститут монокристалів" НАН України (м. Харків) під керівництвом к.хім.н. Шишкіної С. В.

Дослідження природи і характеристик міжмолекулярних взаємодій є ключем до розуміння будови молекулярних комплексів і кристалів. Одним з головних інструментів для таких досліджень є теорія Р. Бейдера «Атоми в молекулах» (AIM), заснована на топологічному аналізі розподілу електронної щільності.

Особливий інтерес представляють міжмолекулярні взаємодії в кристалах органічних солей, в яких поряд з класичними, такими як водневі зв'язки або стекінг-взаємодії, значну роль відіграють нестандартні взаємодії за участю

заряджених компонентів кристала. Одним з таких незвичайних міжмолекулярних взаємодій є взаємодія аніонів з різними  $\pi$ -системами. Нестандартність цієї взаємодії обумовлена тим, що зазвичай  $\pi$ -система є сама по собі електронно-надлишковою порівняно з фрагментами молекул, що містять тільки одинарні зв'язки. Тому можна було б очікувати, що зближення  $\pi$ -системи з аніонами повинно бути несприятливим фактором з точки зору стабілізації молекулярних комплексів і кристалів. Однак детальні дослідження характеру міжмолекулярних взаємодій в кристалах органічних солей показали, що в багатьох випадках між аніонами і спряженою системою катіона існують аттрактивні взаємодії, пов'язані в основному з електростатичним притягінням, які виникають внаслідок поляризації  $\pi$ -системи. Слід зазначити, що виявлення контактів аніон $\cdots\pi$ -система вимагає детального дослідження взаємодій між молекулами в кристалі.

Розвиваючи підходи до дослідження міжмолекулярних взаємодій в кристалах, вивчено характер взаємодій бромід-аніонів з катіонами 1-( $\beta$ -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолія з використанням комбінації даних рентгеноструктурного дослідження та квантово-хімічних розрахунків. Вивчена сіль має високу біологічну активність і у вигляді препарату «Гіпертрил» буде використовуватися для лікування деяких патологій серцево-судинної системи [62,95-100,172,]. Тому дослідження його будови представляє значний інтерес.

#### Експериментальна частина

Кристали солі вирощені повільним упарюванням водного розчину сполуки. Кристали моноклінні,  $2C_{10}H_{13}N_4^+ \cdot 2Br^- \cdot 0.75 H_2O$ , при  $20^\circ C$   $a = 11.6089$  (4),  $b = 5.3254$  (2),  $c = 20.3923$  (9) Å,  $\beta = 97.578$  (4)°,  $V = 1249.68$  (8) Å<sup>3</sup>,  $M_r = 275.90$ ,  $Z = 4$ , просторова група  $P2_1$ ,  $d_{calc} = 1.466$  г•см<sup>-3</sup>,  $\mu$  (Mo-K $\alpha$ ) = 3.269 мм<sup>-1</sup>,  $f(000) = 559$ . Параметри елементарної комірки та інтенсивності 14240 відображень (6640 незалежних,  $R_{int}=0.029$ ) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK $\alpha$ -випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор,  $\omega$ -сканування,  $2\theta_{max} = 60^\circ$ ).

Структура розшифрована прямим методом по комплексу програм SHELXTL. Поглинання враховано полуемпіричним методом за результатами мультисканування ( $T_{min} = 0.440$ ,  $T_{max} = 0.736$ ). Положення атомів водню виявлені з різничного синтезу електронної щільності і уточнені за моделлю «наїзника» з  $U_{iso} = nU_{екв}$  ( $n = 1.5$  для молекули води і  $n = 1.2$  для решти атомів водню). Структура уточнена по  $F^2$  повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до  $wR_2 = 0.088$  по 6608 віддзеркалень ( $R_1 = 0.040$  по 4580 віддзеркалень з  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 0.962$ ). Кристалографічні дані, координати атомів і геометричні параметри молекул депоновані в Кембриджському банку структурних даних (CCDC 943705).

Молекулярна структура в рамках теорії функціонала щільності з використанням функціонала M06-2X з базисним набором cc-pvtz. Оптимізацію проводили для ізольованого катіона і катіона в полярному оточенні, яке моделювалося поляризованим континуумом (PCM)<sup>20</sup> з параметрами, взятими для води. Досягнення мінімуму на поверхні потенційної енергії контролювали за відсутністю негативних власних значень Гессіана.

Енергію міжмолекулярних взаємодій бромід-аніонів з найближчим оточенням в кристалі розраховували для димерів, утворених аніоном, з урахуванням помилки суперпозиції базисних наборів за методом Бойза-Бернарди. Вплив полярного оточення моделювали методом PCM. Враховуючи високу полярність оточення бромід-аніонів в кристалі, як розчинник для побудови поляризованого континууму використовували воду. Геометрія димерів була взята з даних рентгеноструктурного дослідження. При цьому часткова заселеність позиції молекули води не враховувалася. Всі розрахунки виконані з використанням програми GAUSSIAN09.

Топологічний аналіз розподілу електронної щільності проводили для кластера, утвореного бромід-аніоном і його найближчим оточенням в кристалі, з використанням хвильової функції, отриманої з розрахунків методом M06-2X/cc-pvtz без оптимізації геометрії кластера. Енергію

взаємодії між молекулами в рамках теорії AIM оцінювали як суму енергій взаємодії між атомами різних молекул, між якими знаходиться критична точка зв'язку. Всі розрахунки виконані за програмою AIM2000.

### Обговорення отриманих результатів

За даними рентгеноструктурного дослідження в симетрично незалежній частині кристала знаходяться два органічних катіона (А і В), два бромід-аніона і молекула води, що має часткову заселеність, рівну 0.75 (рис. 4.1).

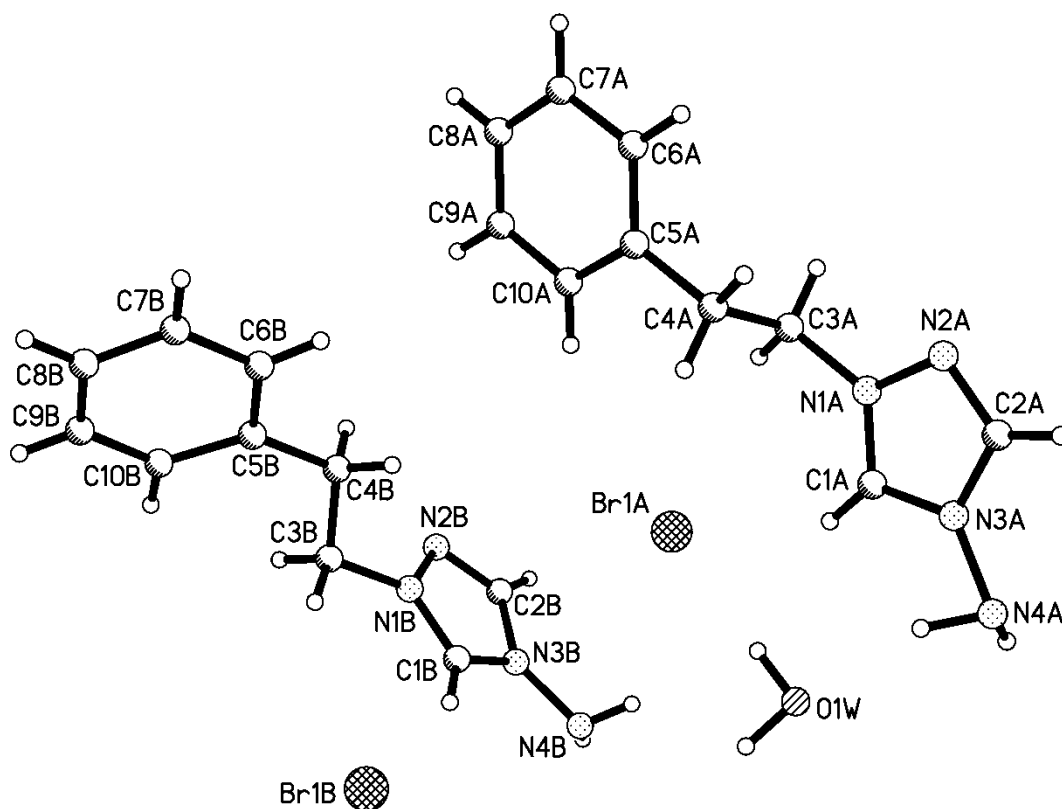


Рис. 4.1. Будова симетрично незалежної частини кристала броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолія

Катіони відрізняються один від одного конформацією аміногрупи і замісника при атомі N. В катіоні А місток  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , що знаходиться в *транс*-конформації, розташований практично перпендикулярно по відношенню як до фенільного, так і до триазольного циклів (табл. 4.1). В катіоні В насичений фрагмент повернутий відносно площин циклів значно менше, особливо у випадку фенільної групи (див. торсіонні кути у табл. 4.1).



Таблиця 4.1

**Деякі геометричні параметри катіона 1-( $\beta$ -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолія за даними рентгеноструктурного дослідження і квантово-хімічних розрахунків методом M06-2X/cc-pvtz**

Зв'язок	d/Å				Кут	$\omega$ /град			
	А		В			А		В	
	РСД	Розрахунок	РСД	Розрахунок		РСД	Розрахунок	РСД	Розрахунок
N(1)-N(2)	1.355(4)	1.353	1.357(4)	1.353	C(1)-N(1)-C(3)-C(4)	-96.0(4)	-107.6	-123.8(4)	-107.3
C(2)-N(3)	1.346(4)	1.362	1.346(5)	1.366	N(1)-C(3)-C(4)-C(5)	178.9(3)	179.1	175.9(4)	179.4
N(3)-C(1)	1.328(4)	1.338	1.313(4)	1.334	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	100.3(5)	89.4	-150.2(5)	89.9
N(3)-N(4)	1.399(4)	1.393	1.404(4)	1.393					

Порівняння орієнтації замісника в кристалі і в ізольованих катіонах А і В, геометрія яких була оптимізована з урахуванням впливу полярного оточення в рамках континуальної моделі, показало, що відмінності в конформації обумовлені міжмолекулярними взаємодіями в твердій фазі. Орієнтація замісника при атомі N (1) в ізольованих катіонах ідентична (табл. 4.1). Найбільш істотна відмінність в геометрії катіонів А і В обумовлена різною орієнтацією атомів водню аміногрупи при атомі N (3). Цей замісник знаходиться в пірамідальній конфігурації в обох катіонах (сума валентних кутів, центрованих на атомі N (4), становить 305° в катіоні А і 328° в катіоні В) і розгорнутий майже перпендикулярно площині гетероциклу таким чином, що неподілена пара електронів практично лежить в площині триазольного кільця. Однак атоми водню замісника в катіонах А і В орієнтовані протилежним чином. В катіоні А атоми водню пірамідальної аміногрупи направлені в сторону атома С (1), а в катіоні В - в сторону атома С (2) (рис. 4.1).

Раніше експериментальне і теоретичне дослідження будови 1,2-діаміно-1,3,4-триазолу показало, що орієнтація аміногрупи при атомі азоту помітно впливає на довжину зв'язків C-N в гетероциклах. Це обумовлено існуванням  $n\text{-}\sigma^*$ -гіперкон'югаційних взаємодій між неподіленою парою електронів (НЕП) атома азоту аміногрупи і найближчими до неї зв'язками C-N. Наслідком цього є подовження зв'язку C-N, що знаходиться в *транс*-положенні відносно НЕП. Тому можна було б очікувати, що зв'язок C(1)-N(3) буде довший в катіоні А порівняно з катіоном В, а зв'язок C(2)-N(3) буде довший в катіоні В. Дійсно, за даними рентгеноструктурного дослідження зв'язок C(1)-N(3) декілька подовжений в катіоні А порівняно з катіоном В. Однак довжина зв'язку C(2)-N(3) в обох катіонах залишається однаковою. За даними розрахунків деякі зміни довжин зв'язків C-N спостерігаються в обох катіонах залежно від орієнтації аміногрупи. Однак відмінності в їх довжинах є вельми незначними (табл. 4.1). Таким чином, можна припустити, що утворення позитивного заряду на триазольному циклі призводить до зменшення чуттєвості геометрії гетероциклу по відношенню до  $n\text{-}\sigma^*$ -гіперкон'югаційних взаємодій.

В кристалі органічні катіони пов'язані між собою за рахунок водневих зв'язків за участю аміногрупи. При цьому катіони А взаємодіють тільки з катіонами А, а катіони В тільки з катіонами В. Однак характер таких взаємодій відрізняється. Катіон А пов'язаний з двома сусідніми катіонами за допомогою водневих зв'язків N(4A) - H (4NA)...N(4A') (1 - x, 0.5 + y, 1 - z) (H ... N 2.27 Å, N-H ... N 175°), в яких він виступає в якості донора або акцептора протона. Катіон В взаємодіє в кристалі тільки з одним сусіднім катіоном. При цьому зв'язування відбувається як напряму через дуже слабкий водневий зв'язок N(4B)-H(4ND)...N(4B) (H...N 2.36 Å, N-H ... N 155°), так і через місткову молекулу води завдяки слабким водневим зв'язкам N(4B)-H(4ND)...O(1W') (1 + x, y, z) (H...O 2.65 Å, N-H...O 115°) і O(1W)-H(1WB)...N(4A') (1 - x, 0.5 + y, 1 - z) (H...N 2.67 Å, O-H...N 178°).

Найбільший інтерес представляють міжмолекулярні взаємодії за участю бромід-аніонів. Аналіз кристалічної структури показав, що оточення аніонів Br (1A) і Br (1B) в кристалі суттєво відрізняється. Перша координаційна сфера аніону Br (1A) містить по три катіона А і В, а також дві молекули води (рис. 4.2).

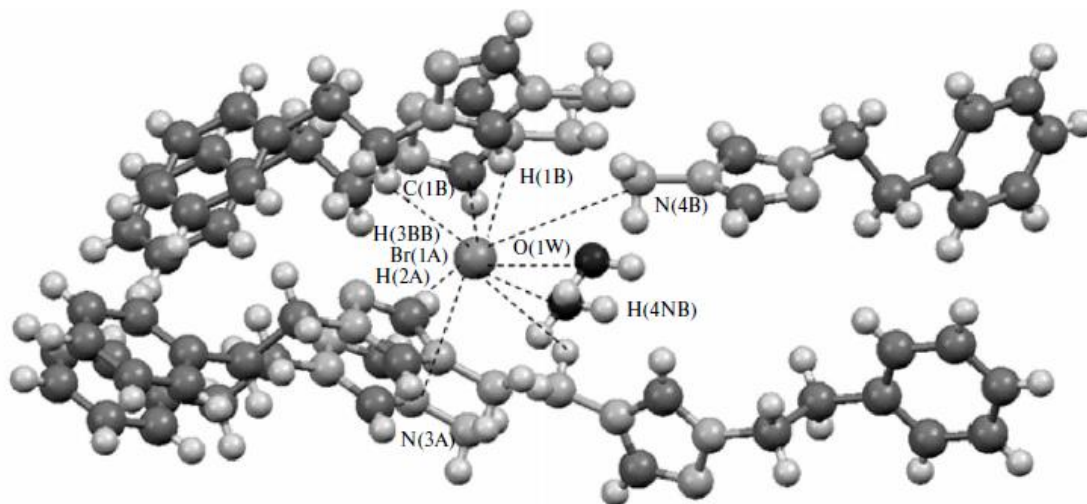


Рис. 4.2. Оточення аніона Br(1A) в кристалі. Пунктирними лініями показані міжмолекулярні взаємодії за участю бромід-аніона

Аніон В оточений чотирма сусідніми катіонами (2A і 2B) і однією молекулою води (рис. 4.3).

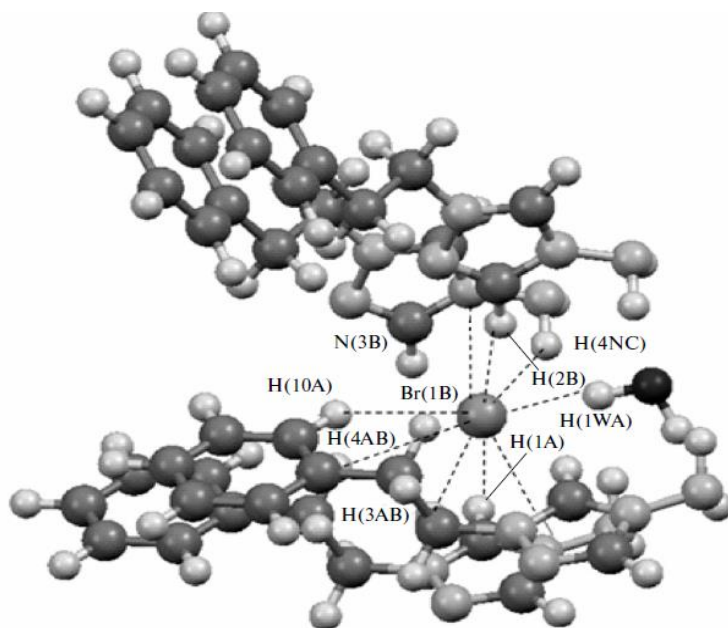


Рис. 4.3. Оточення аніона Br(1B) в кристалі. Пунктирними лініями показані міжмолекулярні взаємодії з участю бромід-аніона.

Враховуючи різноманіття структурних фрагментів в оточенні бромід-аніонів, можна припустити утворення найрізноманітніших міжмолекулярних взаємодій з їх участю. Тому для їх однозначної ідентифікації було проведено топологічний аналіз розподілу електронної щільності в рамках теорії Р. Бейдера «Атоми в молекулах» з використанням хвильової функції, розрахованої методом M06-2X/cc-pvtz для кластера, що включає в себе кожен з аніонів і молекул, що входять до їх першої координаційної сфери [140]. Результати розрахунків показали, що характер міжмолекулярних взаємодій суттєво відрізняється для аніонів Br(1A) і Br(1B) (рис. 4.2, 4.3, табл. 4.2). Для обох аніонів характерне утворення багаточисельних водневих зв'язків C-H...Br. Саме вони відповідальні за взаємодію аніону Br(1A) з катіонами B1 і A3 і аніона Br(1B) з катіонами A4 і B5 (табл. 4.2). Більш складною є взаємодія аніонів з іншими катіонами. Аналіз розподілення електронної щільності в кластерах показав наявність критичних точок зв'язку (3, -1) між бромід-аніонами і атомами, що входять в  $\pi$ -систему триазольного циклу. Утворення таких точок вказує на існування зв'язуючої взаємодії між аніонами і гетероциклами. Причому зв'язування аніону Br(1A) з катіонами A1, B2 і B3 відбувається тільки за рахунок таких аніон... $\pi$ -взаємодій (табл. 4.2). У разі аніону Br(1B) взаємодія з  $\pi$ -системою гетероциклу супроводжується також утворенням слабких водневих зв'язків N-H...Br (катіон B4) або C-H...Br (катіон A1).

Цікавою особливістю взаємодій аніон... $\pi$ -система в розглянутому кристалі є те, що критичні точки зв'язків розташовані між негативно зарядженим атомом бромю і атомом азоту, які мають також частковий негативний заряд. Тому між цими атомами повинно виникати досить сильне електростатичне відштовхування. Проте між ними спостерігається накопичення електронної щільності, що відповідає зв'язуванню. Як було раніше показано, така невідповідність між очікуваним характером взаємодії двох конкретних атомів і наявністю критичної точки зв'язку в розподілі

електронної щільності обумовлене загальним тяжінням між взаємодіючими молекулами, а не між цими атомами. Накопичення електронної щільності між молекулами відбувається в області тих атомів двох молекул, відстань між якими є найбільш короткою. Саме це і спостерігається для взаємодій аніон... $\pi$ -система в кристалі, що розглядається. Загальна енергія взаємодії бромід-аніонів з катіонами є негативною і відповідає тяжінню (табл. 4.3), а відстань Br...N коротше, ніж Br...C. Тому критичні точки зв'язків виникають саме між атомами бромю і азоту (табл. 4.2). У разі взаємодії аніона Br(1A) з катіоном B2 найбільш короткою є відстань до атома C(1B). Тому критична точка зв'язку виявлена саме між цими атомами. Цікавою особливістю даної кристалічної структури є розходження в характері взаємодій бромід-аніонів з сольватними молекулами води. Аніон Br(1B) утворює з водою стандартні водневі зв'язки O-H...Br (молекула W3 в табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Геометричні параметри і характеристики критичних точок (3,-1)  
(електронна щільність  $\rho$ , Лапласіан електронної щільності L)  
міжмолекулярних взаємодій бромід-аніонів в кристалі**

Молекула	Операція симетрії	Взаємодія D-H...A/D...A	(H/D)...A /Å	D- H...A /град	$\rho$	L
					/ат.од.	
1	2	3	4	5	6	7
Аніон Br(1A)						
B1	$x, y - 1, z$	C(1B)-H(1B)...Br(1A)	2.74	156	0.0149	0.0413
		C(3B)- H(3BB)...Br(1A)	3.11	152	0.0076	0.0206
A1	$x, y, z$	N(3a)( $\pi$ )...Br(1A)	3.54		0.0072	0.0229
B2	$x, y, z$	C(1B)( $\pi$ )...Br(1A)	3.46		0.0080	0.0246
A2	$1 - x, y - 0.5, 1 - z$	N(4A)- H(4NB)...Br(1A)	2.83	127	0.0115	0.0332
B3	$2 - x, y - 0.5, 1 - z$	N(4B)( $\pi$ )...Br(1A)	3.89		0.0037	0.0110
A3	$x, y - 1, z$	C(2A)-H(2A)...Br(1A)	2.74	175	0.0155	0.0417

## Продовження табл. 4.2

1	2	3	4	5	6	7
W1	$1 - x, 0.5 + y, 1 - z$	O(1W( $\pi$ ))...Br(1A)	3.43		0.0080	0.0252
W2	$1 - x, y - 0.5, 1 - z$	O(1W( $\pi$ ))...Br(1A)	3.57		0.0058	0.0187
Аніон Br(1B)						
W3	$x, 1 + y, z$	O(1W) – H(1WA)...Br(1B)	2.31	178	0.0281	0.0634
A1	$x, y, z$	N(3A( $\pi$ ))...Br(1B)	3.39		0.0097	0.0298
		C(4A)—H(4AB)...Br(1B)	3.20	128	0.0063	0.0171
A4	$x, 1 + y, z$	C(1A)—H(1A)...Br(1B)	2.76	149	0.0140	0.0400
		C(3A)—H3(AB)...Br(1B)	3.04	141	0.0083	0.0221
		C(10A)—H(10A)...Br(1B)	3.34	153	0.0051	0.0134
B4	$1 + x, y, z$	N(4B)—H(4Nc)...Br(1B)	2.83	139	0.0112	0.0317
		N(3B( $\pi$ ))...Br(1B)	3.34		0.0102	0.0311
B5	$1 + x, 1 + y, z$	C(2B)—H(2B)...Br(1B)	2.69	171	0.0157	0.0452

Примітка: молекули, що взаємодіють, позначені як катіони А і В в молекулі води W.

Можна було б очікувати аналогічних взаємодій і в разі аніону Br(1A). Однак атоми водню молекул води з оточення аніону Br(1A), виявленні об'єктивно з різницевих синтезів електронної щільності, орієнтовані в протилежному від бромів напрямку і утворюють водневі зв'язки з атомами азоту катіонів і сусіднім аніоном Br(1B). Проте між атомами бромів і кисню виявлені критичні точки зв'язків, що вказують на наявність зв'язуючої взаємодії між аніоном і молекулами води (табл. 4.2). Це також не узгоджується з результатами квантово-хімічних розрахунків енергії взаємодії між ними (табл. 4.3), що вказують на невелике, але відштовхування.

Таблиця 4.3

**Енергії взаємодії (ккал\*моль<sup>-1</sup>) бромід-аніонів з молекулами з їх першої координаційної сфери, отримані з топологічного аналізу розподілу електронної щільності ( $E_{AIM}$ ) і квантово-хімічних розрахунків з урахуванням РСМ ( $E_{PCM}$ )**

Аніон	Молекула	$-E_{AIM}$	$E_{PCM}$
Br(1A)	B1	3.74	-7.32
	A1	1.10	-6.24
	B2	1.34	-6.93
	A2	1.85	-4.47
	B3	0.50	-1.80
	A3	2.76	4.21
	W1	1.38	0.98
	W2	0.92	1.03
Br(1B)	W3	5.72	-7.54
	A1	2.60	-9.88
	A4	4.13	-9.11
	B4	3.67	-10.44
	B5	2.50	-4.49

Однак ці розрахунки проведено з досить грубим урахуванням полярного оточення взаємодіючих молекул в рамках континуальної моделі. Тому, враховуючи набагато більшу чутливість характеру розподілу електронної щільності до наявності зв'язуючої взаємодії, можна очікувати, що при більш точному обліку впливу полярного оточення на характеристики взаємодії між молекулами, енергія взаємодії бромід-аніона з водою буде відповідати тяжінню. Порівняння енергій міжмолекулярних взаємодій за участю бромід-аніонів, виведених з характеристик розподілу електронної щільності (критичних точок зв'язків) та отриманих з прямих квантово-хімічних розрахунків, показує систематично великі значення енергій, отриманих за даними квантової хімії (табл. 4.3). Це може бути обумовлено переоцінкою електростатичних взаємодій внаслідок недообліку впливу полярного оточення, як це було показано раніше на прикладі деяких органічних солей. Разом з тим при аналізі міжмолекулярних взаємодій в кристалах 1,2-діаміно-

1,3,4-триазолу було встановлено, що величини енергій, виведені з характеристик критичних точок зв'язків, є систематично заниженими для слабких взаємодій в порівнянні з результатами квантово-хімічних розрахунків різного рівня. Таке заниження слабо залежить від полярності взаємодіючих молекул. Відзначимо, що як абсолютні енергії взаємодії в окремих димерах, так і різниця в енергіях взаємодій, обчислених різними методами, погано узгоджуються один з одним. Мабуть, це обумовлено обома факторами, що впливають на точність розрахунку енергії. Проте обидва підходи показують, що енергія взаємодії з першою координаційною сферою аніону Br(1 B) (-18.62 і -41.46 ккал·моль<sup>-1</sup> за даними методів AIM і M06-2X/cc-pvtz відповідно) помітно більше, ніж аніону Br(1A) (-13.59 і -28.96 ккал·моль<sup>-1</sup>). Імовірно, це обумовлено як утворенням достатньо сильного водневого зв'язку O-H...Br, так і більш сильними взаємодіями Br-π-система, в той час як характеристики водневих зв'язків C-H...Br і N-H...Br залишаються дуже подібними (табл. 4.2).

Крім того, аналіз міжмолекулярних взаємодій в кристалі броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолія показав, що бромід-аніони, крім звичайних водневих зв'язків, залучені також в аттрактивні взаємодії з π-системами триазольних гетероциклів [23]. Це приводить до нерівноцінності як органічних катіонів, так і бромід іонів. В 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.



## 4.2 Вивчення існуючих та розробка нових методик стандартизації субстанції гіпертрилу

4.2.1 Аналіз субстанції гіпертрилу існуючими методами. Для нового таблетованого лікарського засобу «Гіпертрил» постала необхідність розробити методики стандартизації, які відповідатимуть вимогам ДФУ та міжнародним стандартам. Для цього спочатку нами було вивчено вже існуючі методики контролю якості субстанції гіпертрилу [31,33,35,38,72,74].

У теперішній час велику увагу приділяють новим, сучасним методам стандартизації субстанцій. Спираючись на хімічну будову гіпертрилу, (рис. 4.4) було проведено аналіз субстанції згідно розроблених методик [72,74].

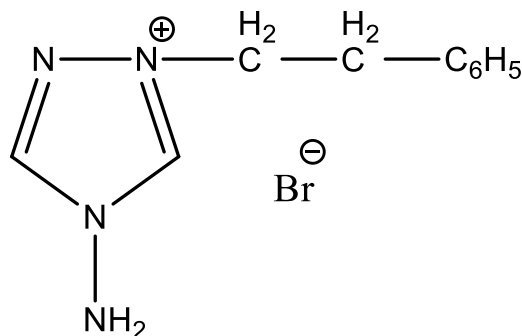


Рис. 4.4. Структурна формула гіпертрилу (бромід 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолія)

Досліджувана субстанція гіпертрилу являє собою кристалічний порошок білого або майже білого кольору із слабким специфічним запахом, є гігроскопічною речовиною, допускається злежуваність при зберіганні [74].

Гіпертрил дуже легко розчинний у воді Р, легко розчинний у 96 % спирті Р і хлороформі Р (ДФУ, 1.4, 5.11).

При здійсненні ідентифікації субстанції було проведено характерну реакцію (С) на бромід-іон, а саме – з розчином хлораміну, у присутності кислоти хлористоводневої розведеної і хлороформу (хлороформний шар забарвлюється у жовто-бурий колір) [45,74].

Також було визначено відповідність ІЧ-спектра субстанції ІЧ-спектра фармакопейного стандартного зразку (ФСЗ). Згідно методики, інфрачервоний

спектр поглинання субстанції, попередньо висушеної до постійної маси, одержаний у дисках з калію бромідом (1 мг субстанції в 200 мг калію броміду) в області від  $4000 \text{ см}^{-1}$  до  $400 \text{ см}^{-1}$ , має відповідати спектру фармакопейного стандартного зразка (ФСЗ).

Наступним етапом наших досліджень стало кількісне визначення субстанції гіпертрилу методом неводного титрування. Досліджено 6 серій гіпертрилу [31,74].

Визначення проводили за відомою методикою: близько 0,2000 г субстанції (точна наважка), попередньо висушеної до постійної маси, розчиняли у 2 мл кислоти мурашиної безводної, додавали 40 мл оцтового ангідриду і титрували 0,1М розчином кислоти хлорної, кінцеву точку титрування визначали потенціометрично. Паралельно проводили контрольний дослід.

1 мл 0,1 М розчину кислоти хлорної відповідає 26,92 мг  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_4$ . Вміст гіпертрилу у відсотках розраховували за формулою:

$$X\% = \frac{(V_1 - V_k) \times T \times K_n \times 100\%}{m},$$

де  $V_1$  – об'єм титранту, витраченого на титрування наважки, мл;

$V_k$  – об'єм титранту, витраченого на контрольний дослід, мл;

$T$  – титр гіпертрилу;

$K_n$  – коефіцієнт поправки кислоти хлорної;

$m$  – наважка гіпертрилу, г.

В результаті аналізу шести серій субстанції гіпертрилу методом неводного титрування встановлено, що кількісний вміст речовини становить від 99,87% до 100,18%, що відповідає діючим вимогам [45].

4.2.2 Розробка методик стандартизації субстанції гіпертрилу методом спектрофотометрії. 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 [45-47,144,146,179,195].

Тому в ході досліджень нами було вивчено можливість стандартизації субстанції гіпертрилу спектральними методами, які є одними з найсучасніших методів фармацевтичного аналізу. До переваг спектральних методів аналізу можна віднести об'єктивність, високу чутливість та точність вимірювань, селективність. Також спектральні методи характеризуються невеликою тривалістю проведення аналізу та можливістю їх автоматизації та комп'ютеризації, що значно спрощує процес аналізу [39,77,208].

Для ідентифікації субстанції гіпертрилу запропоновано та проведено її спектроскопічне дослідження. Для цього були підібрані оптимальні умови здійснення аналізу розчинів субстанції різної концентрації. Концентрацію випробуваного розчину підбирали з таким розрахунком, щоб оптична густина знаходилася в оптимальному діапазоні (0,2-1). Результати проведених досліджень показали, що УФ-спектр розчину субстанції гіпертрилу має три максимуми поглинання, а саме:  $\lambda_1 = 252$  нм,  $\lambda_2 = 258$  нм,  $\lambda_3 = 263$  нм (рис. 4.5).

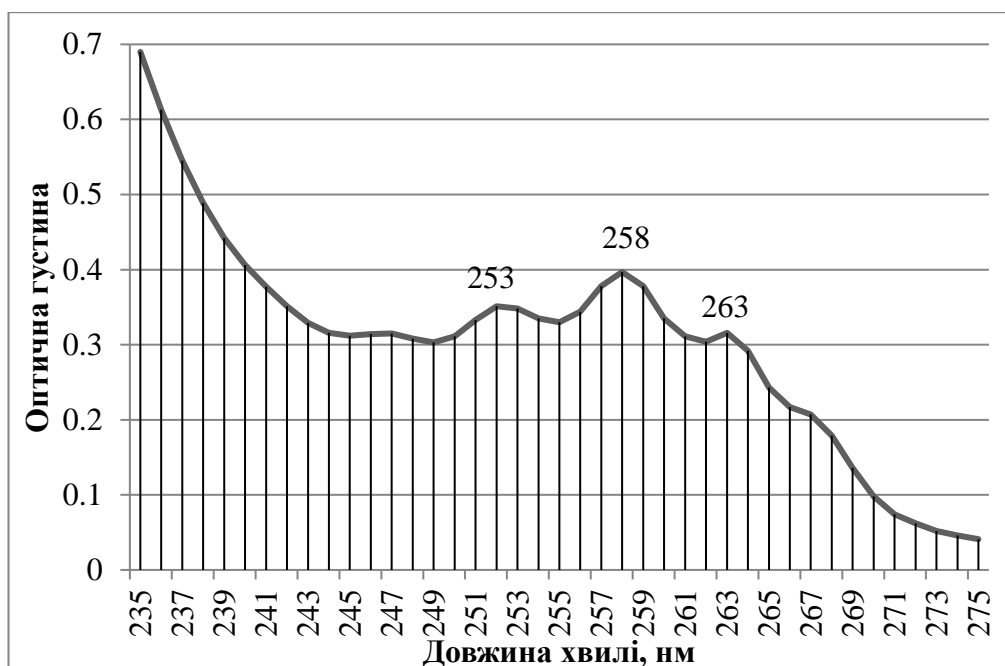


Рис. 4.5. УФ-спектр розчину субстанції гіпертрилу у воді

Для чистоти експерименту при проведенні ідентифікації препарату були розраховані співвідношення основного піку ( $\lambda_2 = 258$  нм) до менш виражених піків ( $\lambda_1 = 252$  нм та  $\lambda_3 = 263$  нм). Отримані коефіцієнти співвідношення піків становили для  $\lambda_1$  (252 нм) –  $0,84 \pm 0,0063$  (0,75%); для  $\lambda_3$  (263 нм) –  $0,76 \pm 0,0057$  (0,75%). Результати досліджень та розрахунки коефіцієнтів наведено в табл. 4.8.

Як зазначалося вище, спектральні методи мають ряд переваг над іншими методами аналізу. Тому постало завдання розробити методику спектрофотометричного визначення кількісного вмісту субстанції гіпертрилу. В ході роботи підібрані оптимальні умови здійснення аналізу. Концентрацію розчину гіпертрилу для випробування підбирали з таким розрахунком, щоб оптична густина знаходилася в діапазоні 0,2-1. Паралельно, за тих же умов, проводили вимірювання оптичної густини Фармакопейного стандартного зразку (ФСЗ) броміду 1-( $\beta$ -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію, отриманого з ДП «Завод хімічних реактивів» (м. Харків).

Крім того, враховуючи, що при отриманні препарату до субстанції можуть потрапити супровідні домішки (4-аміно-1,2,4-триазол), які можуть негативно впливати на визначення кількісного вмісту діючої речовини, нами було знято УФ-спектр домішки у відповідних умовах, які наведені нижче.

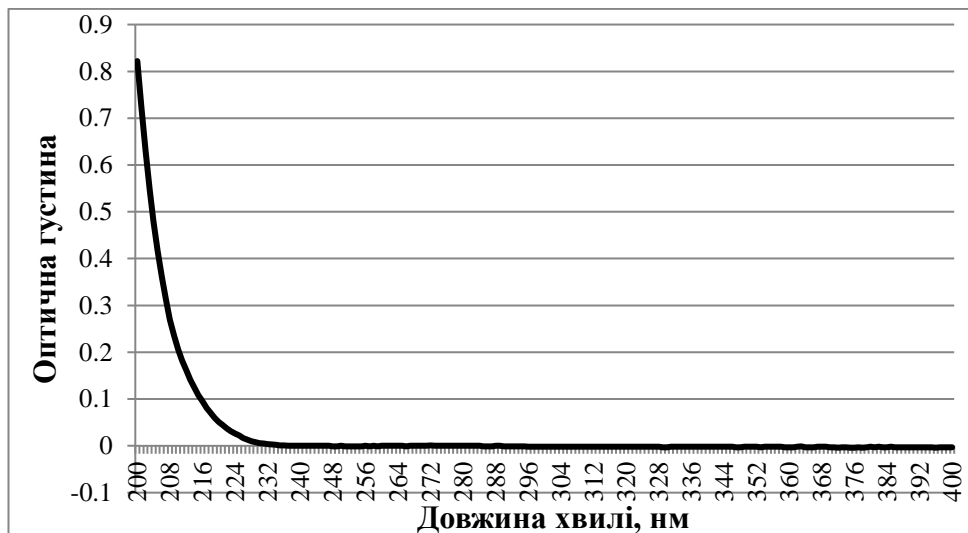


Рис. 4.6. УФ-спектр розчину супровідної домішки 4-аміно-1,2,4-триазолу у воді

Як видно з наведеного рисунку 4.6. розчин супровідної домішки практично не поглинає в діапазоні від 200 до 400 нм, що дає можливість кількісно визначати діючу речовину спектрофотометричним методом.

Визначення проводили за наступною методикою: 0,05 г (точна наважка) субстанції гіпертрилу поміщали в мірну колбу на 100,0 мл, розчиняли у воді очищеній, доводили до мітки тим же розчинником, ретельно перемішували і фільтрували через фільтр із діаметром пор не більше ніж 0,45 мкм. Вимірювали оптичну густину РСЗ при довжині хвилі  $\lambda = 258$  нм, товщина кювети 1 см, спектрофотометр Optizen POP, компенсаційний розчин – вода.

УФ-спектри розчинів субстанції гіпертрилу та його ФСЗ наведено на рис. 4.7. та 4.8.

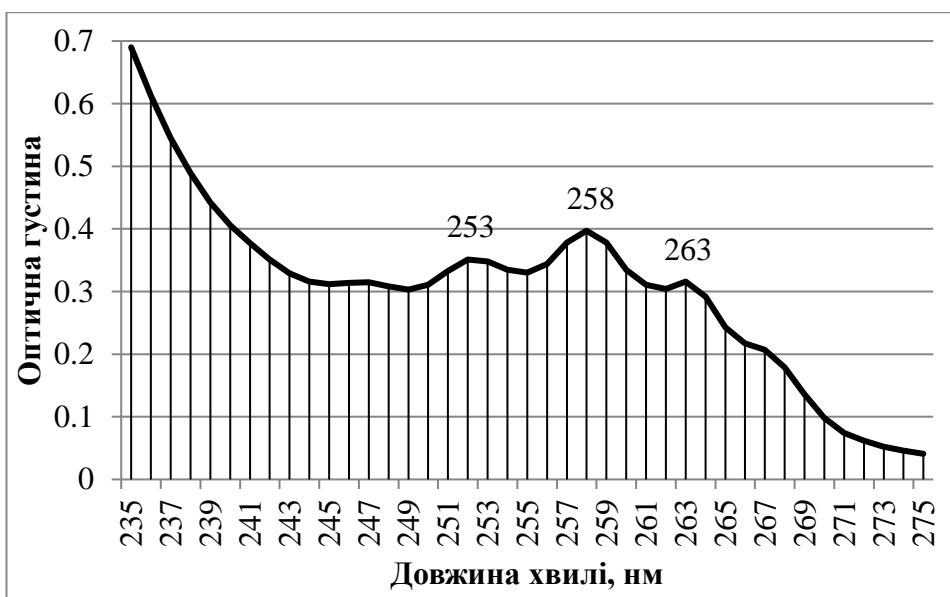


Рис. 4.7. УФ-спектр розчину субстанції гіпертрилу у воді

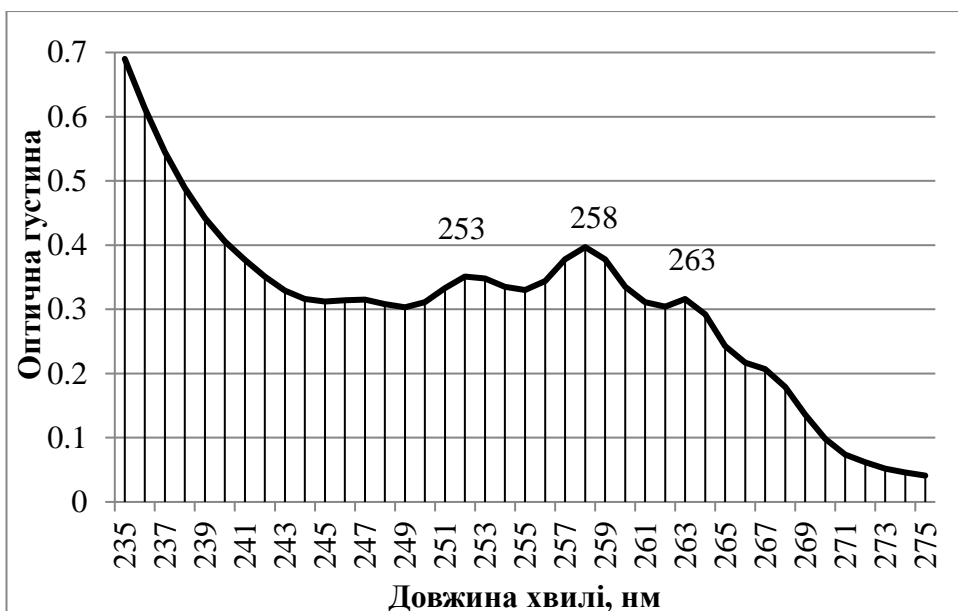


Рис. 4.8. УФ-спектр розчину ФСЗ гіпертрилу у воді

Кількісний вміст гіпертрилу розраховували за формулою:

$$C_{\%} = \frac{A_x \times m_0 \times 100\%}{A_0 \times m_x},$$

де  $A_x$  – оптична густина розчину субстанції гіпертрилу;

$m_0$  – наважка стандартного зразка гіпертрилу, г;

$A_0$  – оптична густина розчину стандартного зразка;

$m_x$  – наважка субстанції гіпертрилу, г.

Результати аналізу субстанції гіпертрилу методом спектрофотометрії наведено в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

### Результати аналізу субстанції гіпертрилу методом спектрофотометрії

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

Крім того, для розробленої методики було проведено перевірку лінійності [7,20,27,41,45]. З цією метою приготували 9 розчинів субстанції гіпертрилу різної концентрації та виміряли їх оптичну густина (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

### Спектрофотометричне дослідження субстанції гіпертрилу

Концентрація розчину гіпертрилу	1,8 мг/мл	1,6 мг/мл	1,4 мг/мл	1,2 мг/мл	1,0 мг/мл	0,8 мг/мл	0,6 мг/мл	0,4 мг/мл	0,2 мг/мл
Оптична густина при $\lambda=258$ нм	1,340	1,186	1,034	0,890	0,741	0,594	0,446	0,295	0,146

За отриманими табличними даними побудували графік лінійної залежності оптичної густини від концентрації розчину при  $\lambda=258$  нм (рис. 4.9).



Рис. 4.9. Лінійна залежність оптичної густини від концентрації розчину при  $\lambda=258$  нм

З табличних даних видно (табл. 4.4), що результати кількісного визначення субстанції гіпертрилу методом спектрофотометрії та методом неводного титрування (розділ 4.2.1) суттєво не відрізняються та знаходяться в межах допустимих норм. Це доводить, що розроблена методика визначення кількісного вмісту субстанції гіпертрилу методом спектрофотометрії є точною, відтворюваною, зручною і простою у виконанні та відповідає діючим вимогам [45,60,76,112,120,171,177].

Методику кількісного визначення субстанції гіпертрилу спектрофотометричним методом апробовано та впроваджено в систему якості на базі ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України (додаток Е).

#### 4.3 Розробка методик стандартизації таблеткової маси гіпертрилу

4.3.1 Розробка методик стандартизації таблеткової маси гіпертрилу методом спектрофотометрії. В результаті технологічних досліджень розроблено лікарський засіб (таблетки середньою масою 0,2 г), що містить діючої речовини 0,02 г. Під час



постадійного контролю виробництва таблеток найбільшу увагу приділяють контролю якості таблеткової маси [11,15,73].

При здійсненні ідентифікації таблеткової маси було проведено фармакопейну характерну реакцію (С) на бромід-іон, а саме – з розчином хлораміну, у присутності кислоти хлористоводневої розведеної і хлороформу (хлороформний шар забарвлюється у жовто-бурий колір).

У попередніх наукових дослідженнях доведено можливість стандартизації діючої речовини методом спектрофотометрії, тому увагу привернув саме цей метод аналізу для стандартизації таблеткової маси [5,73].

В ході спектроскопічного дослідження таблеткової маси було побудовано УФ-спектри, з яких видно, що максимумами поглинання таблеткової маси гіпертрилу (рис. 4.10) та ФСЗ гіпертрилу (рис. 4.11) співпадають. На рис. 4.10 бачимо, що допоміжні речовини у складі таблеткової маси не впливають на результати аналізу.

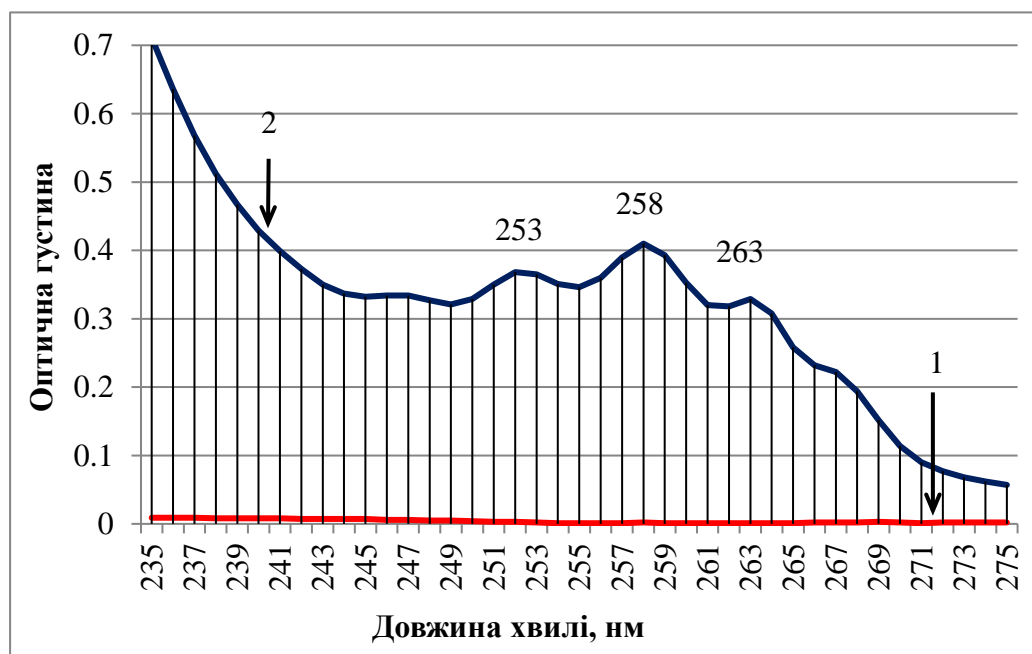


Рис. 4.10. УФ-спектри допоміжних речовин (1) і таблеткової маси (2) у воді

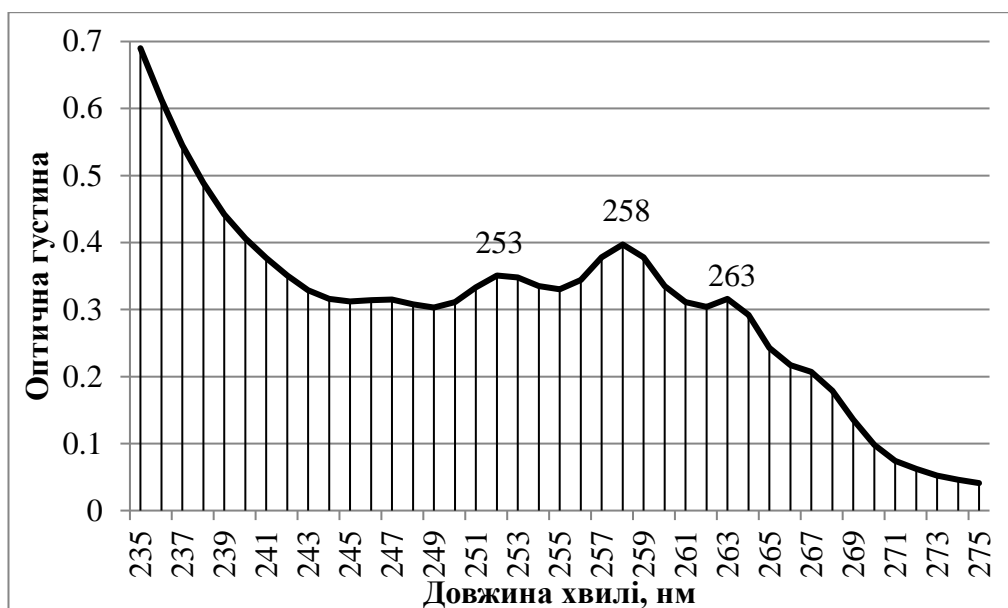


Рис. 4.11. УФ-спектр ФСЗ гіпертрилу у воді

Також для чистоти експерименту при проведенні ідентифікації таблеткової маси були розраховані співвідношення основного піку ( $\lambda_2 = 258$  нм) до менш виражених піків ( $\lambda_1 = 252$  нм та  $\lambda_3 = 263$  нм). Отримані коефіцієнти співвідношення піків становили для  $\lambda_1$  (252 нм) –  $0,84 \pm 0,0042$  (0,5%); для  $\lambda_3$  (263 нм) –  $0,77 \pm 0,0039$  (0,5%). Результати досліджень та розрахунки коефіцієнтів наведено в табл. 4.8.

Для кількісного визначення гіпертрилу в таблетковій масі апробували методику спектрофотометричного визначення, яку розробили та використали для стандартизації субстанції гіпертрилу.

*Приготування випробуваного розчину таблеткової маси гіпертрилу.* Близько 0,5 (точна наважка) таблеткової маси гіпертрилу вносять у мірну колбу на 100,0 мл, розчиняють у воді очищеній, доводять водою очищеною до мітки, ретельно перемішують і фільтрують через фільтр із діаметром пор не більше ніж 0,45 мкм.

*Приготування стандартного розчину (розчин порівняння).* 0,05 г (точна наважка) робочого стандартного зразка (РСЗ) з вмістом гіпертрилу 100% поміщають у мірну колбу на 100,0 мл, розчиняють у воді очищеній, доводять до мітки тим же розчинником, ретельно перемішують і фільтрують через

фільтр із діаметром пор не більше ніж 0,45 мкм. Як стандартний зразок використали ФСЗ бромиду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію.

Вимірювання оптичної густини розчинів проводили на скануючому спектрофотометрі Optizen POP, товщина кювети 10 мм, довжина хвилі  $\lambda = 258$  нм, використовуючи воду очищену в якості компенсаційного розчину.

Вміст гіпертрилу в таблетковій масі у перерахунку на одну таблетку розраховували за формулою:

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

де  $A_x$  – оптична густина розчину таблеткової маси;

$m_0$  – наважка стандартного зразка гіпертрилу, г;

$m$  – маса однієї таблетки, г;

$P$  – відсотковий вміст гіпертрилу в стандартному зразку;

$A_0$  – оптична густина РСЗ;

$m_x$  – наважка таблеткової маси, взятої для аналізу, г.

Результати аналізу лабораторної таблеткової маси гіпертрилу методом спектрофотометрії наведено в таблиці 4.6. За даною методикою проведено 6 дослідів.

Таблиця 4.6

**Результати аналізу таблеткової маси гіпертрилу методом  
спектрофотометрії**

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

Згідно з результатами, наведеними в таблиці, можна зробити висновок, що розроблена методика визначення кількісного вмісту гіпертрилу в таблетковій масі методом спектрофотометрії є зручною та простою у виконанні, точною і відтворюваною [45,73].

Результати досліджень впроваджені в науково-педагогічну діяльність кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (Додаток З), кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО ім. П.Л.Шупика (Додаток Ж) та було апробовано і впроваджено у виробництво на базі АТ «Лекхім-Харків» (Додаток К).

4.3.2 Розробка методики визначення супровідних домішок в таблетковій масі методом ВЕРХ. 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. Згідно введеної до МКЯ специфікації, на хроматограмі випробовуваного розчину площа піку 4-аміно-1,2,4-триазолу має бути не більше площі піку 4-аміно-1,2,4-триазолу на хроматограмі розчину порівняння (не більше 0,5 %). Площа будь-якого іншого стороннього піку на хроматограмі випробовуваного розчину має бути не більше 1/5 частини площі піку 4-аміно-1,2,4-триазолу на хроматограмі розчину порівняння (не більше 0,1%).

Сума площ усіх додаткових піків має бути не більше 2 площі піку 4-аміно-1,2,4-триазолу на хроматограмі розчину порівняння (не більше 1,0%). Системний пік, що має час утримання близько 2 хв (броміду 1-( $\beta$ -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію), і піки, час утримання яких відповідає розчиннику, не враховують [32,36,111,121].

Визначення супровідних домішок згідно сучасних стандартів в лікарських формах частіше за все проводиться методом ВЕРХ [101,115,134,136,199]. Випробування проводять згідно вимог ДФУ, 2.2.29, 2.2.46, 2.2.46 N. Тому в процесі розробки методик стандартизації таблеток

«Гіпертрил» звернули увагу на цей метод та підтвердили можливість визначення супровідних домішок у таблетковій масі.

Для розробки методики було виготовлено у лабораторних умовах таблеткову масу гіпертрилу із розрахунку 20 мг діючої речовини на одну таблетку (маса таблетки 200 мг). Для визначення супровідних домішок у таблетковій масі гіпертрилу методом ВЕРХ застосували вже відому методику визначення супровідних домішок в субстанції.

В ході проведеної роботи встановлено, що допоміжні речовини не впливають на результати досліджень. Тому було модифіковано вже існуючу методику з урахуванням складових таблеткової маси, яку в подальшому застосували для її стандартизації. Визначення проводили за методикою, наведеною нижче.

*Випробуваний розчин (a).* 1,0 г таблеткової маси гіпертрилу (містить 100 мг діючої речовини) поміщають у мірну колбу на 25,00 мл і доводять до мітки водою. Ретельно перемішаний розчин фільтрують крізь фільтр з діаметром пор не більше 0,45 мкм.

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

*Розчин порівняння (a).* 25 мг 4-аміно-1,2,4-триазолу розчиняють в 10 мл елюенту і доводять об'єм розчину елюентом до 25,00 мл.

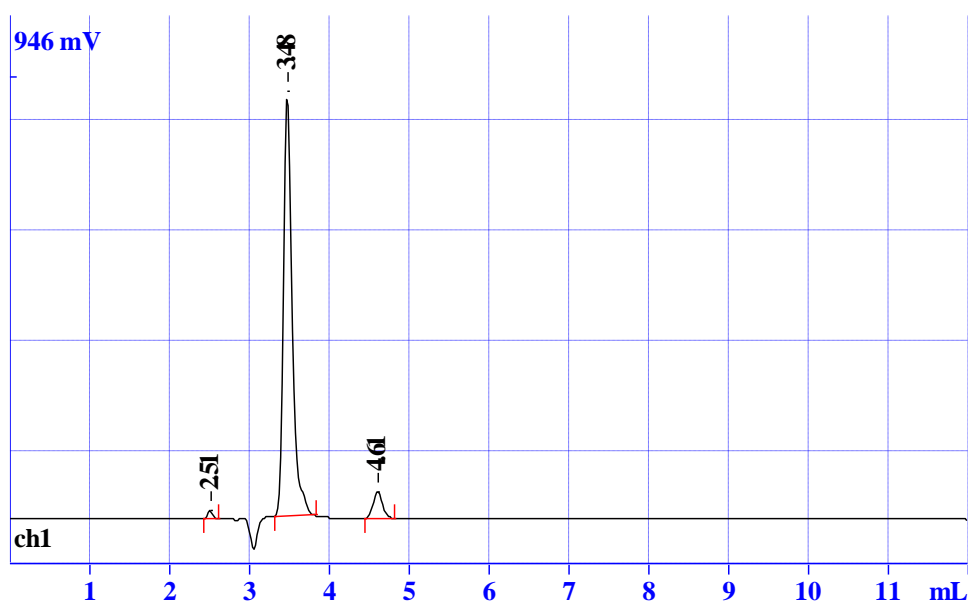
*Розчин порівняння (b).* 20 мг ФСЗ броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію поміщають у мірну колбу на 10,00 мл, розчиняють у 5 мл води очищеної, додають 0,1 мл розчину порівняння (a) і доводять до мітки елюентом.

Хроматографування проводили за наступних умов:

- колонка Нуперсил ODS (C18) 5 μ, 4,6 x 250 mm, діаметр часток 5 мкм.
- рухома фаза: суміш (10 : 90 об.%) ацетонітрилу і фосфатного буфера рН 3,0, що містить іон-парний реагент: 3,6 г Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> та 3,4 г Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> розчиняли в 900 мл дистильованої води, додавали ортофосфорну кислоту до рН 3,0, а потім 100 мл ацетонітрилу;

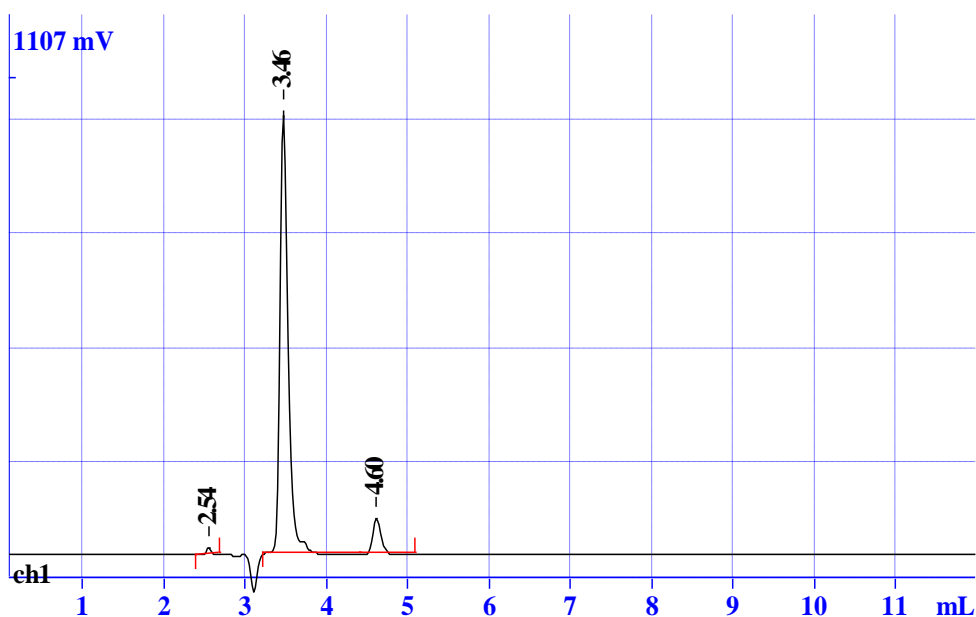
- швидкість рухомої фази: 1 мл/хв;
- аналітична довжина хвилі детектора: 220 нм;
- об'єм введеної проби: 20 мкл.

Почергово хроматографували випробуваний розчин (b) і розчин порівняння (b), отримуючи не менше трьох хроматограм для кожного розчину. Зразки отриманих хроматограм наведені на рис. 4.12. та 4.13.



No	Retention min	Area mV*sec	Area %
1	2.51	6.496	0.097
2	3.48	6289.679	93.80
3	4.61	409.383	6.103
3	11.99	6705.558	100.00

Рис. 4.12. Хроматограма випробуваного розчину



No	Retention min	Area mV*sec	Area %
1	2.54	36.800	0.53
2	3.46	6405.108	92.93
3	4.60	450.554	6.54
3	11.99	6892.462	100.00

Рис. 4.13. Хроматограма розчину порівняння

Як видно на наведених хроматографах (рис. 4.12 та 4.13) присутні три піки: 1 – домішка 4-аміно-1,2,4-триазолу, 2 – катіон гіпертрилу, 3 – аніон броміду.

Вміст домішки розраховували за формулою:

$$X, \% = \frac{S \times m_{st} \times 0,1 \times 25 \times 10}{S_{st} \times m \times 10 \times 5 \times 25} \times 100 = \frac{S \times m_{st} \times 0,1}{S_{st} \times m \times 5} \times 100$$

де  $S$  – середнє значення площ піків домішки, обчислене за хроматограмами випробуваного розчину (b);

$S_{st}$  – середнє значення площ піків домішки, обчислене за хроматограмами розчину порівняння (b);

$m_{st}$  – наважка 4-аміно-1,2,4-триазолу в розчині порівняння (a);

$m$  – наважка таблеткової маси гіпертрилу в досліджуваному розчині (b).

Таблиця 4.7

### Результати визначення вмісту домішки в таблетковій масі

	Площа піку 4-аміно-1,2,4-триазола, mV*sec	Середня площа піку 4-аміно-1,2,4-триазола, mV*sec	Вміст 4-аміно-1,2,4-триазола, %
Випробуваний розчин (b)	6,496	6,496	0,009
	6,351		
	6,641		
Розчин порівняння (b)	35,362	36,800	
	38,238		
	36,800		

З наведених у табл. 4.7 даних бачимо, що вміст домішки 4-аміно-1,2,4-триазолу у випробуваному розчині таблеткової маси гіпертрилу становить 0,009%. Піки неідентифікованих домішок на хроматограмах випробуваного розчину не виявлені. 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».

#### 4.4 Розробка методик стандартизації таблеток «Гіпертрил»

Доброякісність таблеток згідно ДФУ визначається цілим рядом показників, а саме:

- опис;
- ідентифікація;
- однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу;
- однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу;
- середня маса;
- вміст тальку;
- супровідні домішки;



- розчинення;
- розпадання;
- кількісне визначення діючої речовини;
- умови зберігання;
- терміни придатності.

Розробку методів стандартизації проводили на 6 серіях таблеток з використанням методик, наведених у розділі 2.

**Склад на одну таблетку.** В результаті фармако-технологічних досліджень [45,123,127] було запропоновано наступний склад таблеток «Гіпертрил»:

- гіпертрилу – 0,02000 г;
- допоміжних речовин – достатня кількість до одержання таблетки масою 0,2000 г.

**Опис.** Таблетки білого кольору.

**Ідентифікація.** При здійсненні ідентифікації отриманих таблеток було проведено фармакопейну характерну реакцію (С) на бромід-іон, а саме – з розчином хлораміну, у присутності кислоти хлористоводневої розведеної і хлороформу (хлороформний шар забарвлюється у жовто-бурий колір).

Також для ідентифікації діючої речовини у складі таблеток було використано спектральні методи, а саме – спектроскопію. В ході спектроскопічного дослідження отриманих таблеток було побудовано УФ-спектри (рис. 4.14.), з яких видно, що максимуми поглинання таблеток гіпертрилу та ФСЗ гіпертрилу (рис. 4.15.) співпадають.

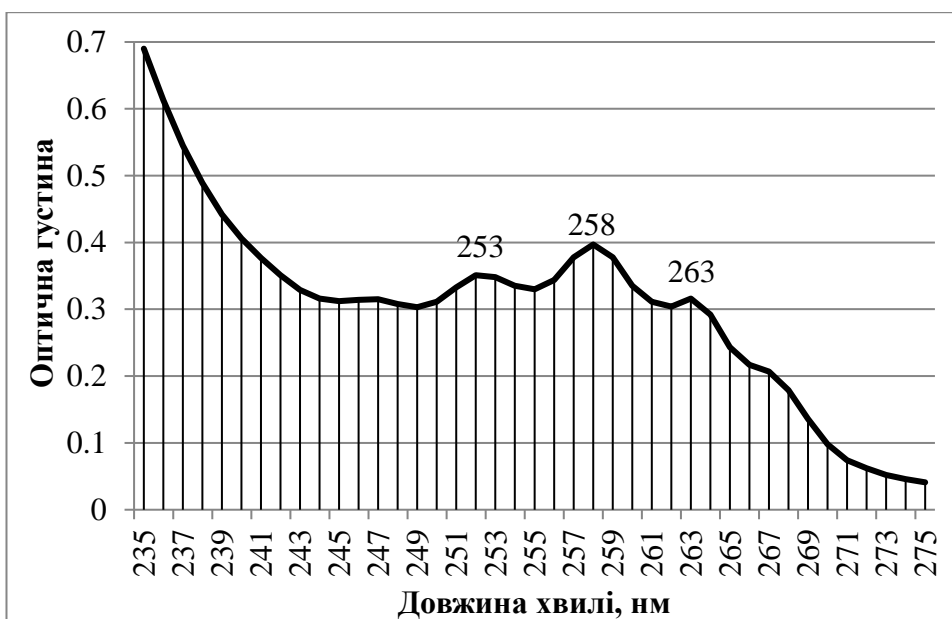


Рис. 4.14. УФ-спектр таблеток гіпертрилу у воді

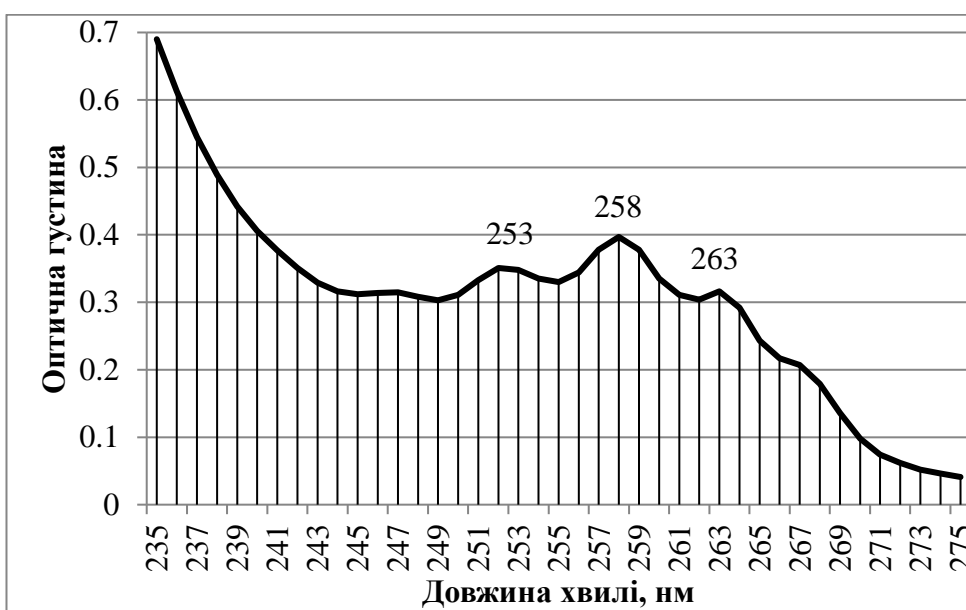


Рис. 4.15. УФ-спектр ФСЗ гіпертрилу у воді

Також для чистоти експерименту були розраховані коефіцієнти співвідношення основного піку ( $\lambda_2 = 258$  нм) до менш виражених піків ( $\lambda_1 = 252$  нм та  $\lambda_3 = 263$  нм), які становили для  $\lambda_1$ —  $0,84 \pm 0,0042$  (0,5%); для  $\lambda_3$  —  $0,77 \pm 0,0039$  (0,5%). Результати досліджень та розрахунки коефіцієнтів наведено в таблиці 4.8.

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

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

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

*Приготування робочого розчину.* Точну наважку порошку однієї подрібненої таблетки вносять у мірну колбу на 50,00 мл, розчиняють у воді очищеній, доводять до мітки тим же розчинником, ретельно перемішують і фільтрують через фільтр із діаметром пор не більше ніж 0,45 мкм.

*Приготування стандартного розчину (розчин порівняння).* 0,0200 г (точна наважка) робочого стандартного зразка (РСЗ) гіпертрилу поміщають у мірну колбу на 50,00 мл, розчиняють у воді очищеній, доводять до мітки тим же розчинником, ретельно перемішують і фільтрують через фільтр із діаметром пор не більше ніж 0,45 мкм.

Вимірювання оптичної густини розчинів проводили на скануючому спектрофотометрі Optizen POP, товщина кювети 10 мм, довжина хвилі  $\lambda = 258$  нм, використовуючи воду очищену в якості компенсаційного розчину.

Таблиця 4.8

## Результати спектроскопічного дослідження субстанції гіпертрилу, таблеткової маси та таблеток

	Розчин субстанції 1 мг/мл	Розчин субстанції 0,5 мг/мл	Розчин субстанції 0,25 мг/мл	Розчин субстанції 0,125 мг/мл	Розчин ТМ 1 мг/мл	Розчин ТМ 0,5 мг/мл	Розчин ТМ 0,25 мг/мл	Розчин ТМ 0,125 мг/мл	Розчин таблеток 1 мг/мл	Розчин таблеток 0,5 мг/мл	Розчин таблеток 0,25 мг/мл	Розчин таблеток 0,125 мг/мл
Довжина хвилі, нм	$\lambda=252$ нм											
Коефіцієнт	0,838	0,836	0,833	0,844	0,836	0,839	0,839	0,842	0,837	0,836	0,837	0,839
Коефіцієнт, середнє значення	<b>0,838</b>				<b>0,839</b>				<b>0,837</b>			
Відхилення, $\pm$	0	0,002	0,005	0,006	0,003	0	0	0,003	0	0,001	0	0,002
Відхилення, %	0	0,24	0,6	0,72	0,36	0	0	0,36	0	0,12	0	0,24
Довжина хвилі, нм	$\lambda=263$ нм											
Коефіцієнт	0,762	0,761	0,761	0,767	0,765	0,768	0,763	0,768	0,765	0,767	0,766	0,763
Коефіцієнт, середнє значення	<b>0,763</b>				<b>0,766</b>				<b>0,765</b>			
Відхилення, $\pm$	0,001	0,002	0,002	0,004	0,001	0,002	0,003	0,002	0	0,002	0,001	0,002
Відхилення, %	0,13	0,26	0,26	0,52	0,13	0,26	0,39	0,26	0	0,26	0,13	0,26

Вміст діючої речовини в одній таблетці розраховували за формулою:

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

де  $A_x$  – оптична густина розчину однієї таблетки;

$m_0$  – наважка стандартного зразка гіпертрилу, г;

$m$  – маса однієї таблетки, вказана у складі, г;

$P$  – відсотковий вміст гіпертрилу в стандартному зразку;

$A_0$  – оптична густина РСЗ;

$m_x$  – наважка порошку подрібненої таблетки, взятої для аналізу, г.

Результати дослідження наведено в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

**Результати визначення однорідності вмісту діючої речовини в таблетках  
«Гіпертрил»**

№	Оптична густина	Наважка, г	Вміст гіпертрилу, г	Вміст гіпертрилу відносно вказаного у складі, %	Відносне стандартне відхилення, ±%
1.	0,335	0,2018	0,02037	101,85	0,69
2.	0,331	0,2010	0,02021	101,05	0,10
3.	0,328	0,2006	0,02006	100,30	0,84
4.	0,330	0,2009	0,02015	100,75	0,40
5.	0,333	0,2012	0,02031	101,55	0,39
6.	0,334	0,2015	0,02034	101,70	0,54
7.	0,329	0,2009	0,02009	100,45	0,69
8.	0,332	0,2011	0,02026	101,30	0,15
9.	0,334	0,2014	0,02035	101,75	0,59
10.	0,329	0,2007	0,02011	100,55	0,60
Середнє значення	0,332	0,2011	0,02023	101,13	0,5
Розчин порівняння	0,326	0,02000			

Отримані результати показали, що вміст гіпертрилу в кожній з 10 випробуваних таблеток знаходиться в межах 100,30%-101,85% від зазначеного в розділі «Склад», а відносне стандартне відхилення становить від 0,1% до 0,84%, що відповідає вимогам ДФУ за однорідністю вмісту діючої речовини [45,47].

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

**Супровідні домішки**. При визначенні супровідних домішок в отриманих таблетках гіпертрилу ми спробували використати розроблену методику визначення домішок в таблетковій масі методом ВЕРХ, розділ 4.3.2. В ході дослідження доведено, що дану методику можна застосувати не тільки для аналізу субстанції та ін'єкційних розчинів, але й для таблеток [32,36,166,198,199]. Саме тому було розроблено методику для визначення супровідних домішок в таблетках «Гіпертрил» методом ВЕРХ, ДФУ, 2.2.29.

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

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

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

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

Хроматографування проводили за умов, використаних для визначення супровідних домішок в таблетковій масі, розділ 4.3.2.

Почергово хроматографують випробуваний розчин (b) і розчин порівняння (b), отримуючи не менше трьох хроматограм для кожного розчину. Зразки отриманих хроматограм наведені на рис.4.16. та 4.17.

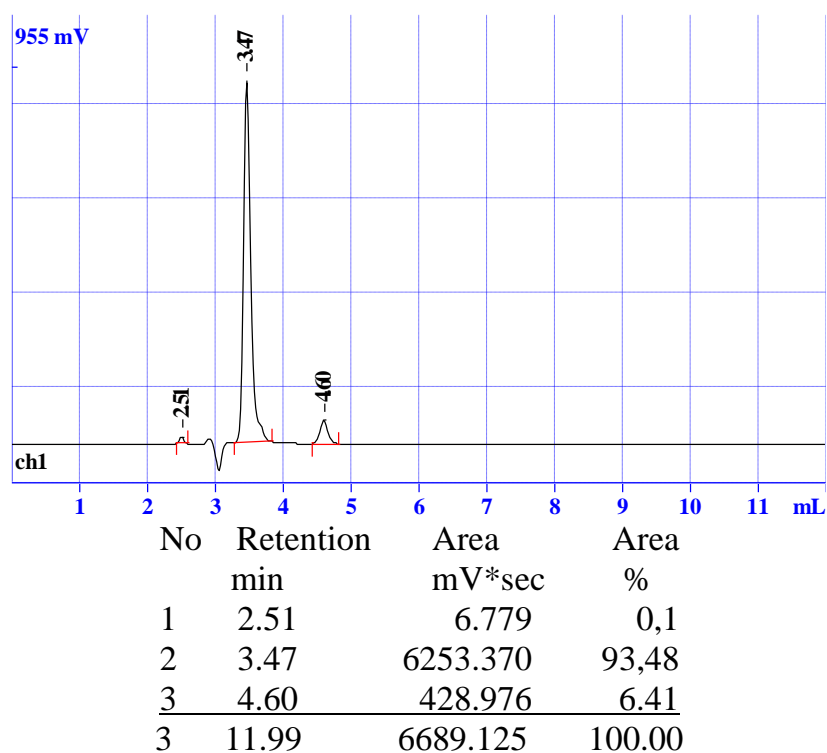


Рис. 4.16. Хроматограма випробуваного розчину

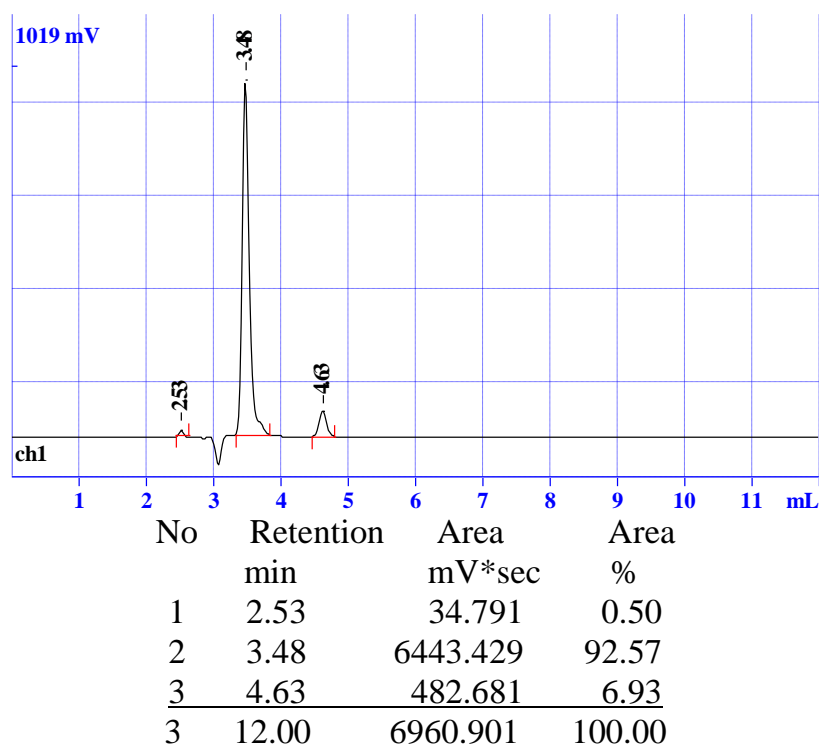


Рис. 4.17. Хроматограма розчину порівняння

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо виконуються такі умови:

- відносне стандартне відхилення площ піків 4-аміно-1,2,4-триазолу, розраховане з хроматограм розчину порівняння, має відповідати вимогам ДФУ, табл. 2.2.46.-2;
- ефективність хроматографічної системи, розрахована за піком 4-аміно-1,2,4-триазолу з хроматограм розчину порівняння, має бути не менше 1500 теоретичних тарілок;
- коефіцієнт ємності, розрахований за піком 4-аміно-1,2,4-триазолу, має бути не менше 0,5. За пік речовини, що не утримується, приймають час фронту першого піку (броміду 1-( $\beta$ -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію) на хроматограмі випробовуваного розчину (час утримання близько 2 хв) [114,115,167,187].

Примітки.

1. Приготування фосфатного буферного розчину рН 2,5.

2,04 г літію дигідрофосфату (ф. Aldrich, кат. № 442682 або аналогічної якості) розчиняють у 1000 мл води Р і додають, при безперервному перемішуванні, кислоти фосфорну Р до одержання розчину з рН ( $2,5 \pm 0,1$ ).

2. Приготування рухомої фази А. 450 мл фосфатного буферного розчину рН 2,5 поміщають у мірний циліндр місткістю 500 мл, доводять об'єм розчину ацетонітрилом Р до мітки, додають 0,50 г натрію октилсульфонату (ф. Merck, кат. № 1.18307.0025 або аналогічної якості) і перемішують до повного розчинення. Перед застосуванням одержаний розчин фільтрують крізь фторопластовий фільтр з розміром часток 0,45 мкм.

3. Приготування рухомої фази Б. 300 мл фосфатного буферного розчину рН 2,5 поміщають у мірний циліндр місткістю 500 мл, доводять об'єм розчину ацетонітрилом Р до мітки, додають 0,50 г натрію октилсульфонату (ф. Merck, кат. № 1.18307.0025 або аналогічної якості) і перемішують до повного розчинення. Перед застосуванням одержаний розчин фільтрують крізь фторопластовий фільтр з розміром часток 0,45 мкм.



Результати визначення вмісту супровідних домішок в таблетках «Гіпертрил» 5-ти різних лабораторних серій наведено у таблиці 4.10.

Таблиця 4.10

**Результати визначення вмісту домішки в таблетках «Гіпертрил»**

№ серії	Площа піку 4-аміно-1,2,4-триазола, mV*sec	Середня площа піку 4-аміно-1,2,4-триазола, mV*sec	Вміст 4-аміно-1,2,4-триазола, %
1	6,779	6,782	0,097
	6,628		
	6,939		
2	3,418	3,393	0,049
	3,163		
	3,598		
3	13,149	13,561	0,195
	13,930		
	13,604		
4	5,184	5,085	0,073
	4,972		
	5,099		
5	10,316	10,178	0,146
	10,059		
	10,158		
Розчин порівняння (b)	34,791	34,791	0,500
	34,256		
	35,326		

Як видно, на наведених хроматографах (рис.4.16 та 4.17) присутні три піки: 1 – домішка 4-аміно-1,2,4-триазолу, 2 – катіон гіпертрилу, 3 – аніон броміду. З результатів, наведених у таблиці 4.10 видно, що вміст домішки 4-аміно-1,2,4-триазолу у випробуваних таблетках «Гіпертрил» становить в межах від 0,049% до 0,195%, що відповідає вимогам ДФУ. Піки неідентифікованих домішок на хроматограмах випробуваного розчину не виявлені. Проведені дослідження показали, що розроблена методика визначення супровідних домішок в таблетках «Гіпертрил» методом ВЕРХ є відтворюваною, точною та відповідає вимогам ДФУ [45].

**Розчинення.** 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. В 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 [8,9,14,21,40,89,132,158,176].

Визначення проводили методом ВЕРХ відповідно до вимог ДФУ, 2.9.3, використовуючи прилад з лопаттю. Умови проведення аналізу: середовище розчинення – вода, об'єм середовища розчинення – 1000 мл, швидкість обертання лопаті – 100 об/хв, температура середовища розчинення ( $37\pm 0,5^\circ\text{C}$ ), час розчинення – 45 хвилин. Кількісний вміст гіпертрилу, який перейшов до розчину, у відсотках визначали за методикою наведеною нижче.

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

*Розчин порівняння.* 20,0 мг ФСЗ гіпертрилу поміщають у мірну колбу на 100,0 мл, розчиняють у воді і доводять об'єм тим самим розчинником до мітки. 10,00 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу на 100,0 мл та доводять водою до мітки.

Хроматографування проводять за наступних умов:

- Колонка Нуперсил ODS (C18) 5  $\mu$ , 4,6 x 250 mm, діаметр часток 5 мкм.
- Елюент: суміш ацетонітрилу і фосфатного буфера рН 3,0 (10:90 об.%): 3,6 г  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  і 3,4 г  $\text{Cu}_4\text{NHSO}_4$  розчиняли в 900 мл дистильованої води, додавали ортофосфорну кислоту до рН 3,0 і 100 мл ацетонітрилу.
- Швидкість рухомої фази: 1 мл/хв.
- Аналітична довжина хвилі детектора: 220 нм.

– Об'єм введеної проби: 20 мкл.

Почергово хроматографують по 20 мкл випробуваного розчину та розчину порівняння. Отримані хроматограми наведено на рис. 4.18 та 4.19.

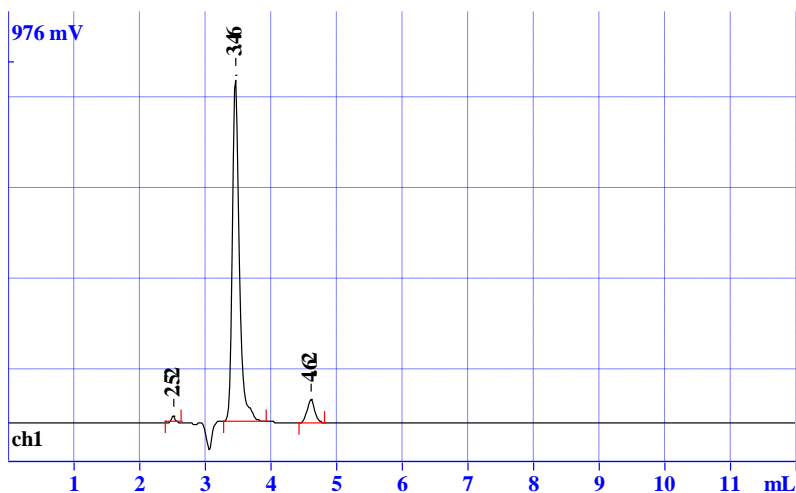


Рис. 4.18. Хроматограма випробуваного розчину

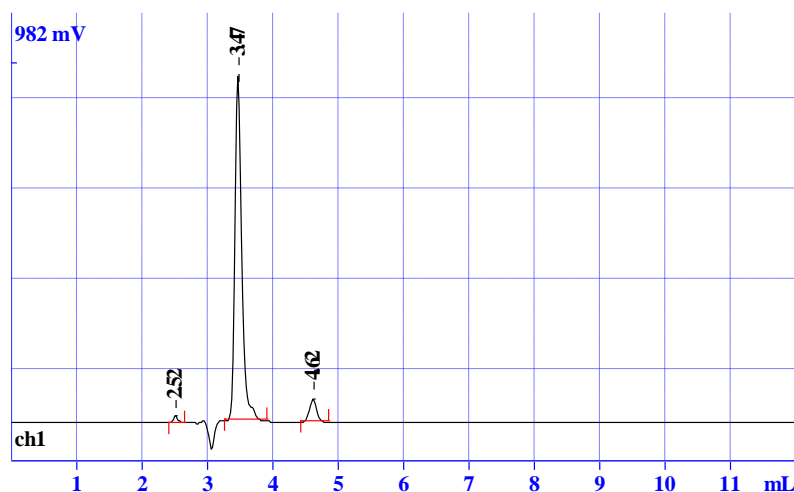


Рис.4.19. Хроматограма розчину порівняння

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

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

де  $S$  – середнє значення площ піків броміду 1-( $\beta$ -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію, обчислене за хроматограмою випробуваного розчину;

$S_{st}$  – середнє значення площ піків бромїду 1-( $\beta$ -фенїлетил)-4-амїно-1,2,4-триазолїю, обчислене за хроматограмою розчину порївняння;

$m_{st}$  – наважка бромїду 1-( $\beta$ -фенїлетил)-4-амїно-1,2,4-триазолїю в розчинї порївняння, г;

$P$  – вміст гїпертрилу в СЗ гїпертрилу, %;

0,02 – вміст гїпертрилу в одній таблетцї, г.

Згїдно вимог ДФУ 2.9.3, тест «Розчинення» для твердих дозованих форм і 2.9.17. «Рекомендації щодо методів випробування лїкарських форм», кїлькїсть гїпертрилу, що переходить у розчин, на першому рївнї для кожної з 6 таблеток через 45 хв має бути не менше  $75+5 = 80$  % дїючої речовини від вмісту, зазначеного у складї таблеток. Результати дослїдження наведено в таблицї 4.11.

Таблиця 4.11

## Результати тесту «Розчинення» зразків таблеток методом ВЕРХ

№ лабораторної серії	Номер дослїду	Вміст гїпертрилу в одній таблетцї, г	Гїпертрил	
			Площа, S, mV*sec	Знайдено, у відсотках
1.	2.	3.	4.	5.
№1	1.	0,0200	1554,885	99,4
	2.		1552,674	99,3
	3.		1556,398	99,5
	4.		1551,127	99,2
	5.		1557,984	99,6
	6.		1555,659	99,4
№2	1.	0,0200	1436,261	91,8
	2.		1429,439	91,4
	3.		1432,782	91,6
	4.		1427,026	91,2
	5.		1430,398	91,4
	6.		1434,762	91,7
№3	1.	0,0200	1478,602	94,5
	2.		1471,490	94,1
	3.		1468,849	93,9
	4.		1473,392	94,2
	5.		1478,479	94,5
	6.		1475,387	94,3

Продовж. табл. 4.11

1.	2.	3.	4.	5.
№4	1.	0,0200	1462,329	93,5
	2.		1456,492	93,1
	3.		1453,901	92,9
	4.		1459,843	93,3
	5.		1465,349	93,7
	6.		1463,582	93,6
№5	1.	0,0200	1496,768	95,7
	2.		1491,387	95,3
	3.		1484,694	94,9
	4.		1498,480	95,8
	5.		1493,594	95,5
	6.		1487,838	95,1
№6	1.	0,0200	1523,498	97,4
	2.		1519,982	97,2
	3.		1525,336	97,5
	4.		1528,492	97,7
	5.		1523,848	97,4
	6.		1517,492	97,0
Розчин порівняння		РСЗ гіпертрилу 0,0200	1564,305	

Отримані результати дослідження довели, що кількість діючої речовини, що перейшла в розчин з таблеток «Гіпертрил» через 45 хв становить від 91,2 до 99,6 відсотків, що відповідає вимогам ДФУ.

**Кількісне визначення.** В результаті попередніх фармако-технологічних досліджень нами розроблено таблетки гіпертрилу з середньою масою 200,0 мг, із вмістом діючої речовини 20,0 мг. Попередньо нами була розроблена методика визначення діючої речовини в таблетковій масі спектрофотометричним методом, яка застосовується при постадійному контролю якості таблеток [73,74,94].

Для кількісного визначення вмісту гіпертрилу в отриманих таблетках апробували методику спектрофотометричного визначення, яку розробили та використали для стандартизації таблеткової маси, проведено 6 дослідів.

*Приготування випробуваного розчину.* Близько 0,5 (точна наважка) порошку подрібнених таблеток гіпертрилу вносять у мірну колбу на 100 мл,

розчиняють у воді очищеній, доводять водою очищеною до мітки, ретельно перемішують і фільтрують через фільтр із діаметром пор не більше ніж 0,45 мкм. Першу порцію фільтрату (15-20 мл) відкидають.

*Розчин порівняння* готували за методикою, розробленою для аналізу таблеткової маси (розділ 4.3).

Вимірювання оптичної густини випробуваного розчину і розчину порівняння проводили на скануючому спектрофотометрі Optizen POP, в кюветах з товщиною шару 1 см при довжині хвилі  $\lambda = 258$  нм, використовуючи воду очищену в якості компенсаційного розчину.

Вміст діючої речовини в одній таблетці розраховували за формулою:

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

де  $A_x$  – оптична густина робочого розчину;

$m_0$  – наважка стандартного зразка, г;

$m$  – маса однієї таблетки, г;

$P$  – відсотковий вміст речовини в стандартному зразку, %;

$A_0$  – оптична густина розчину порівняння;

$m_x$  – наважка порошку подрібнених таблеток, г.

Результати аналізу таблеток гіпертрилу методом спектрофотометрії наведено в табл. 4.12.

Розглянувши результати, наведені в табл. 4.12, можна зробити висновок, що розроблена методика визначення кількісного вмісту діючої речовини в таблетках гіпертрилу спектрофотометричним методом є зручною та простою у виконанні, точною та відтворюваною. За результатами проведених досліджень розроблено проект МКЯ (Додаток М) та специфікацію на таблетки «Гіпертрил».

Результати дослідження впроваджені в науково-педагогічну діяльність кафедри фармації навчально-наукового інституту післядипломної освіти Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (Додаток М), кафедри фармацевтичної хімії Одеського національного

медичного університету (Додаток И) та апробовано і впроваджено у виробництво на базі АТ «Лекхім» (Додаток К).

Таблиця 4.12

**Результати аналізу зразків таблеток гіпертрилу методом  
спектрофотометрії**

№ п/п	Наважка порошку подрібнених таблеток, г	Оптична густина	Грамовий вміст в таблетці, г	Статистика
1	0,5020	$A_1 = 0,410$ $A_2 = 0,413$ $A_3 = 0,413$ $A = 0,412$	0,02016	$\bar{x} = 0,02001$ $S^2 = 2,116 \cdot 10^{-8}$ $S = 0,00015$ $\Delta x = 0,00012$ $\varepsilon = 0,60\%$
2	0,5014	$A_1 = 0,408$ $A_2 = 0,410$ $A_3 = 0,406$ $A = 0,408$	0,01999	
3	0,5004	$A_1 = 0,406$ $A_2 = 0,399$ $A_3 = 0,401$ $A = 0,402$	0,01974	
4	0,5010	$A_1 = 0,408$ $A_2 = 0,407$ $A_3 = 0,409$ $A = 0,408$	0,02001	
5	0,5014	$A_1 = 0,410$ $A_2 = 0,412$ $A_3 = 0,408$ $A = 0,410$	0,02009	
6	0,5008	$A_1 = 0,409$ $A_2 = 0,408$ $A_3 = 0,410$ $A = 0,409$	0,02007	
РСЗ	0,0500	$A_1 = 0,408$ $A_2 = 0,407$ $A_3 = 0,406$ $A = 0,407$		

#### 4.5 Встановлення умов зберігання і терміну придатності таблеток «Гіпертрил»

Метою вивчення стабільності таблетованих лікарських форм є отримання інформації про те, яким чином змінюється їх якість з плином часу під впливом факторів навколишнього середовища (температури, вологості, освітлення). Отримані дані використовуються для встановлення рекомендованих умов зберігання і термінів придатності лікарського засобу. Одним з найважливіших показників якості лікарських засобів є термін придатності – час, протягом якого не спостерігається негативних змін фізико-хімічних, фармакологічних або споживчих характеристик препарату. Тому нами було проведено дослідження стабільності створених таблеток «Гіпертрил» для визначення терміну придатності та умов їх зберігання [22,53,84,87,168,178].

Дослідження стабільності проводили згідно настанови 42-3.3:2004 «Настанова з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності», де вказані рекомендації стосовно вивчення стабільності препаратів [87,105,106,191,206,214]. При розробці складу нового лікарського препарату термін придатності визначають експериментально, шляхом періодичної оцінки вказаних в МКЯ показників якості.

Дослідження проводили для свіжовиготовлених серій таблеток. На підставі того, що субстанція гіпертрилу є гігроскопічною, для встановлення терміну придатності спостерігали за випробуваними зразками таблеток 27 місяців у сухому захищеному від світла місці, при температурі  $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ . Для оцінки якості таблеток, що зберігалися у вищевказаних умовах, оцінювали зовнішній вигляд, проводили ідентифікацію, визначали кількісний вміст діючої речовини [73,74,94,137,141,160-164].

При зберіганні впродовж 27 місяців та температурі  $25\pm 2^{\circ}\text{C}$  і відносній вологості  $60\pm 5\%$  таблетки не змінили свого вигляду, проведена ідентифікація та кількісне визначення відповідали вимогам проекту МКЯ.



Отримані результати довели стабільність таблеток «Гіпертрил» і було визначено термін придатності 2 роки в сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25°C (Додаток Д).

За матеріалами розділу опубліковано роботи [73,94].

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4

1. Для підтвердження структури діючої речовини було проведено квантово-хімічні розрахунки міжмолекулярних взаємодій в кристалі броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазоліа, які показали, що бромід-аніони, крім звичайних водневих зв'язків, залучені також в аттрактивні взаємодії з π-системами триазольних гетероциклів.
2. Вивчено вже існуючі методики контролю якості субстанції гіпертрилу та обґрунтовано можливість стандартизації речовини методом спектрофотометрії. Розроблені методики спектрофотометричного визначення субстанції гіпертрилу є точними, відтворюваними та були апробовані на базі ДП "Завод хімічних реактивів" НТК "Інститут монокристалів" НАН України.
3. Розроблено методику спектрофотометричного визначення для стандартизації таблеткової маси гіпертрилу, яка є зручною та простою у виконанні, точною і відтворюваною. Результати роботи впроваджені кафедрою фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету та кафедрою контролю якості і стандартизації лікарських засобів Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика. Розроблено методику визначення супровідних домішок в таблетковій масі методом ВЕРХ.
4. 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. Результати досліджень впроваджені на кафедрі фармацевтичної хімії та технології лікарських засобів Одеського національного медичного університету та на кафедрі фармації навчально-наукового інституту післядипломної освіти Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я.

Горбачевського. Розроблено методику визначення супровідних домішок в таблетках «Гіпертрил», а також методику проведення тесту «Розчинення» методом ВЕРХ.

5. За результатами проведених досліджень розроблено специфікацію та проект МКЯ на таблетки «Гіпертрил».
6. Вивчено стабільність таблеток «Гіпертрил» у процесі зберігання та визначено термін та умови їх зберігання – 2 роки в сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25°C.

## РОЗДІЛ 5

### ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТАБЛЕТОК «ГІПЕРТРИЛ»

Шляхи розвитку підходів до ефективного лікування артеріальної гіпертензії (АГ) розвивалися паралельно думці про провідні механізми розвитку АГ. На першому етапі найбільше значення надавалося власне зниженню артеріального тиску (АТ), що стало основою для формування і розвитку концепції «цільового АТ». В даний час постав інтерес вивчення не тільки гіпотензивної, але також органопротективної активності антигіпертензивних препаратів [18,68,109,110]. Доведено, що поява структурних і функціональних змін в міокарді, ремоделювання судинної стінки у хворих на артеріальну гіпертонію збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Виходячи з вищесказаного, ведуться розробки антигіпертензивних препаратів із кардіопротективним, антиоксидантним, NO-міметичним ефектами [12,29,34,37,128]. Тому для нового оригінального лікарського препарату «Гіпертрил» проведено дослідження фармакологічної активності та токсичності. Дослідження проводили на базі центральної науково-дослідної лабораторії (керівник лабораторії, професор Абрамов А.В.), а також на кафедрі фармакології та медичної рецептури ЗДМУ (завідувач кафедри, професор Беленічев І. Ф.).

#### 5.1 Дослідження гострої токсичності таблеток «Гіпертрил»

Визначення гострої токсичності досліджуваних таблеток «Гіпертрил» проводили за методом Кербера в модифікації А.О. Лойт і М.Ф. Савченкова [122], використовуючи класифікацію К.К. Сидорова. Для встановлення середньосмертельної дози (ЛД<sub>50</sub>) досліджуваного препарату, його вводили внутрішньошлунково у вигляді суспензії за допомогою металевого зонду, одноразово 5 групам лабораторних тварин (безпородні білі щури), по 6 голів у кожній. Вводили кілька доз суспензії таблеток, включаючи дозу,

що не викликає загибелі жодної тварини і дозу, що викликає загибель всіх тварин в групі. Після введення препарату за рештою тварин, що вижили, вели спостереження протягом двох тижнів. Полеглі тварини і живі по закінченню двох тижнів спостереження піддавалися патологоанатомічному дослідженню.

Результати досліджень, які представлені в табл. 5.1, свідчать про те, що одноразове внутрішньошлункове введення гіпертрилу в дозі 500 мг/кг не викликало загибелі жодної тварини. При введенні гіпертрилу в дозі 600 мг/кг загинули 2 щури протягом 36 годин, а 4 залишалися живими. Від дози 700 мг/кг протягом цього часу загинуло 3 тварини з 6. Введення препарату в дозі 800 мг/кг викликало загибель 5 тварин в нічний час на першу добу спостереження. Одноразове внутрішньошлункове введення гіпертрилу викликало 100% загибель тварин протягом 12 годин в дозі 900 мг/кг.

*Таблиця 5.1*

**Результати дослідження з визначення гострої токсичності таблеток «Гіпертрил» (у перерахунку на діючу речовину) при одноразовому внутрішньошлунковому введенні білим безпородним щурам через 2 тижні спостереження**

Доза, мг/кг (№ групи)	500 (1)	600 (2)	700 (3)	800 (4)	900 (5)
Вижило	6	4	3	1	0
Загинуло	0	2	3	5	6

Спостереження за тваринами, які отримували проміжні дози препарату «Гіпертрил», дозволили нам розрахувати та визначити ЛД<sub>50</sub>.

$$LD_{50} = 900 - \frac{1300}{6} = 683,4 \pm 53 \text{ мг/кг}$$

Ознаки гострого отруєння тварин, які отримали токсичну дозу препарату, характеризувалися частою дефекацією, сечовипусканням,

підвищеною тривожністю, а потім загальмованістю, зниженням орієнтовно-дослідницької активності (тільки поодинокі горизонтальні рухи), сіпанням задніх лапок, потім завалюванням на бік при переміщенні, патологічним диханням по Чейн-Стоксу і загибеллю тварин від паралічу дихального центру.

У тварин, що отримали проміжні дози гіпертрилу, і тих, що вижили, протягом 4-7 годин після введення спостерігалось пригнічення дихання, роботи серця, орієнтовно-дослідницької активності, спонтанне посмикування м'язів кінцівок. Вищевказані симптоми зникали на 2-3 добу, але пригнічення дослідницької активності зберігалось. Таким чином, можна зробити висновок, що препарат «Гіпертрил» відноситься до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).

При проведенні порівняльної оцінки токсикометричних характеристик гіпертрилу і метопрололу при різних видах введення було виявлено перевагу гіпертрилу перед метопрололом за рядом показників токсичності а, найголовніше, за терапевтичним індексом (табл. 5.2, 5.3).

Таблиця 5.2

### Токсикометричні характеристики гіпертрилу і метопрололу

Вид тварин	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг внутрішньошлунково		ЛД <sub>50</sub> , мг/кг внутрішньочеречно		ЛД <sub>50</sub> , мг/кг внутрішньовенно	
	гіпертрил	метопролол	гіпертрил	метопролол	гіпертрил	метопролол
Щури	683,4± 53	3090	295± 47	219	-	-
Миші	350,0±37,74	1500	316,9±37,08	220	-	-
Кролі	-	-	-	-	Більше 100	28,7

Таблиця 5.3

**Порівняльна характеристика фармакологічних і терапевтичних показників гіпертрилу та метопрололу**

№	Показник	Гіпертрил	Метопролол
Експериментально отримані показники			
1.	ЛД <sub>50</sub> , щури, в/ш	683 мг/кг	3090 мг/кг
2.	ЕД <sub>50</sub> , щури, в/ш, антиангінальна дія	3,5 мг/кг, терапевтичний індекс – 195	30 мг/кг, терапевтичний індекс – 103
3.	ЕД <sub>50</sub> , щури, в/ш, антигіпертензивна дія	10 мг/кг, терапевтичний індекс – 68	50 мг/кг, терапевтичний індекс – 62

Також було проведено визначення ЛД<sub>50</sub> гіпертрила при введенні щурам зі спонтанною артеріальною гіпертензією (SHR). Дослідження показали, що ЛД<sub>50</sub> гіпертрила у вигляді таблеток (виробництва «КМП», м. Київ спільно з НВО «Фарматрон», м.Запоріжжя) у SHR щурів становить 564 мг/кг (ЛД<sub>50</sub> для нормотензивних щурів – 683,4 мг/кг). Таким чином, токсичність гіпертрила при внутрішньошлунковому введенні SHR щурам збільшилася на 21%.

Можна зробити висновок, що гіпертрил при внутрішньошлунковому введенні SHR щурам не змінює клас токсичності і відноситься до IV класу (малотоксичні сполуки). Тоді як при внутрішньошлунковому введенні SHR щурам референс-препарату метопрололу його токсичність збільшилася на 38-123%.

## 5.2 Визначення специфічної активності таблеток «Гіпертрил»

Для оригінального препарату «Гіпертрил» було проведено вивчення специфічної антигіпертензивної активності та безпечності його таблетованої лікарської форми.

Досліди були проведені на 30 статевозрілих білих щурах обох статей зі спонтанною генетично обумовленою артеріальною гіпертензією лінії SHR з початковою масою 280-300 г, а також на 5 нормотензивних білих безпородних щурах масою 200-220 г. Всі тварини були отримані з віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України». Тривалість карантину (акліматизаційного періоду) для всіх тварин становила 14 днів. Протягом карантину проводили щоденний огляд кожної тварини (поведінку і загальний стан), двічі на день тварин спостерігали в клітках (захворюваність і смертність).

Перед початком дослідження тварини, що відповідають критеріям включення в експеримент, були розподілені на групи за допомогою методу рандомізації. Тварини, які не відповідають критеріям, були виключені з дослідження протягом карантину. Клітки з тваринами були поміщені в окремі кімнати. Світловий режим: 12 годин – світло, 12 годин – темрява. Температура повітря підтримувалася в межах 19-25°C, відносна вологість – 50-70%. Температура і вологість повітря реєструвалися щоденно. Було встановлено режим провітрювання, що забезпечує близько 15 об'ємів приміщення в годину. Тварини містилися в клітках (400×320×160 мм) по 5 голів у кожній. Раціон харчування – фуражне зерно, хліб, коренеплоди (буряк, морква).

Артеріальний тиск вимірювали на хвостовій артерії щурів за допомогою спеціального приладу (плетизмограф) і реєстрували в міліметрах ртутного стовпа (мм. рт. ст.). Тиск реєстрували на початку, потім на 15 і на 30 добу експерименту. Досліджувані препарати вводили у вигляді суспензії на 1% крохмальному слизу внутрішньошлунково за



допомогою металевого зонда – таблеткову масу гіпертрилу в перерахунку на субстанцію в дозах 7,5; 15 і 20 мг/кг; таблетки «Метопролол» в перерахунку на діючу речовину в дозі 20 мг/кг. Лабораторна серія таблеток «Гіпертрил» розроблена, отримана і стандартизована в умовах лабораторії зі стандартизації і технології лікарських засобів на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету.

Як референт-препарат був обраний метопрололу сукцинат (Беталок ЗОК) – в таблетках по 47,5 мг виробництва Astra Zeneca UK Ltd. (Швеція). Відповідно до рекомендацій Європейського співтовариства кардіологів важливими компонентами комплексної терапії гіпертонічної хвороби є  $\beta$ -адреноблокатори. Одним з  $\beta$ -блокаторів, ефективність якого доведена в численних дослідженнях, є метопролол.

Всі тварини були розподілені на 6 груп (по 5 тварин у кожній):

1. Нормотензивні щури, яким замість препаратів внутрішньошлунково протягом 30 діб вводили 1% крохмальний слиз (інтакт) – 5 щурів;
2. Щури зі спонтанною генетично обумовленою артеріальною гіпертензією лінії SHR, яким замість препаратів внутрішньошлунково протягом 30 діб вводили 1% крохмальний слиз (контроль);
3. Щури лінії SHR, які отримували протягом 30 діб таблетки «Гіпертрил» в дозі 5 мг/кг (у перерахунку на діючу речовину);
4. Щури лінії SHR, які отримували протягом 30 діб таблетки «Гіпертрил» в дозі 7,5 мг/кг (у перерахунку на діючу речовину);
5. Щури лінії SHR, які отримували протягом 30 діб таблетки «Гіпертрил» в дозі 15 мг/кг (у перерахунку на діючу речовину);
6. Щури лінії SHR, які отримували протягом 30 діб таблетки «Гіпертрил» в дозі 20 мг/кг (у перерахунку на діючу речовину);
7. Щури лінії SHR, які отримували протягом 30 діб таблетки «Метопролол» в дозі 20 мг/кг (у перерахунку на діючу речовину).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням стандартного пакета аналізу програм статистичної обробки результатів, версії Microsoft Office Excel 2003. Дані представлені у вигляді вибіркового середнього значення  $\pm$  стандартна помилка середнього значення. Достовірність відмінностей між експериментальними групами оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента і U-критерію Уїтні-Манна комп'ютерної програми «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft Inc., №AXXR712D833214FAN5).

Проведеними дослідженнями було встановлено, що за 30 діб спостереження маса тіла щурів лінії SHR достовірно зросла на 11,9%, в той час як маса тіла нормотензивних щурів мала тенденцію до зростання тільки на 5% (табл. 5.4). Введення гіпертрилу в дозі 5 мг/кг протягом 30 діб призводило до достовірного збільшення маси тіла щурів SHR на 11,3%, що аналогічно показникам у тварин контрольної групи. Введення гіпертрилу в дозі 7,5 мг/кг протягом 30 діб призводило до достовірного збільшення маси тіла щурів SHR на 6,9%, що достовірно менше аналогічного показника контролю. Введення препарату в дозі 15 мг/кг призводило до достовірного збільшення маси тіла SHR на 30 добу спостереження на 6%, достовірно менше аналогічного показника контролю.

Введення Гіпертрилу в дозі 20 мг/кг SHR щурам призводило до збільшення маси тіла на 5,7%, що достовірно менше аналогічного показника контролю. Збільшення маси тіла в групі SHR щурів, які отримували аналогічним курсом метопролол (20 мг / кг) було також достовірно нижче показників контролю і конкурувало зі значеннями маси тіла в групах SHR щурів, які отримували Гіпертрил в дозах 7,5; 15 і 20 мг/кг.

Таблиця 5.4

**Вплив курсового введення таблеток «Гіпертрил» (у перерахунку на діючу речовину) на показники маси тіла щура лінії SHR**

Експериментальні групи	Маса (г) на початку експерименту	Маса (г) на 15 добу експерименту	Маса (г) на 30 добу експерименту
1. Нормотензивні щури (інтакт)	221,4±7,17	228,4±8,20 +3,16%	232,8±5,21 +5%
2. SHR (контроль)	311,8±7,17	324,6±10,0 +4,1%	349,0±7,34* +11,9%
3. SHR+ Гіпертрил, 5 мг/кг	301,6±5,89	313,4±6,02 +3,9%	335,8±7,91* +11,3%
4. SHR+ Гіпертрил, 7,5 мг/кг	305,6±8,50	315,6±5,50 +3,27%	326,8±1,38* +6,9%
5. SHR+ Гіпертрил, 15 мг/кг	298,4±6,34	305,6±4,72 +2,4%	316,6±3,91* +6,0%
6. SHR+ Гіпертрил, 20 мг/кг	301,8±6,26	310,0±6,48 +2,7%	319,0±7,34* +5,7%
7. SHR+Метопролол 20 мг/кг	301,2±7,12	309,8±7,46 +2,85%	320,8±10,5* +6,5%

Примітка: \* -  $p < 0,05$  по відношенню до початкових значень даної експериментальної групи

Аналіз проведених досліджень показав, що у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією лінії SHR артеріальний тиск становив на початку експерименту  $159 \pm 1,0$  мм. рт. ст., а через 30 днів спостереження –  $164 \pm 1,36$  мм. рт. ст., що достовірно вище значень АТ нормотензивних щурів (табл. 5.5). Внутрішньошлункове введення таблеток «Гіпертрил» в дозі 5 мг/кг протягом 15 діб не спричиняло антигіпертензивної дії. Через 30 днів введення цієї дози таблеток «Гіпертрил» призводило до достовірного зниження артеріального тиску на 4,3% по відношенню до початкових значень цієї групи тварин і стало достовірно нижче за аналогічний показник контролю на 6,7% ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.5

**Вплив курсового введення таблеток «Гіпертрил» (у перерахунку на діючу речовину) на показники артеріального тиску (АТ) у щурів лінії SHR**

Експериментальні групи	АТ на початку експерименту	АТ на 15 добу експерименту	АТ на 30 добу експерименту
1.Нормотензивні щури (інтакт)	105±1,58	104±1,00	106±1,8
2.SHR (контроль)	159±1,00 <sup>1</sup>	161±1,00 <sup>1</sup>	164±1,36*
3. SHR+ Гіпертрил, 5,0 мг/кг	160±3,53	157±4,47 -1,8% (-2,4%)	153±5,70* <sup>1</sup> -4,3% (-6,7%)
4. SHR+ Гіпертрил, 7,5 мг/кг	158±2,74	150±5,00* -5% (-6,8%)	142±2,55* <sup>1</sup> -10% (-13,4%)
5. SHR+ Гіпертрил, 15 мг/кг	158±1,23	144±2,36* <sup>1</sup> -8,8% (-10,5%)	134±2,36* <sup>1</sup> -15% (-18,3%)
6. SHR+ Гіпертрил, 20 мг/кг	160±3,56	138±2,74* <sup>1</sup> -13,7% (-14,3%)	131±2,23* <sup>1#</sup> -18% (-20,1%)
7. SHR+Метопролол, 20 мг/кг	161±1,00	141±2,23* <sup>1</sup> -12,4% (-12,4%)	135±1,58* <sup>1</sup> -16% (-17,7%)

Примітка: <sup>1</sup>- p <0,05 по відношенню до показників контрольної групи;

\* - p <0,05 по відношенню до початкових значень даної експериментальної групи;

# - p <0,05 по відношенню до значень групи метопрололу

В дужках вказано відсоток зниження по відношенню до значень контролю у відповідні терміни спостереження

Внутрішньошлункове введення таблеток «Гіпертрил» в дозі 7,5 мг/кг протягом 15 днів призводило до зниження артеріального тиску на 5,0% (p<0,05) по відношенню до початкового значення цієї групи і зниженню

артеріального тиску щодо контролю на 6,8 %. Через 30 днів введення цієї дози таблеток «Гіпертрил» призводило до достовірного зниження артеріального тиску на 10% по відношенню до початкових значень цієї групи тварин і стало достовірно нижче за аналогічний показник контролю на 13,4%. Збільшення дози препарату в два рази до 15 мг/кг призводило до появи достовірної антигіпертензивної дії на 15 добу курсового введення препарату – на 8,8% по відношенню до початкових значень і на 10,5% ( $p < 0,05$ ) нижче показників АТ групи контролю. Через 30 діб курсового введення гіпертрилу призводило до зниження артеріального тиску на 15% ( $p < 0,05$ ) по відношенню до початкових значень в цій групі, і на 18,3% ( $p < 0,05$ ) по відношенню до показників артеріального тиску групи контролю на 30 добу спостереження. Збільшення дози таблеток «Гіпертрил» до 20 мг/кг призводило до достовірного зниження артеріального тиску у SHR щурів на 13,7% відносно вихідних цифр АТ тварин цієї групи, і на 14,4% ( $p < 0,05$ ) по відношенню до значення АТ в групі контролю на 15 добу спостереження. Введення гіпертрилу в дозі 20 мг/кг протягом 30 діб SHR щурам призводило до зниження артеріального тиску на 18% ( $p < 0,05$ ) по відношенню до значень АТ цієї групи тварин на початку експерименту і на 20,1% по відношенню до показників артеріального тиску групи контролю. Гіпертрил в дозі 20 мг/кг за силою антигіпертензивного ефекту достовірно перевершує аналогічну дію метопрололу при 30-добовому курсі введення.

Метопролол при щоденному внутрішньошлунковому введенні SHR щурам в дозі 20 мг/кг протягом 15 днів достовірно знижував АТ на 12,4% по відношенню до вихідних його значень і на 12,4% по відношенню до значень АТ групи контролю. Курсове 30-добове введення метопрололу (20 мг/кг) SHR щурам знижувало АТ на 16% ( $p < 0,05$ ) відносно значень АТ в цій групі перед початком введення препарату і на 17,7% щодо значень групи контролю.

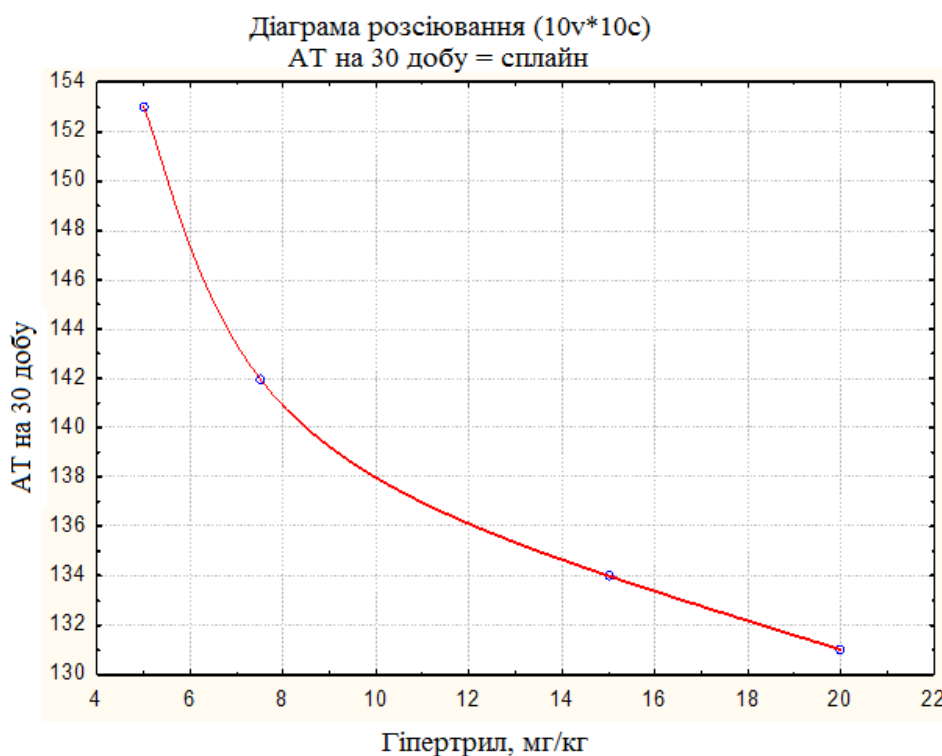


Рис. 5.1. Крива залежності «доза – ефект» при внутрішньошлунковому введенні таблеток «Гіпертрил» щурам лінії SHR

Як видно з кривої залежності «доза – реакція/ефект», представленого на рис. 5.1, динаміка величини артеріального тиску (АТ) в залежності від 4 досліджуваних доз апроксимується регресійною кривою поліноміального характеру. При характеристиці ступеневої дозозалежності можна відзначити, що максимальний нахил кривої «доза – АТ» у щурів лінії SHR спостерігалось в діапазоні доз препарату «Гіпертрил» 7,5-15 мг/кг. Подальше збільшення доз до субмаксимальних (відрізок 15-20 мг/кг), як і введення мінімальної дози препарату (5 мг/кг) призводило до «згладжування» кривої.

Методом математичного аналізу на основі побудованого графіка «доза – ефект» (рис. 5.2) встановлено, що центральна точка кривої (значення 50 % відповіді) – середня ефективна доза (ЕД<sub>50</sub>) і вона дорівнює 12,5 мг/кг.

## 3М Графік поверхні (10v\*10с)

$$AT \text{ на початку експерименту} = 109.8393 + 0.3131 * x + 0.4372 * y$$

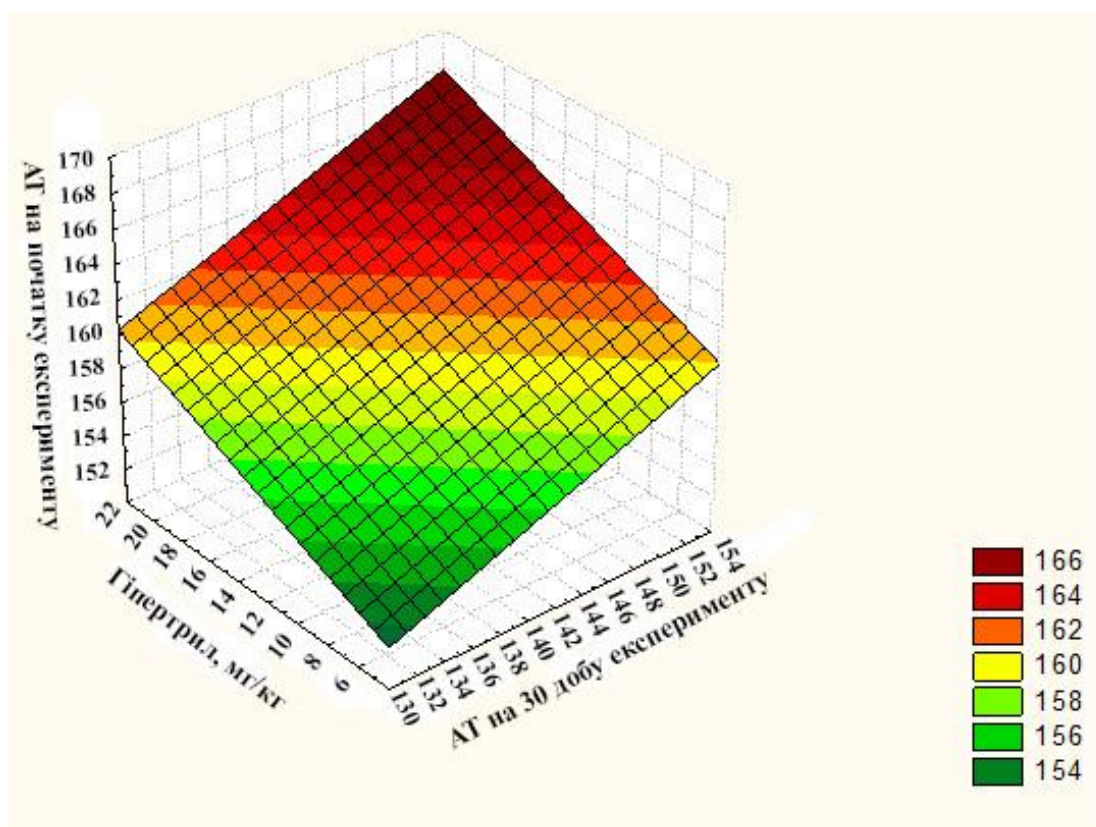


Рис. 5.2. Графік поверхні: Варіант 1 – доза, Варіант 2 – АТ, мм. рт. ст. Типова залежність «доза – ефект» для групи тварин, симетрична щодо середньої точки (50% відповідь). Основні значення відповіді групи на препарат зосереджені навколо середнього значення

Ця величина є найбільш точною кількісною характеристикою токсичності, оскільки значення 95% довірчого інтервалу тут мінімальні. В рамках обґрунтування та встановлення  $ED_{50}$  таблеток «Гіпертрил» при спонтанній артеріальній гіпертензії важливо відзначити, що саме при дозі 12,5 мг/кг відзначалася, згідно розрахованому  $\chi^2$ -квadrату при співставленні з дозуванням 20 мг/кг, найбільша частота плейотропних інгібувань підйому при мінімальній токсичності (враховуючи співвідношення  $LD_{50}$  препарату «Гіпертрил» (683,4 мг/кг, внутрішньошлунково) до аналогічної дози, що вводиться). Чутливість більшості тварин в популяції близька до середнього значення. Інтервал

доз, що включає основну частину кривої навколо центральної точки, іноді позначається як «потенція» препарату.

Нахил кривої «доза – ефект», особливо поблизу середнього значення, характеризує діапазон доз, що викликають ефект. Ця величина показує, наскільки великою буде зміна реакції популяції на дію препарату зі зміною діючої дози. Крутий нахил вказує на те, що більша частина популяції буде реагувати на препарат приблизно однаково у вузькому діапазоні доз, в той час як пологий нахил свідчить про суттєві відмінності в чутливості тварин до препарату. Форма кривої та її екстремальні точки залежать від цілого ряду зовнішніх і внутрішніх факторів, таких як стан механізмів регуляції артеріального тиску, оборотність викликаних ефектів тощо. Так, антигіпертензивний ефект може не розвиватися до тих пір, поки не збільшиться концентрація діючої речовини, не наступить повна взаємодія зі специфічними рецепторами або молекулярними меседжерах. Так само підвищення кількості зв'язків молекули препарату з рецепторними білками, іонними каналами, факторами транскрипції може стати причиною виходу кривої «доза – ефект» на плато.

Індекс специфічної терапевтичної дії дорівнює  $4$  ( $20$  мг/кг – максимальна ефективна доза) / ( $5$  мг/кг – мінімальне дозування, що викликає певний антигіпертензивний ефект), що свідчить про досить зручне і безпечне клінічне застосування таблеток «Гіпертрил».

При цьому «широта ефективної (антигіпертензивної) дії» становить від  $5,0$  до  $20,0$  мг/кг маси тіла.

В якості критерію безпеки таблеток «Гіпертрил» використовували параметр «терапевтичний індекс» ( $LD_{50}/ED_{50}$ ).  $LD_{50}$ , відповідно до проведеного пробіт-аналізу, склала  $683,4 \pm 53$  мг/кг маси тіла, таким чином, терапевтичний індекс дорівнює  $54,7$ , що вказує на достатню безпеку нового препарату «Гіпертрил» у вигляді таблеток.

Таким чином, на підставі експериментальних досліджень і математичного аналізу 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 ED<sub>50</sub> становить 12,5 мг/кг.

За результатами проведених досліджень отримані 3 патенти на винахід та 1 патент на корисну модель (Додаток Н), опубліковані наукові роботи (26,29,64,85,86,88,93,104).

В результаті проведених досліджень було встановлено, що гіпертрил не тільки виявляє антигіпертензивну активність за силою, що достовірно перевершує аналогічну у метопролола, але і значну кардіопротективну дію. Призначення гіпертрилу в дозах 7,5-20 мг / кг при артеріальній гіпертензії призводить до дозозалежного підвищення щільності ядер кардіоміоцитів, підвищення площі кардіоміоцитів, істотного збільшення вмісту РНК в ядрах і цитоплазмі кардіоцитів і збільшення ядерно-цитоплазматичного індексу, що свідчить про зменшення гіпертрофії міокарда. Метопролол в дозі 20 мг/кг виявляє достовірний кардіопротективний ефект, але при цьому посилює гіпертрофію міокарда і не впливає на трансляційні процеси в кардіоміциті щурів лінії SHR. У гіпертрила виявлено NO-міметичну дію, відсутню у метопролола, що значно підсилює його захисну дію на організм серце при артеріальній гіпертензії [29] .

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5

1. Фармакологічними дослідженнями встановлено  $LD_{50}$  препарату «Гіпертрил», що дало змогу віднести препарат до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).
2. Доклінічними дослідженнями специфічної активності таблеток «Гіпертрил» було встановлено наявність вираженої дозозалежної антигіпертензивної дії препарату при курсовому введенні SHR щурам в діапазоні доз 5-20 мг/кг.
3. Гіпертрил в дозі 7,5 мг/кг виявляє достовірний антигіпертензивний ефект на 15 та 30 добу після курсового введення та поступається за силою антигіпертензивної дії референс-препарату метопролол (20 мг/кг) при тривалості курсового введення 15 і 30 діб.
4. Гіпертрил в дозі 15 мг/кг виявляє достовірний антигіпертензивний ефект при тривалості курсу введення 15 і 30 діб та за силою антигіпертензивної дії незначно поступається метопрололу (20 мг/кг) при 15-ти добовому курсі введення препаратів і надавав аналогічну за ефективністю з референс-препаратом антигіпертензивну дію.
5. Гіпертрил в дозі 20 мг/кг при 15 добовому курсі введення надавав еквівалентну метопрололу антигіпертензивну дію, а при 30-добовому курсі введення перевершував ефективність референс-препарату.
6. На підставі експериментальних досліджень і математичного аналізу 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  $ED_{50}$  становить 12,5 мг/кг маси тіла (у перерахунку на діючу речовину).

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

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

- для створених таблеток «Гіпертрил» із вмістом діючої речовини 20 мг (середня маса таблетки – 200 мг) розроблено методики стандартизації методом СФ, які є простими у виконанні, точними і відтворюваними;
  - розроблено методику визначення супровідних домішок в таблетках «Гіпертрил»;
  - розроблено методику проведення тесту «Розчинення» методом ВЕРХ;
  - за результатами проведених досліджень розроблено специфікацію та проект МКЯ на таблетки «Гіпертрил».
5. Вивчено стабільність таблеток «Гіпертрил» у процесі зберігання та визначено термін та умови їх зберігання – 2 роки в сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25°C.
6. На підставі комплексу біологічних досліджень визначено фармакологічні характеристики отриманого лікарського препарату:
- встановлено ЛД<sub>50</sub> 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 ЕД<sub>50</sub> 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.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Агеев Ф. Т. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН / Ф. Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2005. – № 2. – С. 52–78.
2. Азова М. М. Особенности апоптической гибели кардиомиоцитов приартериальной гипертензии различного генеза / М. М. Азова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 11-4. – С. 823–826.
3. Актуальные вопросы антигипертензивной терапии. Рациональный выбор препаратов: ингибиторы АПФ, диуретики, комбинированные препараты / Дзяк Г. В., Ханюков А. А., Писаревская О. В., Люлька Ю. П. // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 1 (69). – С. 17–25.
4. Амосова Е. Н. Новые возможности снижения кардиоваскулярного риска у больных с артериальной гипертензией / Е. Н. Амосова // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 1. – С. 9–12.
5. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств / под. ред. В. П. Георгиевского. – Х. : НТМТ, 2011. – Т. 1. – 464 с.
6. Андриевская С. А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии - вызов будущему / С. А. Андриевская // Ліки України. – 2013. – № 7. – С. 41–45.
7. Арзамасцев А. П. Валидация аналитических методов / А. П. Арзамасцев, Н. П. Садчикова, Ю. Я. Харитонов // Фармация. – 2006. – № 4. – С. 8–12.
8. Арзамасцев А. П. Оценка высвобождения лекарственных веществ из твердых дозированных лекарственных форм в испытаниях *in vitro* / А. П. Арзамасцев, Н. П. Садчикова, Т. Ю. Лутцева // Фармация. – 2004. – № 4. – С. 6–9.

9. Арзамасцев А. П. Сравнительная оценка уровня требований к испытанию «Растворение» / А. П. Арзамасцев, Н. П. Садчикова, Т. Ю. Лутцева // Хим.-фармац. журн. – 2003. – Т. 37, № 1. – С. 39–45.
10. Баліцька О. П. Фармакоеконічний і маркетинговий аналіз інгібіторів АПФ для лікування гіпертонічної хвороби в умовах стаціонару / О. П. Баліцька // Запорозж. мед. журн. – 2014. – № 1 (82). – С. 84–86.
11. Береговых В. В. Управление качеством в фармацевтической промышленности : учеб.-метод. пособие для слушателей ф-тов последиплом. проф. образования провизоров и спец. по пр-ву и контролю качества лек. средств / [В. В. Береговых, Н. В. Иващенко, И. П. Рудакова и др.]. – М. : Русский врач, 2004. – 268 с.
12. Беленічев І. Ф. Пошук речовин з антиоксидантною активністю в ряді галогенідів 1-(1-карбоксалкіл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію в дослідженнях *in vitro* / І. Ф. Беленічев // Проблеми військової охорони здоров'я. – К., 1999. – Вип. 5. – С. 507–515.
13. Биологическая доступность лекарственных препаратов и методы ее определения: лекция для студ. спец. «Клиническая фармация» : учеб. пособие для внеаудит. работы студ. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, В. Н. Чушенко, Ю. Н. Азаренко. – Х. : Изд-во НФаУ, 2008. – 32 с.
14. Биоэквивалентность. Ее роль в оценке качества лекарственных средств. Бренды. Генерики: лекция для студ. спец. «Клиническая фармация» : учеб. пособие для внеаудит. работы студ. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, В. Н. Чушенко, Ю. Н. Азаренко. – Х.: Изд-во НФаУ, 2008. – 36 с.
15. Бичківський Р. В. Управління якістю : навч. посіб. / Р. В. Бичківський. – Л. : ДУ «Львівська політехніка», 2000. – 329 с.
16. Бова А. А. История создания и классификация ингибиторов АПФ / А. А. Бова, Е. Л. Трисветова // Мед. панорама. – 2003. – № 8, октябрь.

17. Боровиков В. П. STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. – М. : Филдинг, 1997. – 608 с.
18. Бубнова М. Г. Возможности современного  $\beta$ -адреноблокатора небиволола в контроле артериальной гипертензии и управлении сердечно-сосудистым риском пациента / М. Г. Бубнова // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2015. – № 1. – С. 28–35.
19. Бутикова Е. А. Метаболические гиполипидемические эффекты сочетанного применения фозиноприла, аторвастатина и небиволола у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Е. А. Бутикова // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – № 2. – С. 54–59.
20. Валідація аналітичних методик і випробувань // Державна фармакопея України / Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид., 2 допов. – Х. : Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – С. 85–100.
21. Ветютнева Н. О. Актуальные вопросы обеспечения качества биологических лекарственных средств / Н. О. Ветютнева, О. П. Шукаєва // Актуальные вопросы медицины : тез. докл. II Междунар. науч.-практ. конф., г. Баку, Азербайджан. – Баку, 2013. – С. 121–122.
22. Ветютнева Н. О. Методи управління якістю у фармацевтичному секторі / Н. О. Ветютнева, Т. М. Буднікова, Л. Б. Пилипчук // Зб. наук. праць НМАПО імені П. Л. Шупика. – К., 2011. – Вип. 20, кн. 2. – С. 708–716.
23. Взаимодействия анион- $\pi$ -система в кристаллах бромида 4-амино-1-( $\beta$ -фенилэтил)-1,2,4-триазаолия / С. В. Шишкина, Р. И. Зубатюк, Л. И. Кучеренко [и др.] // Изв. РАН. Сер. химическая. – 2013. – № 8. – С. 1900–1906.
24. Використання математичного планування експерименту при створенні лікарських засобів / Грошовий Т. А., Белей Н. М., Васенда

- М. М. [та ін.] // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали 1-ї Міжнар. наук.-практ. конф. – Тернопіль, 2006. – С. 50–51.
25. Використання методів апріорного ранжування факторів при проведенні маркетингових досліджень / Т. А. Грошовий, М. Б. Павлюк, О. В. Тригубчак [та ін.] // Економічна освіта та наука: досвід та перспективи розвитку : матеріали наук.-практ. конф. – Х. : Вид-во НФаУ, 2007. – С. 311–313.
26. Влияние нового препарата «Гипертрил» на показатели кардио- и системной гемодинамики кролей с острой ишемией миокарда / И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко [та ін.] // Эксперим. та клінічна фізіологія і біохімія . – 2013. – № 2 (62). – С. 7–15.
27. Воспроизводимость фармакопейных спектрофотометрических методик количественного определения лекарственных средств в разных лабораториях / А. И. Гризодуб, Н. Н. Зволинская, Н. Н. Архипова [и др.] // Фармаком. – 2004. – № 2. – С. 20–34.
28. Вспомогательные вещества для производства твердых лекарственных форм : информ. листок [Электронный ресурс] / Витэк групп. – Одесса : Витэк групп. – Режим доступа : <http://www.witec.com.ua>.
29. Галерея современных антиангинальных средств. Взгляд на новые препараты / Л. И. Кучеренко, И. Ф. Беленичев, Н. В. Парнюк, Т. И. Субочева // Единый всерос. науч. вестник. – 2015. – № 1. – С. 89–97.
30. Георгиевский Г. В. Биологическая активность производных 1,2,4-триазола / Г. В. Георгиевский // Фармаком. – 2006. – № 3. – С. 27–31.
31. Георгиевский Г. В. Обоснование проведения анализа производных 1,2,4-триазола при кислотно-основном титровании в неводных средах / Г. В. Георгиевский // Фармаком. – 2008. – № 4. – С. 60–65.
32. Георгиевский Г. В. Определение примесей в отечественных субстанциях - производных 1,2,4-триазола методом обращенно-



- фазовой ВЭЖХ / Г. В. Георгиевский, А. Ю. Куликов // Фармаком. – 2009. – № 2. – С. 87–98.
33. Георгиевский Г. В. Разработка комплекса физико-химических методик, обеспечивающих создание и контроль качества оригинальных отечественных препаратов, производных 1,2,4-триазола / Г. В. Георгиевский // Запорож. мед. журн. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 58–69.
34. Георгиевский Г. В. Целенаправленный поиск новых фармакологически активных средств в ряду производных триазола / Г. В. Георгиевский // Фармаком. – 2007. – № 2. – С. 60–66.
35. Георгієвський Г. В. Аналітичне забезпечення синтезу, стандартизації та організації виробництва похідних 1,2,4-триазолу та їх лікарських форм : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора фарм. наук / Г. В. Георгієвський. – Х., 2013. – 42 с.
36. Георгієвський Г. В. Визначення вмісту технологічних домішок у субстанції 1-( $\beta$ -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду / Г. В. Георгієвський, О. А. Зінченко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 6. – С. 29–36.
37. Георгієвський Г. В. Обґрунтування напрямку синтезу та доведення хімічної будови 1-( $\beta$ -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду / Г. В. Георгієвський, І. А. Мазур // Фармаком. – 2012. – № 4. – С. 41–47.
38. Георгієвський Г. В. Розробка методики кількісного визначення вмісту 1-( $\beta$ -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду у 0,2% розчині для ін'єкцій / Г. В. Георгієвський // Запорож. мед. журн. – 2012. – № 6. – С. 59–62.
39. Глущенко Н. Н. Фармацевтическая химия : учеб. для студ. сред. проф. учеб. заведений / Н. Н. Глущенко, Т. В. Плетенева, В. А. Попков ; под ред. Т. В. Плетеновой. – М. : Издат. центр «Академия», 2004. – 384 с.

40. Гризодуб А. И. Обеспечение фармакопейных требований к растворению твердых дозированных форм с традиционным высвобождением / А. И. Гризодуб, Д. А. Леонтьев, М. В. Дмитриева // Фармаком. – 2006. – № 4. – С. 39–50.
41. Гризодуб А. И. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств / А. И. Гризодуб // Фармаком. – 2006. – № 1-2. – С. 35–44.
42. Громовик Б. П. Стандарти фармацевтичного управління / Б. П. Громовик // Фармац. журн. – 2004. – № 3. – С. 18–28.
43. Грошовий Т. А. Порівняльна оцінка допоміжних речовин при отриманні таблеток прямим пресуванням / Грошовий Т. А. // Матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф. «Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія», 21-23 трав. 2003 р., м. Харків. – Х., 2003. – С. 178.
44. Давыдова И. В. Блокаторы кальциевых каналов: механизмы действия, классификация, показания и противопоказания к применению / И. В. Давыдова, Н. А. Перепельченко, Л. В. Клименко // Новости медицины и фармации. Кардиология. – 2009. – № 274. – С. 13–20.
45. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
46. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., 1 допов. – Х. : РІРЕГ, 2004. – 520 с.
47. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., 2 допов. – Х., 2008. – 620 с.
48. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид., 3 допов. – Х., 2009. – 280 с.
49. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид., 4 допов. – Х., 2011. – 540 с.

50. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 1. – 1126 с.
51. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
52. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 723 с.
53. Джордж С. Всеобщее управление качеством: стратегии и технологии, применяемые сегодня в самых успешных компаниях (TQM) / С. Джордж, А. Ваймерских. – СПб. : Виктория плюс, 2002. – 256 с.
54. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 568 с.
55. Долженко М. Н. Комбинированная антигипертензивная терапия. Политаблетка - будущее фармакологии / М. Н. Долженко, О. П. Шершнева // Укр. мед. часопис. – 2014. – № 5. – С. 81–83.
56. Долженко М. Н. Роль блокатора ангиотензина II лозартана в лечении больных высокого кардиоваскулярного риска / М. Н. Долженко, И. Н. Волгина // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 3-4. – С. 269–270.
57. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармацевт. навч. закл. / [авт.-уклад.: І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін. ; за ред. І. М. Перцева]. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

58. Дослідження різних зразків мікрокристалічної целюлози при отриманні таблеток методом прямого пресування / Л. І. Кучеренко, О. В. Тригубчак, М. Б. Демчук [та ін.] // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали 3-ї наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 1-2 жовт. 2009 р.). – Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 59.
59. Дроздова Г. А. Клеточные механизмы артериальной гипертензии / Г. А. Дроздова // Патологическая физиология и эксперим. терапия. – 2000. – № 3. – С. 26–28.
60. Евтифеева О. А. Стандартизованная процедура валидации методик количественного определения экстенпоральных лекарственных средств в условиях аптек и лабораторий по контролю качества / О. А. Евтифеева, В. А. Георгиянц // Фармаком. – 2007. – № 1. – С. 69–81.
61. Експериментальна артеріальна гіпертензія: вплив лікарських засобів / М. І. Загородний, Р. С. Довгань, О. О. Нагорна, Л. І. Кучеренко. – К. : ПВП «Задруга», 2014. – 280 с.
62. Експериментальні дослідження фармакологічних властивостей похідних триазолу / І. А. Мазур, І. С. Чекман, І. Ф. Беленічев [та ін.] // Фармац. часопис. – 2007. – № 4 (4). – С. 60.
63. Емшанова С. В. Методологические подходы к выбору вспомогательных веществ для получения таблетированных препаратов методом прямого прессования / С. В. Емшанова // Хим.-фармац. журн. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 38–43.
64. Исследование  $\beta$ -адреноблокирующей активности в ряду производных 1-алкил (карбоксилалкил)-4-илиденамино-1,2,4-триаголия / И. Ф. Беленичев, Ю. А. Волчик, Л. И. Кучеренко [и др.] // Эксперим. та клінічна фізіологія та біохімія. – 2014. – № 3. – С. 24–32.
65. Каверина Н. В. Методические рекомендации по экспериментальному (фармакологическому) изучению препаратов, предлагаемых для клинических испытаний в качестве антиангинальных средств / Н. В.

- Каверина, Г. Г. Чичканов // Руководящие методические материалы по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств. – М., 1982. – С. 61–69.
66. Канорский С. Г. Эффективность терапии метопролола сукцинатом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса и артериальной гипертензией / С. Г. Канорский, В. Г. Трегубов, В. М. Покровский // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 3. – С. 29–30.
67. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року / перекл. Ю. М. Сіренка. – 2013. – 160 с.
68. Колесник М. Ю. Морфологические изменения кардиомиоцитов при развитии митохондриальной дисфункции у спонтанно гипертензивных крыс на фоне экспериментального сахарного диабета / М. Ю. Колесник // Морфологія. – 2013. – Т. VII, № 1. – С. 44–48.
69. Компендиум. Лекарственные препараты 2012 / под ред. В. Н. Коваленко. – К. : Морион, 2012. – 2320 с.
70. Коняхин А. Ю. Современные патогенетические подходы к коррекции ишемии миокарда : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук / А. Ю. Коняхин. – М., 2007. – 47 с.
71. Красницкий В. Б. Выбор  $\beta$ -блокатора - залог успеха лечения больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией / В. Б. Красницкий // Рос. мед. журн. – 2008. – Т. 16, № 29. – С. 1916–1922.
72. Кучеренко Л. І. Визначення основних параметрів доброякісності препарату МТ / Л. І. Кучеренко // Запорж. мед. журн. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 96–99.
73. Кучеренко Л. І. Розробка методики кількісного визначення для постадійного контролю виробництва таблеток "Гіпертрил" / Л. І. Кучеренко, Н. В. Парнюк, З. Б. Моряк // Фармац. часопис. – 2015. – № 2. – С. 60–63.

74. Кучеренко Л. І. Щодо стандартизації субстанції Гіпертрилу / Л. І. Кучеренко // Фармац. часопис. – 2015. – № 2. – С. 64–67.
75. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2002. – 640 с.
76. Леонтьев Д. А. Валидация аналитических методик и испытаний. Система Фармакопейных стандартных образцов Государственной Фармакопеи Украины / Д. А. Леонтьев // Фармаком. – 2002. – № 1. – С. 36–43.
77. Леонтьев Д. А. Метрологический контроль качества результатов измерений / Д. А. Леонтьев, А. И. Гризодуб // Фармаком. – 2007. – № 2. – С. 16–25.
78. Лисенко Г. І. Медикаментозне лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією / Г. І. Лисенко, О. Б. Ященко // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 3 (83) V-VI. – С. 27-42.
79. Мартимьянова Л. А. Блокаторы бета-адренорецепторов в терапевтической клинике / Л. А. Мартимьянова, Н. В. Макиенко, Н. Ю. Усань // Вестн. ХНУ им. В.Н. Каразина. Сер. Медицина. – 2008. – № 16 (831). – С. 95–104.
80. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.] ; під ред. Т. А. Грошового. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
81. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : Новая волна ; Издатель Умеренков, 2012. – 1216 с.
82. Метаболитотропные препараты / [Мазур И. А., Чекман И. С., Беленичев И. Ф. и др.]. – Запорожье, 2007. – 304 с.
83. Метаболітотропні механізми кардіопротективної дії нового антиангінального й антигіпертензивного препарату "Гіпертрил" в

- умовах експериментальної ішемії міокарда / І. Ф. Беленічев, Л. І. Кучеренко, О. О. Нагорна [та ін.] // Одеський мед. журн. – 2014. – № 6. – С. 22–26.
84. Мешковский А. П. Испытания стабильности и установление сроков годности лекарственных препаратов [Электронный ресурс] / А. П. Мешковский // Аптека. – 2000. – № 237 (16). – Режим доступа : <http://www.apteka.ua/article/10658>.
85. NO-зависимые механизмы кардиопротекторного действия препарата МТ при курсовом назначении SHR-крысам / И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2013. – Т. 76, № 8. – С. 24–26.
86. NO-міметична дія нового антиангінального препарату МТ при експериментальному інфаркті міокарда / І. Ф. Беленічев, І. А. Мазур, Л. І. Кучеренко [та ін.] // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, № 3. – С. 36–40.
87. Настанова 42-3.3:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності. – К. : МОЗ України, 2004. – 59 с.
88. Некоторые аспекты кардиопротекторного действия нового  $\beta$ -адреноблокатора с NO-миметическим эффектом «Гипертрил» на модели инфаркта миокарда / Беленичев И. Ф., Кучеренко Л. И., Волчик Ю. А. [и др.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – № 4-5 (40). – С. 11–16.
89. Об общей фармакопейной статье «Растворение» / В. Л. Багирова, Л. Н. Вздорова, Л. К. Граковская [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2001. – Т. 35, № 4. – С. 39–41.
90. Оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів за допомогою математичного планування експерименту / Т. А. Грошовий, Н. М. Белей, Л. І. Кучеренко [та ін.] // Фармац. часопис. – 2007. – № 1 (4). – С. 21–29.

91. Парнюк Н. В. Вибір раціональних допоміжних речовин з метою створення таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування  
Повідомлення 2 : Дослідження впливу допоміжних речовин на технологічні характеристики порошкових мас / Н. В. Парнюк, Л. І. Кучеренко, О. О. Портна // Фармац. часопис – 2016. – № 1 – С. 34-40.
92. Парнюк Н. В. Вибір раціональних допоміжних речовин з метою створення таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування  
Повідомлення 1 : Дослідження впливу допоміжних речовин на технологічні характеристики порошкових мас / Н. В. Парнюк, Л. І. Кучеренко, О. О. Портна // Фармац. часопис – 2015. – № 4 – С. 19–24.
93. Парнюк Н. В. Влияние нового антиангинального и антигипертензивного препарата "Гипертрил" на биохимические и морфологические показатели нейродеструкции и сопряженные с ними нарушения когнитивных функций в условиях экспериментальной артериальной гипертензии / Н. В. Парнюк, И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко // Интер-медикал. – 2015. – № 1 (7). – С. 48–53.
94. Парнюк Н. В. Щодо стандартизації таблеток антигіпертензивної дії / Н. В. Парнюк, Л. І. Кучеренко, З. Б. Моряк // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2015. – № 3. – С. 25–29.
95. Пат. 105618 Україна, МПК А61К 31/4196, А61Р 9/10, А61Р 25/00. Застосування бромиду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію як активної основи лікарських засобів для корекції порушень функціонування нітроксидергічної системи органа-мішені - мозку при гострих порушеннях мозкового кровообігу / Мазур І. А., Беленічев І. Ф., Кучеренко Л. І. та ін.; заявник і патентовласник ТОВ НВО «Фарматрон». – № а 201312038; заявл. 14.10.2013; опубл. 26.05.2014.
96. Пат. 2404974 Российская Федерация, МПК С07D249/08 (2006.01) А61Р9/04 (2006.01), А61Р9/10 (2006.01), А61Р9/12 (2006.01). Бромид 1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия (МТ), обладающий



- кардиопротективным, противоишемическим, антигипертензивным, антиоксидантным, протеинсинтетическим и энерготропным действием / Мазур И. А., Беленичев И. Ф., Колесник Ю. М. и др. ; заявитель и патентообладатель ООО НПО "Фарматрон". – № 2008148765/04 ; заявл. 10.12.08 ; опубл. 27.11.10.
97. Пат. 2505297 Российская Федерация, МПК А61К 31/4196 А61К 9/00 А61Р 43/00. Средство для медикаментозной коррекции нарушений нитроксидергической системы / Мазур И. А., Беленичев И. Ф., Кучеренко Л. И. и др. ; заявитель и патентообладатель ООО НПО «Фарматрон». – № 2012149656/15; заявл. 21.11.12, опубл.: 27.01.14.
98. Пат. 2532394 Российская Федерация, МПК А61К31/4196 (2006.01) А61Р9/10 (2006.01) А61Р43/00 (2006.01). Применение бромида 1-(бета-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия (Гипертрил) как активной основы лекарственных средств для коррекции нарушений функционирования нитроксидергической системы органов-мишеней при гомоцистеинемии и острых нарушениях мозгового кровообращения / Мазур И. А., Беленичев И.Ф., Чекман И.С. и др. ; заявитель и патентообладатель ООО НПО «Фарматрон». – № 2013148306 ; заявл. 29.10.13, опубл. 10.11.14.
99. Пат. 84351 Україна, МПК А61К 31/41 (2006.01), А61Р 9/10 (2006.01). Застосування броміду 1-( $\beta$ -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію як активної основи лікарських засобів для корекції порушень функціонування нітроксидергічної системи при атеросклерозі і цукровому діабеті / Мазур І. А., Беленічев І. Ф., Чекман І. С. та ін. ; заявник і патентовласник ТОВ НВО «Фарматрон». – № а201212500 ; заявл. 02.11.12 ; опубл. 25.10.13.
100. Пат. 92692 Україна, МПК (2006) А61К 31/41 С07D 249/00 А61Р 9/00 А61К 9/20 А61К 9/08. Лікарський засіб для лікування ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби / Мазур І. А., Беленічев І. Ф.

- Колесник Ю. М. та ін. ; заявник та патентовласник НВО «НПО «Фарматрон». – № а200906983 ; заявл. 03.07.09 ; опубл. 27.09.10.
101. Пахомов В. П. Хроматографія у хіміко-фармацевтичних дослідженнях / В. П. Пахомов // Хим.-фармац. журн. – 2003 – Т. 37, № 8. – С. 55–56.
102. Подзолков В. И. Новые горизонты комбинированной терапии артериальной гипертензии / В. И. Подзолков, К. К. Осадчий // Лечащий врач. – 2008. – № 6. – С. 31–38.
103. Подходы к разработке и созданию метаболитотропных препаратов - производных 1,2,4-триазола / И. А. Мазур, И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко [и др.] // Фармаком. – 2012. – № 3. – С. 78–82.
104. Пошук речовин із кардіопротективною активністю в ряду похідних галогенідів 1-алкіл- та карбоксіалкіл-4-іліденаміно-1,2,4-триазолію / І. Ф. Беленічев, Л. І. Кучеренко, Ю. А. Волчик [та ін.] // Клінічна фармація. – 2014. – Т. 18, № 3. – С. 35–41.
105. Про затвердження документів з питань забезпечення якості лікарських засобів : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16 лют. 2009 р. № 95 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=12796>.
106. Про лікарські засоби : закон України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>.
107. Промышленная технология лекарств : [учебник] : в 2-х т. / [В. И. Чуешов, М. Ю. Чернов, Л. М. Хохлова и др.] ; под ред. В. И. Чуешова. – Х. : МТК-Книга; Изд-во НФаУ, 2002. – Т. 2. – 716 с.
108. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз : аналітико-статистичний посібник / під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – К., 2013. – 239 с.
109. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики артеріальної гіпертензії : посібник з Нац. програми профілактики артеріальної гіпертензії. – К., 2004. – 83 с.

110. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії : посібник до Нац. програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії / [Свищенко Є. П., Багрій А. Е., Єна Л. М. та ін.] ; Робоча група з артеріальної гіпертензії Укр. асоціації кардіологів. – 4-те вид., випр. і доп. – К. : ННЦ «Ін-т кардіології ім. М.Д. Стражеска», 2008. – 55 с.
111. Розробка методики кількісного визначення вмісту домішки 4-аміно-4Н-1,2,4-триазолу в активному фармацевтичному інгредієнті 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміді / Г. В. Георгієвський, О. А. Зінченко, Л. І. Кучеренко, Л. І. Шаповалова // Фармаком. – 2013. – № 1. – С. 32–37.
112. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / под. ред. Н. В. Юргеля, А. Л. Младенцева, А. В. Бурдейна, М. А. Гетьмана. – М., 2007. – 46 с.
113. Рылова А. К. Терапия β-блокаторами в специальных группах пациентов, страдающих ХСН (обзор результатов анализа в подгруппах исследований CIBIS 11, COMET, COPERNICUS, MERIT HF) / А. К. Рылова, А. В. Розанов // Сердце. – 2003. – № 4. – С. 190–196.
114. Садек П. Растворители для ВЭЖХ / П. Садек. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2009. – 704 с.
115. Сапрыкин Л. В. Практика и методические основы высокоэффективной жидкостной хроматографии : учеб. пособие / Л. В. Сапрыкин. – Краснодар, 2006. – 151 с.
116. Семке Г. В. Артериальная гипертония и поражение органов - мишеней : дис. .... доктора мед. наук / Г. В. Семке. – Томск, 2002. – 279 с.
117. Сидоренко Б. А. Роль β-блокаторов в лечении артериальной гипертонии / Б. А. Сидоренко // Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 42–49.

118. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И. В. Воскобойникова, С. Б. Авакян, Т. А. Сокольская [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т. 39, № 1. – С. 22–28.
119. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия эгилока ретард и оригинального препарата метопролола сукцината беталока зок у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией / Лукина Ю. В., Деев А. Д., Дмитриева Н. А. [и др.] // РФК. – 2005. – № 3. – С. 35–40.
120. Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта / А. И. Гризодуб, Д. А. Леонтьев, Н. В. Денисенко, Ю. В. Подпружников // Фармаком. – 2004. – № 3 – С. 3–17.
121. Стандартизованная процедура валидации методик контроля содержания примесей в готовых лекарственных средствах методом жидкостной хроматографии / А. И. Гризодуб, Д. А. Леонтьев, Т. Н. Доценко, В. А. Загорий // Фармаком. – 2005. – № 2-3. – С. 78–94.
122. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных средств / А. В. Стефанов. – К. : Авиценна, 2002. – 568 с.
123. Стрілець О. П. Розробка технології та фармако-технологічні дослідження нових комбінованих антигіпертензивних таблеток в "Бісопамід" / О. П. Стрілець, І. В. Трутаєв, Л. С. Стрельников // Анналі Мечниковського ін-ту. – 2013. – № 3. – С. 24–27.
124. Сятиня М. Л. Дослідження асортименту антигіпертензивних лікарських препаратів на фармацевтичному ринку України / М. Л. Сятиня, В. П. Попович, Т. С. Негода // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, № 1. – С. 111.

125. Теблoев К. И. Современные возможности оптимизации лечения больных АГ и ХСН при применении торасемида / К. И. Теблoев // Рус. мед. журн. – 2013. – № 27. – С. 1388–1393.
126. Титова А. В. Вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных средств. Проблемы и подходы к их решению / А. В. Титова // Фарммедoбращение-2005 : материалы совещания, г. Москва, 24-26 окт. 2005 г. – М., 2005. – С. 205.
127. Тихонов А. И. Технология лекарств : учеб. для фармац. вузов и ф-тов / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных ; под ред. А. И. Тихонова. – Х. : Изд-во НФаУ «Золотые страницы», 2002. – 704 с.
128. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях / Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев, Е. Л. Левицкий, С. В. Павлов // Совр. пробл. токсикологии. – 2005. – № 3. – С. 20–27.
129. Трешкур Т. В. Клинико-электрокардиографическая характеристика ишемических желудочковых аритмий / Т. В. Трешкур // Вестн. аритмологии. – 2002. – № 30. – С. 31–39.
130. Тригубчак О. В. Шляхи усунення побічної дії деяких лікарських засобів за рахунок технологічних прийомів / О. В. Тригубчак, М. Б. Павлюк, Т. А. Грошовий // Безпечна фармакотерапія в Україні : матеріали наук.-практ. конф. – Тернопіль, 2008. – С. 34–35.
131. Цветкова О. А. Органопротективные возможности и безопасность блокаторов рецепторов ангиотензина II / О. А. Цветкова, М. Х. Мустафина // Рус. мед. журн. – 2009. – Т. 17, № 8. – С. 600–605.
132. Чижова Д. А. Высвобождение веществ из твердых дозированных лекарственных форм / Д. А. Чижова, Н. Д. Бунятян, Г. Ф. Василенко // Фармация. – 2008. – № 2. – С. 50–52.
133. Чумак В. Т. Аналіз стану ринку лікарських засобів в Україні / В. Т. Чумак // Аптечний аудит. – 2008. – № 10. – С. 6–11.

134. A high-performance liquid chromatography assay with a triazole-bonded column for evaluation of d-amino acid oxidase activity / Iwasaki M., Kashiwaguma Y., Nagashima C. [et al.] // *Biomed. Chromatogr.* – 2016. – Vol. 30 (3). – P. 384–389.
135. A mathematical model to predict the release of water-soluble drugs from HPMC matrices / X. C. Fu, G. P. Wang, C. Y. Fu, W. Q. Liang // *Pharmazie.* – 2004. – Vol. 59, № 9. – P. 706–708.
136. Adamovics J. A. *Chromatographic analysis of pharmaceuticals* / J. A. Adamovics. – N. Y. : Marcel Dekker, 1997. – 544 p.
137. Allen V. L. Compounding, stability and beyond-use dates [Электронный ресурс] / V. L. Allen // *Secundum artem.* – Vol. 7, № 3. – Режим доступа : [http://drofrx.com/Compounding\\_files/Secundum%20Artem/Sec%20Artem%207.3.pdf](http://drofrx.com/Compounding_files/Secundum%20Artem/Sec%20Artem%207.3.pdf).
138. Antikainen O. Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force-distance compression profile / Antikainen O., Yliruusi J. // *Int. J. Pharm.* – 2003. – Vol. 252. – P. 253–261.
139. Antikainen O. New methods to evaluate applicability of powders and granules for tablet compression : PhD Theses Dissertationes Biocentri Viikki Universitatis Helsingiensis / O. Antikainen. – Helsinki, 2003. – P. 1129–1136.
140. Bader R. F. W. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory* / R. F. W. Bader. – Oxford : Oxford University Press, 1990. – 458 p.
141. Bajaj S. Stability Testing of Pharmaceutical Products / S. Bajaj, D. Singla, N. Sakhuja // *J. Appl. Pharm. Sci.* – 2012. – Vol. 02 (03). – P. 129–138.
142. Bakris G. L. Metabolic effects of carvedilol and metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension / G. L. Bakris // *JAMA.* – 2008. – Vol. 292, № 11. – P. 2227–2236.
143. *Best Practices for Hospital and Health-System Pharmacy: Positions and Guidance Documents of ASHP 2009-2010* / American Society of Health System Pharmacists (ASHP). – Bethesda, 2009. – 684 p.

144. Bigger J. T. Spectral analysis of R-R variability to evaluate autonomic physiology and pharmacology and to predict cardiovascular outcomes in humans / J. T. Bigger // *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside* / eds. D. P. Zipes. – Philadelphia : WB Saunders Co., 1995. – P. 1151–1170.
145. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta analysis of individual patient data / Sundström J., Arima H., Woodward M. [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384. – P. 591–598.
146. Boese M. Biopharmaceutical formulations studied by FTIR spectroscopy: Industriemesse for Forschung und Entwicklung, Umwelt- und Verfahrenstechnik in Pharmas, Chemie und Biotechnologie (ILMAC) // *Chimia*. – 2005. – Vol. 59, № 4. – P. 173.
147. British Pharmacopoeia [Электронный ресурс] / The British Pharmacopoeia Secretariat. – London, 2009. – Vol. 1. – 10952 p. – Режим доступа : <https://www.pharmacopoeia.com>.
148. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons [Electronic version]. – London : Pharmaceutical Press, 2005.
149. Coca A. Cerebral involvement in hypertensive cardiovascular disease / A. Coca // *Eur. Heart J.* – 2010. – № 5 (suppl). – P. 19–25.
150. Dahlof B. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): randomized trial against atenolol / B. Dahlof, R. B. Devereux, S. E. Kjeldsen // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
151. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial / Esposito K., Maiorino M. I., Ciotola M. [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 151. – P. 306–314.
152. European Pharmacopoeia. – 6th ed. – Strasbourg : European Directorate for the Quality of Medicines, 2008. – Vol. 2. – 3308 p.
153. Examining the impact of excipient material property variation on drug product quality attributes: A quality-by-design study for a roller

- compacted, immediate release tablet / Kushner J. I. V., Langdon B. A., Hiller J. I., Carlson G. T. // *J. Pharm. Sci.* – 2011. – Vol. 100, issue 6. – P. 2222–2239.
154. Expert consensus document on b-adrenergic receptor blockers. The task force on beta-blockers of European Society of Cardiology // *Eur. Heart. J.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1341–1362.
155. Faghihnejad A. Fundamentals of Surface Adhesion, Friction, and Lubrication / Faghihnejad A., Zeng H. // *Polymer Adhesion, Friction, and Lubrication* / ed H. Zheng. – N. J. : Wiley & Sons, Inc. : Hoboken, 2013. – P. 1–57.
156. Felton L. A. Characterization of coating systems / L. A. Felton // *Pharm. Sci. Tech.* – 2007. – 2007. – Vol. 8 (4). – P. 112.
157. Florey K. Analytical Profiles of Drug Substances / K. Florey. – New Delhi : Reed Elsevier India Pvt Ltd, 2005. – 162 p.
158. Frisbee S. Processing factors that influence in vitro performance of film coated drug delivery systems / S. Frisbee, K. A. Mehta, J. W. McGinity // *Drug delivery technology.* – 2002. – Vol. 2, № 1. – P. 35–40.
159. Goldberg R. Liposomes as lubricants: Beyond drug delivery / Goldberg R., Klein J. // *Chem. Phys. Lipids* – 2012. – Vol. 165 (4). – P. 374–378.
160. Good pharmacy practice in Europe / Pharmaceutical Group of the European Union PGEU. – London : Community pharmacists. – 1998. – 37 p.
161. Guidance for Industry (Draft): Stability Testing of Drug Substances and Drug products (FDA). Revision 2. – 22 p.
162. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products : PE 009 - 1 / The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, September 2003. – Geneva, 2003. – 147 p.
163. Guide to Good Practices for Preparation of medicinal products in pharmacies: PE 010-1 / The Pharmaceutical Inspection Convention and



- Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), August 2006. – Geneva, 2006. – 52 p.
164. Guide to Good Practices for the Preparation of medicinal products in healthcare establishments : PE 010-2 / The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), April 2008. – Geneva, 2008. – 46 p.
165. Handbook of Pharmaceutical Excipients / ed. by R. C. Rowe, P. J. Sheskey, S.C. Owen. – London ; Chicago, 2006. – 918 p.
166. High-performance liquid chromatographic determination of pantoprazole and its main impurities in pharmaceuticals / Letica J., Marković S., Zirojević J. [et al.] // AOAC Int. – 2010. – Vol. 93 (4). – P. 1121–1128.
167. Hortin G. L. A new era in protein quantification in clinical laboratories: application of liquid chromatography-tandem mass spectrometry / Hortin G. L. // Clin. Chem. – 2007. – Vol. 53. – P. 543–544.
168. Huynh-Ba K. Handbook of stability testing in pharmaceutical development / K. Huynh-Ba. – N. Y. : Springer, 2009. – 406 p.
169. Individualized guidelines: the potential for increasing quality and reducing costs / Eddy D. M., Adler J., Patterson B. [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2011. – Vol. 154 (9). – P. 627–634.
170. Innovations in tablet coating technology : a review / Neelam D. Kamble, Prafulla S. Chaudhari, Rajesh J. Oswal [et al.] // Int. J. Appl. Biol. and Pharm. Technol. – 2011. – Vol. 2, N 1. – P. 214–218.
171. International Conference of Harmonization, Q2A: Text on validation of analytical procedures // US FDA Federal Register. – 1995. – Vol. 60.
172. Intramolecular O-H O hydrogen bonds assisted by resonance. Correlation between crystallographic data and <sup>1</sup>H NMR chemical shifts / Bertolasi V., Gilli P., Ferretti V., Gilli G. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1997. – Vol. 2. – 945–952.
173. Israelachvili J. N. Intermolecular and Surface Forces / J. N. Israelachvili. – 3rd ed. – Burlington : Elsevier, 2011. – 704 p.

174. Jivraj M. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets / Jivraj M., Martini L. G., Thomson C. M. // *PSTT*. – 2000. – Vol. 3 (2). – P. 58–63.
175. Kibbe A. H. Handbook of Pharmaceutical Excipients / A. H. Kibbe. – 3rd ed. – Washington : DC. – 2000. – 665 p.
176. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems / Dash S., Murthy P. N., Nath L., Chowdhury P. // *Acta Pol. Pharm.* – 2010. – Vol. 67 (3) – P. 217–223.
177. Kupiec T. Analytical Testing of Extemporaneously Compounded Preparations / Kupiec T., Huerta P. L. // *Int. J. Pharm. Compound.* – 2000. – Vol. 4, № 2. – P. 105–107.
178. Kupiec T. C. Stability Versus Potency Testing: The Madness is in the Method / T. C. Kupiec, R. Skinner, L. Lanier // *Int. Jour. Of Pharm. Comp.* – 2008. – Vol. 12, N 1. – P. 50–53.
179. Lochmuller C. H. Ion-Pair Chromatography and Related Techniques / C. H. Lochmuller. – Boca Raton : CRC Press, 2010. – 201 p.
180. Mackey T. K. The global counterfeit drug trade: patient safety and public health risks / Mackey T. K., Liang B. A. // *J. Pharm. Sci.* – 2011. – Vol. 100 (11). – P. 4571–4579.
181. MacMahon S. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias / S. MacMahon, R. Peto, J. Culter // *Lancet*. – 2000. – Vol. 335 (8692). – P. 765–774.
182. Marwaha M. Coprocessing of excipients: a review on excipient development for improved tableting performance / Marwaha M., Sandhu D., Marwaha R. K. // *Int. J. Appl. Pharm.* – 2010. – Vol. 2 (3). – P. 41–47.
183. Metabolic syndrome and salt sensitivity of blood pressure in non-diabetic people in China: a dietary intervention study / Chen J., Gu D., Huang J. [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 5. – P. 829–835.

184. Modeling formulations using gene expression programming-a comparative analysis with artificial neural networks / Colbourn E. A., Roskilly S. J., Rowe R. C., York P. // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2011. – Vol. 44, issue 3. – P. 366–374.
185. Morin G. The effect of lubricants on powder flowability for pharmaceutical application / Morin G., Briens L. // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* – 2013. – Vol. 14 (3). – P. 1158–1168.
186. Novel multifunctional pharmaceutical excipients derived from microcrystalline cellulose-starch microparticulate composites prepared by compatibilized reactive polymer blending / Builders P. F., Agbo M. B., Adelakun T. [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2010. – Vol. 388. – P. 159-167.
187. Øiestad E. L. Drug screening of preserved oral fluid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry / Øiestad E. L., Johansen U., Christophersen A. S. // *Clin. Chem.* – 2007. – Vol. 53. – P. 300–309.
188. Okoye P. To evaluate the effect of various magnesium stearate polymorphs using powder rheology and thermal analysis / Okoye P., Wu S. H., Dave R. H. // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2012. – Vol. 38 (12). – P. 1470–1478.
189. Open Babel: An open chemical toolbox [Электронный ресурс] / O'Boyle N. M., Banck M., James C. A. [et al.] // *J. Cheminform.* – 2011. – Режим доступа : doi: 10.1186/1758-2946-3-33.
190. Packer M. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure / M. Packer // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 31, № 344 (22). – P. 1651–1658.
191. Panda A. Stability studies: an integral part of development process / A. Panda, Sukhadakulkarni, R. Tiwari // *Int. J. Pharm. Res. and Biosci.* – 2013. – Vol. 2 (6). – P. 69–80.
192. Panigrahi D. Mouth dissolving tablets: an overview of preparation techniques, evaluation and patented technologies / Panigrahi D., Baghel S., Mishra B. // *J. Pharm. Res.* – 2004. – Vol. 4 (3). – P. 33–38.

193. Patel R. P. Directly compressible materials via co-processing / Patel R. P., Bhavsar M. // *Int. J. Pharm.Tech. Res.* – 2009. – Vol. 1 (3). – P. 745–753.
194. Patel S. Effect of particle size and compression force on compaction behavior and derived mathematical parameters of compressibility / Patel S., Kaushal A. M., Bansal A. K. // *Pharm. Res.* – 2007. – Vol. 24 (1). – P. 111–124.
195. Pavlic M. Combined use of ESI-QqTOF-MS and ESI-QqTOF–MS/MS with mass-spectral library search for qualitative analysis of drugs / Pavlic M., Libiseller K., Oberacher H. // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2006. – Vol. 386. – P. 69–82.
196. Pharmacopoeia of the People's Republic of China / Pharmacopoeia Commission of the Ministry of Health of the People's Republic of China. – 9th ed. – China Medical Science and Technology Press, 2010. – Vol. 1. – 760 p.
197. Pimenta E. Mechanisms and treatment of resistant hypertension / Pimenta E., Gaddam K. K., Oparil S. // *J. Clin. Hypertens.* – Greenwich, 2008. – Vol. 10 (3). – P. 239–244.
198. Pitfalls and prevention strategies for liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the selected reaction-monitoring mode for drug analysis / Sauvage F.-L, Gaulier J.-M., Lachatre G., Marquet P. // *Clin. Chem.* – 2008. – Vol. 54. – P. 1519–1527.
199. Pool C. F. Contemporary practice of chromatography / Pool C. F., Schuette S. A. – N. Y. ; Amsterdam ; Oxford ; Tokyo, 1984. – 708 p.
200. Porter S. C. Novel drug delivery: Review of current trends with oral solid dosage forms / Porter S. C. // *Am. Pharm. Rev.* – 2009. – Vol. 85. – P. 28–35.
201. Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials. – Geneva : World Health Organization, 2007. – 2nd ed., Vol. 2. – 409 p.

202. Ritschel W. A. Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung / W. A. Ritschel, A. Bauer-Brandl. – 2 Aufl. – Berlin, 2002. – P. 25.
203. Scott B. Oxidative stress, oxidants and antioxidants / B. Scott, O. Auroma // *Exp. Physiol.* – 1999. – Vol. 8, № 6. – P. 291–295.
204. Shaddy R. Carvedilol for Children and Adolescents With Heart Failure / R. Shaddy // *JAMA.* – 2007. – Vol. 298, № 9. – P. 1171–1179.
205. Shlieout G. Powder and mechanical properties of microcrystalline cellulose with different degrees of polymerization / Shlieout G., Arnold K., Müller G. // *AAPS PharmSciTech.* – 2002. – Vol. 3 (2). – P. 45–54.
206. Stability testing of active substances and pharmaceutical products. Working document QAS/06.179 / World Health Organization. – Geneva, 2006. – 33 p.
207. Swedberg, K., Komajda, M., Böhm, M., et al. / SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 875–885.
208. Synthesis and Characterization of Ultraviolet Light-Emitting Organic Acids / Chun-Ai An, Yanchao Guo, Zhenjun Si, Qian Duan // *J. Fluorescence.* – 2014. – Vol. 24, issue 3. – P. 847–854.
209. Terashita K. Meeting PAT requirement by evaluating the mixing and distribution of magnesium stearate lubricant and other components in a tablet Blend using on-line analytical method. Pt 2 / Terashita K. // *Pharm. Technol. Jpn.* – Vol. 28. – P. 1275–1278.
210. The effect of lubrication on roll compaction, ribbon milling, and tableting / Yu S., Adams M., Gururajan B. [et al.] // *Chem. Eng. Sci.* – 2013. – Vol. 86 (4). – P. 9–18.
211. The Japanese Pharmacopoeia [Электронный ресурс] / Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. – 16th ed. – Режим доступа : <http://jpdb.nihs.go.jp/jp16e>.

212. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. [Электронный ресурс] / EC of the European parliament and of the council, November, 2001. – Vol. 1. – Brussels. – Режим доступа : <http://www.ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol1.htm>.
213. The value of antihypertensive drugs: a perspective on medical innovation / Cutler D. M., Long G., Berndt E. R. [et al.] // Health Aff. – Millwood, 2007. – Vol. 26 (1). – P. 97–110.
214. Toward a Generic Approach for Stress Testing of Drug Substances and Drug Products / Klick S., Muijselaar Pim G., Waterval J. [et al.] // Pharmaceutical Technology. – 2005. – № 2. – P. 48–66.
215. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older / Beckett N. S., Peters R., Fletcher A. E. [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – P. 1887–1888.
216. USP Pharmacists' Pharmacopoeia. – 2nd ed. – Rockville : The United State Pharmacopeia, Inc. – 2008. – 1519 p.
217. Varum F. J. O. Oral modified-release formulations in motion: The relationship between gastrointestinal transit and drug absorption / Varum F. J. O., Merchant H. A., Basit A. W. // Int. J. Pharm. – 2010. – Vol. 395 (1-2). – P. 26–36.
218. Wang J. Lubrication in tablet formulations / Wang J., Wen H., Desai D. // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2010. – Vol. 75, issue 1. – P. 1–15.
219. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics / W. White. – N. Jersey : Humana Press, 2001. – 308 p.

## Додаток А

**АТ "ЛЕКХІМ-ХАРКІВ"**

вул. 17-го Партыз'яду, 36  
м. Харків, 61115, Україна

Тел.: (057) 293-70-44 E-mail:  
(057) 717-46-32 [lekhim@velton.kharkov.ua](mailto:lekhim@velton.kharkov.ua)  
Факс: (057) 714-77-91

*№ 5/17 від 16.02.16р.*

**А К Т**

**апробації результатів наукових досліджень Н.В.Парнюк  
та їх впровадження у виробництво на базі АТ «Лекхім-Харків»**

На заводі АТ «Лекхім-Харків» в лабораторних умовах апробовано технологічну схему отримання таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування, яку розроблено на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету та включено до дисертаційної роботи Парнюк Н.В. на тему: «Розробка технології і стандартизації таблеток «Гіпертрил»».

Голова правління  
АТ «Лекхім-Харків»



М.М. Тімченко

## Додаток Б

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор з наукової роботи  
Тернопільського державного  
медичного університету  
ім. І.Я.Горбачевського  
д. біол. н., проф. І.М.Кліщ

«12» січня 2016 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** технологія виготовлення таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування.
2. **Установа-розробник, адреса, ПІБ авторів:** Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Кучеренко Л.І., Парнюк Н.В., Портна О.О.
3. **Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані):** Вибір раціональних допоміжних речовин з метою створення таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування. Л.І.Кучеренко, Н.В.Парнюк, О.О.Портна // Наук.-практ. журн. «Фармацевтичний часопис», №4 – 2015. – С.19-24.
4. **Впроваджено:** кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського.
5. **Термін впровадження:** січень-червень 2016 р.
6. **Ефективність впровадження:** методика, подана до впровадження, використана при формуванні інформаційного забезпечення науково-педагогічного процесу кафедри.
7. **Пропозиції та зауваження:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі медичних ВНЗів України.

Завідувач кафедри управління та  
економіки фармації з технологією ліків  
Тернопільського державного медичного  
університету ім. І.Я.Горбачевського  
д.фарм.н., професор



Т.А.Грошовий



## Додаток В

**Дисперсійний аналіз експериментальних даних з визначення  
порошкових мас і таблеток «Гіпертрил»**

Джерело дисперсії	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середні квадрати	$F_{експ.}$	$F_{0,05}$	Гіпотеза $H_0$
$y_1$ – вільна насипна маса						
Фактор $A$	4	0,011228	0,002807	34,231	2,75	$\alpha_i \neq 0$
Фактор $B$	4	0,001948	0,000487	5,93	2,75	$\beta_j \neq 0$
Фактор $C$	4	0,010008	0,002502	30,51	2,75	$\gamma_k \neq 0$
Фактор $D$	4	0,011348	0,002837	34,59	2,75	$\delta_l \neq 0$
Фактор $E$	4	0,003928	0,000982	11,97	2,75	$\rho_r \neq 0$
Фактор $F$	4	0,004268	0,001067	13,01	2,75	$n_k \neq 0$
Залишок	25					
Загальна сума	49	0,044778				
$y_2$ – насипна маса після усадки						
Фактор $A$	4	0,023248	0,005812	44,03	2,75	$\alpha_i \neq 0$
Фактор $B$	4	0,011108	0,002777	21,03	2,75	$\beta_j \neq 0$
Фактор $C$	4	0,016448	0,004112	31,15	2,75	$\gamma_k \neq 0$
Фактор $D$	4	0,020848	0,005212	39,48	2,75	$\delta_l \neq 0$
Фактор $E$	4	0,014828	0,003707	28,08	2,75	$\rho_r \neq 0$
Фактор $F$	4	0,010468	0,002617	19,82	2,75	$n_k \neq 0$
Залишок	25	0,0033	0,000132			
Загальна сума	49	0,100248				
$y_3$ – плинність, сек/100 г						

Продовж. дод. В

Фактор <i>A</i>	4	4025,835	1006,45	53,04	2,75	$\alpha_i \neq 0$
Фактор <i>B</i>	4	5442,963	1360,74	71,72	2,75	$\beta_j \neq 0$
Фактор <i>C</i>	4	1514,895	378,723	19,96	2,75	$\gamma_k \neq 0$
Фактор <i>D</i>	4	12808,13	3202,03	168,77	2,75	$\delta_l \neq 0$
Фактор <i>E</i>	4	5854,951	1463,73	77,15	2,75	$\rho_r \neq 0$
Фактор <i>F</i>	4	666,3108	166,577	8,78	2,75	$n_k \neq 0$
Залишок	25	474,305	18,972			
Загальна сума	49	30787,39				
у <sub>4</sub> – кут укоосу						
Фактор <i>A</i>	4	122,68	30,67	6,87	2,75	$\alpha_i \neq 0$
Фактор <i>B</i>	4	114,68	28,67	6,42	2,75	$\beta_j \neq 0$
Фактор <i>C</i>	4	129,08	32,27	7,23	2,75	$\gamma_k \neq 0$
Фактор <i>D</i>	4	428,48	107,12	24,01	2,75	$\delta_l \neq 0$
Фактор <i>E</i>	4	128,68	32,17	7,21	2,75	$\rho_r \neq 0$
Фактор <i>F</i>	4	71,88	17,97	4,02	2,75	$n_k \neq 0$
Залишок	25	111,5	4,46			
Загальна сума	49	1106,98				
у <sub>5</sub> – процес пресування						
Фактор <i>A</i>	4	23,4	5,85	15,39	2,75	$\alpha_i \neq 0$
Фактор <i>B</i>	4	1,6	0,4	1,052	2,75	$\beta_j \neq 0$
Фактор <i>C</i>	4	3	0,75	1,97	2,75	$\gamma_k \neq 0$
Фактор <i>D</i>	4	3,4	0,85	2,23	2,75	$\delta_l \neq 0$
Фактор <i>E</i>	4	3	0,75	1,97	2,75	$\rho_r \neq 0$
Фактор <i>F</i>	4	2,6	0,65	1,71	2,75	$n_k \neq 0$
Залишок	25	9,5	0,38			
Загальна сума	49	46,5				

Продовж. дод. В

у <sub>6</sub> – однорідність маси						
Фактор <i>A</i>	4	0,011228	0,002807	34,231	2,75	$\alpha_i \neq 0$
Фактор <i>B</i>	4	0,001948	0,000487	5,93	2,75	$\beta_j \neq 0$
Фактор <i>C</i>	4	0,010008	0,002502	30,51	2,75	$\gamma_k \neq 0$
Фактор <i>D</i>	4	0,011348	0,002837	34,59	2,75	$\delta_t \neq 0$
Фактор <i>E</i>	4	0,003928	0,000982	11,97	2,75	$\rho_r \neq 0$
Фактор <i>F</i>	4	0,004268	0,001067	13,01	2,75	$n_k \neq 0$
Залишок	25					
Загальна сума	49	0,044778				
у <sub>7</sub> – стійкість до роздавлювання						
Фактор <i>A</i>	4	6637,424	659,356	1872,0	2,75	$\alpha_i \neq 0$
Фактор <i>B</i>	4	889,2107	222,3027	250,79	2,75	$\beta_j \neq 0$
Фактор <i>C</i>	4	503,5689	125,8922	142,02	2,75	$\gamma_k \neq 0$
Фактор <i>D</i>	4	1814,977	453,7442	511,89	2,75	$\delta_t \neq 0$
Фактор <i>E</i>	4	2483,581	620,8952	700,46	2,75	$\rho_r \neq 0$
Фактор <i>F</i>	4	1104,559	276,1398	311,52	2,75	$n_k \neq 0$
Залишок	25	22,16	0,8864			
Загальна сума	49	13455,48				
у <sub>8</sub> – стираність						
Фактор <i>A</i>	4	25,05993	6,264983	3193,1	2,75	$\alpha_i \neq 0$
Фактор <i>B</i>	4	2,568892	0,642223	327,33	2,75	$\beta_j \neq 0$
Фактор <i>C</i>	4	3,225892	0,806473	411,04	2,75	$\gamma_k \neq 0$
Фактор <i>D</i>	4	3,586172	0,896543	456,95	2,75	$\delta_t \neq 0$
Фактор <i>E</i>	4	1,401092	0,350273	178,52	2,75	$\rho_r \neq 0$
Фактор <i>F</i>	4	2,662452	0,665613	339,25	2,75	$n_k \neq 0$
Залишок	25	0,04905	0,001962			
Загальна сума	49	38,55348				

Продовж. дод. В

у <sub>9</sub> – розпадання						
Фактор <i>A</i>	4	54,2652	13,5663	53,45	2,75	$\alpha_i \neq 0$
Фактор <i>B</i>	4	64,0732	16,0183	63,11	2,75	$\beta_j \neq 0$
Фактор <i>C</i>	4	272,5952	68,1488	268,51	2,75	$\gamma_k \neq 0$
Фактор <i>D</i>	4	62,8672	15,7168	61,92	2,75	$\delta_l \neq 0$
Фактор <i>E</i>	4	59,0932	14,7733	58,20	2,75	$\rho_r \neq 0$
Фактор <i>F</i>	4	102,4892	25,6223	100,95	2,75	$n_k \neq 0$
Залишок	25	6,345	0,2538			
Загальна сума	49	621,7282				

Додаток Г  
Визначення однорідності маси для таблеток «Гіпертрил»

	№1	Відхилення %	№2	Відхилення %	№3	Відхилення %	№4	Відхилення %	№5	Відхилення %	№6	Відхилення %
1	0,2031	2,82	0,2010	3,6	0,2089	1,02	0,2097	2,54	0,2056	1,77	0,2123	0,86
2	0,2023	3,21	0,2032	2,54	0,2078	0,48	0,2043	0,1	0,2087	0,29	0,2115	0,48
3	0,2005	4,07	0,2015	3,36	0,2115	2,27	0,2112	3,28	0,2107	0,67	0,2112	0,33
4	0,2032	2,78	0,2048	1,77	0,2065	0,15	0,2078	1,61	0,2115	1,05	0,2056	2,33
5	0,2091	0,05	0,2105	0,96	0,2034	1,64	0,2014	1,52	0,2034	2,82	0,2104	0,05
6	0,2123	1,58	0,2069	0,77	0,2065	0,15	0,2056	0,54	0,2113	0,96	0,2098	0,33
7	0,2120	1,44	0,2083	0,1	0,2059	0,44	0,2013	1,56	0,2125	1,53	0,2045	2,85
8	0,2121	1,48	0,2108	1,1	0,2116	2,32	0,2045	0	0,2118	1,19	0,2126	1,0
9	0,2086	0,19	0,2110	1,2	0,2123	2,66	0,2067	1,08	0,2132	1,86	0,2142	1,76
10	0,2079	0,53	0,2121	1,73	0,2086	0,87	0,2025	0,98	0,2121	1,34	0,2130	1,19
11	0,2057	1,58	0,2054	1,49	0,2034	1,64	0,2079	1,66	0,2032	2,91	0,2108	0,14
12	0,2113	1,1	0,2078	0,34	0,2124	2,71	0,2023	1,08	0,2109	0,76	0,2046	2,8
13	0,2124	1,63	0,2119	1,63	0,2046	1,06	0,2129	4,11	0,2102	0,43	0,2122	0,81
14	0,2092	0,1	0,2023	2,97	0,2097	1,4	0,2045	0	0,2123	1,43	0,2119	0,67
15	0,2085	0,24	0,2085	0	0,2078	0,48	0,2023	1,08	0,2052	1,96	0,2125	0,95
16	0,2116	1,24	0,2112	1,29	0,2034	1,64	0,2014	1,52	0,2119	1,24	0,2120	0,71
17	0,2122	1,53	0,2092	0,34	0,2016	2,51	0,2030	0,73	0,2109	0,76	0,2115	0,48
18	0,2114	1,15	0,2112	1,29	0,2011	2,76	0,2013	1,56	0,2115	1,05	0,2109	0,19
19	0,2113	1,1	0,2117	1,53	0,2034	1,64	0,2045	0	0,2019	3,54	0,2123	0,86
20	0,2098	0,38	0,2124	1,87	0,2069	0,05	0,2012	1,61	0,2042	2,44	0,2084	1,0
Маса середня	0,2090		0,2085		0,2068		0,2045		0,2093		0,2105	

## Додаток Д

## Результати дослідження таблеток «Гіпертрил» в процесі зберігання

№ зразка	Дата аналізу	Опис	Ідентифікація	Супровідні домішки	Мікробіологічна чистота				Кількісне визначення	Термін придатності		
					6	7	8	9				
		Вимоги проекту МКЯ	Таблетки білого кольору	Відповідність УФ спектру випробуваного розчину і розчину порівняння	4-аміно-1,2,4-триазол не більше 0,5%	В субстанції допускається загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше $10^3$ КУО/г	Загальне число дріжджових та плісневих грибів (ГУМС) не більше $10^2$ КУО/г	Відсутність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1г	Відсутність <i>Staphylococcus aureus</i> в 1г	Гіпертрилу від 0,0185 г до 0,0215 г	2 роки	Висновок
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1	04.11.13	Таблетки білого кольору	Відповідає	Відповідає			Відсут.	Відсут.	0,02018	"	Придатний	
	03.02.14	Теж	Теж	Теж			"	"	0,02019	3 міс.	Теж	

Продовж. дод. Д

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	06.05.14	"	"	"			"	"	0,02017	6 міс.	"
	04.08.14	"	"	"			"	"	0,02021	9 міс.	"
	03.11.14	"	"	"			"	"	0,02020	1 рік	"
	06.05.15	"	"	"			"	"	0,02019	1 р. 6 міс.	"
	02.11.15	"	"	"	110	30	"	"	0,02018	2 роки	"
	02.02.16	"	"	"	100	20	"	"	0,02019	2 р. 3 міс.	"
2	05.11.13	"	Відповідає	Відповідає			Відсут.	Відсут.	0,02007	"	Придатний
	04.02.14	"	Теж	Теж			Теж	Теж	0,02009	3 міс.	Теж
	05.05.14	"	"	"			"	"	0,02006	6 міс.	"
	05.08.14	"	"	"			"	"	0,02007	9 міс.	"
	04.11.14	"	"	"			"	"	0,02005	1 рік	"
	05.05.15	"	"	"			"	"	0,02006	1 р. 6 міс.	"
	03.11.15	"	"	"	100	20	"	"	0,02008	2 роки	"
	02.02.16	"	"	"	110	30	"	"	0,02007	2 р. 3 міс.	"
3	06.11.13	"	Відповідає	Відповідає			Відсут.	Відсут.	0,02011	"	Придатний
	05.02.14	"	Теж	Теж			Теж	Теж	0,02013	3 міс.	Теж
	06.05.14	"	"	"			"	"	0,02013	6 міс.	"
	06.08.14	"	"	"			"	"	0,02010	9 міс.	"

*Продовж. дод. Д*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	05.11.14	"	"	"			"	"	0,02012	1 рік	"
	06.05.15	"	"	"			"	"	0,02010	1 р. 6 міс.	"
	04.11.15	"	"	"	100	20	"	"	0,02009	2 роки	"
	03.02.16	"	"	"	110	30	"	"	0,02011	2 р. 3 міс.	"



## Додаток Е



**Державне підприємство «Завод хімічних реактивів»**  
 Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» Національної академії наук України»  
**Государственное предприятие «Завод химических реактивов»**  
 Научно-технологического комплекса «Институт монокристаллов» Национальной академии наук Украины»  
**State Plant for Chemical Reagents**  
 Scientific and Technological Corporation «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine»

Поштова адреса: пр. Леніна, 25, м. Харків, Україна, 61166  
 Тел. (+380 57) 341-05-01; факс. 719-46-07  
 E-mail: info@zhr.kharkov.ua; http://www.zhr.kharkov.ua

Реквізити: код ЄДРПОУ 00205096. Р/р № 2600782022540 I  
 у відділенні № 20 ПАТ «Банк Грант», м. Харків  
 МФО 351607. Свідоцтво № 28328601. ПІН 002050920304

Відділ збуту: (+380 57) 702-62-49, 341-05-52; факс. 759-11-38; e-mail: sbyt@zhr.kharkov.ua  
 Відділ постачання: (+380 57) 341-05-67, 341-05-69; e-mail: snab@zhr.kharkov.ua

№ 01/148 від «03» 02 2016 р.

## А К Т

апробації результатів наукових досліджень Н.В.Парнюк на базі ДП  
 "Завод хімічних реактивів" НТК "Інститут монокристалів" НАН  
 України та впровадження у систему якості

На заводі ДП "Завод хімічних реактивів" в лабораторних умовах апробовано методику кількісного визначення субстанції гіпертрилу спектрофотометричним методом, яку розроблено на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету та включено до дисертаційної роботи Парнюк Н.В. на тему: «Розробка технології і стандартизації таблеток «Гіпертрил»».

Директор ДП "Завод хімічних реактивів"  
 НТК "Інститут монокристалів"  
 НАН України



Т.Ю.Вінниченко

## Додаток Ж



Затверджую

Перший проректор Національної  
медичної академії післядипломної  
освіти імені П. Л. Шупика  
член-кор. НАМН України  
професор Ю. П. Вдовиченко

« 10 » « червень » 2016 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методика кількісного визначення гіпертрилу в таблетковій масі спектрофотометричним методом
2. **Установа, автор:** Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Л.І.Кучеренко, Н.П. Парнюк, З.Б.Моряк
3. **Джерела інформації:** Щодо по стадійного контролю виробництва таблеток «Гіпертирил», Л.І.Кучеренко, Н.П. Парнюк, З.Б.Моряк // Наук. - практич. журн. «Фармацевтичний часопис», №2-2015.-с.60-63.
4. **Ким впроваджено:** кафедра контролю якості і стандартизації лікарських засобів Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112.
5. **Термін впровадження:** цикл Інтернатури з фаху «Загальна фармація» 1.11.2015р. - 29.02.2016р., цикл стажування з фаху «Загальна фармація» 20.01-18.02.2016 р.
6. **Ефективність впровадження:** подана до впровадження методика, використана при формуванні інформаційного забезпечення науково-педагогічного процесу кафедри.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження  
завідувач кафедри контролю якості і  
стандартизації лікарських засобів,  
професор

Н.О. Ветютнева

## Додаток 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
 Національного фармацевтичного  
 університету



Т.В. Моряк  
 14 січня 2016 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методика кількісного визначення гіпертрилу в таблетковій масі спектрофотометричним методом.
2. **Установа-розробник, ПІБ авторів:** Запорізький державний медичний університет, кафедра фармацевтичної хімії, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Кучеренко Л.І., Парнюк Н.В., Моряк З.Б.
3. **Джерело інформації:** Розробка методики кількісного визначення для постадійного контролю виробництва таблеток «Гіпертрил», Л.І.Кучеренко, Н.В.Парнюк, З.Б.Моряк // Наук.-практ. журн. «Фармацевтичний часопис», №2 – 2015. – С.60-63
4. **Ким впроваджено:** кафедра фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету
5. **Термін впровадження:** вересень 2015 р. – червень 2016 р.
6. **Ефективність впровадження:** методика, подана до впровадження, використана при формуванні інформаційного забезпечення науково-педагогічного процесу кафедри.
7. **Пропозиції та зауваження:** немає

Протокол засідання кафедри фармацевтичної хімії  
 № 8 від «14» січня 2016р.

Завідувач кафедри фармацевтичної хімії  
 д.фарм.н., професор

В.А.Георгіянц

## Додаток И

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Перший проректор Одеського

національного медичного

університету,

пл. Кор. НАМН України,

проф.  В.Й. Кресюн«» 2016 р.**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методика кількісного визначення гіпертрилу в таблетках спектрофотометричним методом.
2. **Установа-розробник, адреса, ПІБ авторів:** Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Парнюк Н.В., Кучеренко Л.І., Моряк З.Б.
3. **Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані):** Щодо стандартизації таблеток антигіпертензивної дії. Н.В.Парнюк, Л.І.Кучеренко, З.Б.Моряк // Наук.-практ. журн. «Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики», № 3 – 2015. – С. 25-29
4. **Впроваджено:** кафедра фармацевтичної хімії Одеського національного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** січень-червень 2016 р.
6. **Ефективність впровадження:** методика, подана до впровадження, використана при формуванні інформаційного забезпечення науково-педагогічного процесу кафедри.
7. **Пропозиції та зауваження:** немає

Завідувач кафедри фармацевтичної хімії  
Одеського національного медичного університету  
д.хім.н., професор



В.О. Гельмбольдт



## Додаток К

**АТ "ЛЕКХІМ-ХАРКІВ"**

вул. 17-го Партг'яду, 36  
м. Харків, 61115, Україна

Тел.: (057) 293-70-44 E-mail:  
(057) 717-46-32 [lekhim@velton.kharkov.ua](mailto:lekhim@velton.kharkov.ua)  
Факс: (057) 714-77-91

*№ 5/18 від 25.02.16*

**А К Т**

**апробації результатів наукових досліджень Н.В.Парнюк  
та їх впровадження у виробництво на базі АТ «Лекхім-Харків»**

На заводі АТ «Лекхім-Харків» в лабораторних умовах апробовано методику кількісного визначення гіпертрилу в таблетковій масі та в таблетках спектрофотометричним методом, яку розроблено на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету та включено до дисертаційної роботи Парнюк Н.В. на тему: «Розробка технології і стандартизації таблеток «Гіпертрил»».

Голова правління

АТ «Лекхім-Харків»



М.М. Тімченко

АТ "ЛЕКХІМ"  
вул. Ш. Руставелі, 23  
м. Київ, 01033, Україна  
Тел.: (+38 044) 240 6312  
Факс: (+38 044) 240 6307

АТ "ЛЕКХІМ-ХАРКІВ"  
вул. 17-го Партг'яду, 36  
м. Харків, 61115, Україна  
Тел.: (+38 057) 293-70-44  
Факс: (+38 057) 714-77-91

АТ "ТЕХНОЛОГ"  
вул. Мануйлівського, 8  
м. Умань, Черкаська обл., 20300, Україна  
Тел.: (+38 047 44) 4-03-02  
Факс: (+38 047 44) 3-33-32

[www.lekhim.ua](http://www.lekhim.ua)

## Додаток Л

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор з наукової роботи  
Тернопільського державного  
медичного університету ім.

І.Я.Горбачевського

д.біол.н., проф. І.М.Кліщ

«12» січня 2016 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методика кількісного визначення гіпертрилу в таблетках спектрофотометричним методом.
2. **Установа-розробник, адреса, ПІБ авторів:** Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Парнюк Н.В., Кучеренко Л.І., Моряк З.Б.
3. **Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані):** Щодо стандартизації таблеток антигіпертензивної дії. Н.В.Парнюк, Л.І.Кучеренко, З.Б.Моряк // Наук.-практ. журн. «Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики», №3 – 2015. – С.25-29
4. **Впроваджено:** кафедра фармації навчально-наукового інституту післядипломної освіти Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського.
5. **Термін впровадження:** січень-червень 2016 р.
6. **Ефективність впровадження:** методика, подана до впровадження, використана при формуванні інформаційного забезпечення науково-педагогічного процесу кафедри.
7. **Пропозиції та зауваження:** немає

Завідувач кафедри фармації  
навчально-наукового інституту  
післядипломної освіти  
Тернопільського державного медичного  
університету ім. І.Я.Горбачевського  
д.біол.н., професор

Л.С.Фіра

## Додаток М

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
Ректор Запорізького державного  
медичного університету  
професор Колесник Ю.М.



« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

Заявник, країна: **Запорізький державний медичний університет,  
Україна**

Виробник, країна: **Запорізький державний медичний університет,  
Україна**

**ПРОЕКТ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ  
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

**ГІПЕРТРИЛ**

**HYPERTRIL**

таблетки по 20 мг, по 10 таблеток у блістері

## Продовж. дод. М

Вміст  $C_{10}H_{13}BrN_4$  (гіпертрилу) в одній таблетці має бути від 0,0185 г до 0,0215 г, рахуючи на середню масу таблетки.

### УПАКОВКА

По 10 таблеток у блістері, 3 або 6 блістерів разом із листком-вкладишем поміщають у пачку із картону для лікарських засобів.

Пачки поміщають у групову тару.

### МАРКУВАННЯ

Згідно оригінал-макету упаковки.

### ЗБЕРІГАННЯ

У сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25°C.

### ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Викладач-стажист  
кафедри фармацевтичної хімії, ЗДМУ



Парнюк Н. В.



## Додаток Н

