

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

РЕДЬКІНА ЄВГЕНІЯ АНАТОЛІЇВНА



УДК 615.454.2'273:[615.032:611.35].011/.014-047.37

РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ І ДОСЛІДЖЕННЯ РЕКТАЛЬНИХ
СУПОЗИТОРІЇВ АНТИАГРЕГАНТНОЇ ДІЇ З КЛОПІДОГРЕЛЕМ

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Запоріжжя – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник доктор фармацевтичних наук, професор **Гладишев Віталій Валентинович**, Запорізький державний медичний університет, завідувач кафедри технології ліків.

Офіційні опоненти

доктор фармацевтичних наук, **професор Гладух Євген Володимирович**, професор кафедри технології фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету;

доктор фармацевтичних наук, професор **Давтян Лена Левонівна**, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації.

Захист відбудеться «17» квітня 2020 р. о 10-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.03 при Запорізькому державному медичному університеті (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «16» березня 2020 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



С. О. Васюк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Атеросклероз – найбільш поширене хронічне захворювання артерій еластичного (аорта, її гілки) і м'язово-еластичного (артерії серця, головного мозку та ін.) типу, з формуванням поодиноких і множинних вогнищ ліпідних, головним чином холестеринових відкладень – атероматозних бляшок у внутрішній оболонці артерій. Клінічним проявом атеросклерозу є атеротромбоз, що лежить в основі переважної більшості гострих уражень коронарних (нестабільна стенокардія, гострий інфаркт міокарду), мозкових (транзиторні ішемічні атаки, гострий ішемічний інсульт) і периферичних артерій (гостра ішемія кінцівок). Усі види атеротромбозу широко поширені і нині займають провідне місце в структурі загальної смертності у більшості розвинених країн.

Існуючий тісний взаємозв'язок атерогенезу і тромбоутворення патогенетично виправдовує призначення атеротромботичних препаратів як з лікувальною метою, так і для первинної і вторинної профілактики. У зв'язку з цим нині доказова медицина вважає антитромбоцитарні препарати ключовою ланкою стратегії профілактики ризику розвитку гострих судинних подій різного генезу.

Упродовж останніх років провідне місце серед препаратів з механізмом тромбоцитарної агрегації займає клопідогрель. Він відноситься до фармакологічної групи антагоністів аденозинових рецепторів, що пригнічують активацію тромбоцитів шляхом селективного зв'язування АДФ із специфічними рецепторами. Окрім цього клопідогрель має потужний полівалентний антиагрегантний ефект на тромбоцити. Також застосування клопідогрелю приводить до достовірного зниження рівня тригліцеридів і оптимізації інших показників ліпідограми.

На вітчизняному фармацевтичному ринку клопідогрель представлений у формі таблеток, покритих оболонкою, що містять 75 мг діючої речовини вітчизняного або імпорного походження. У вітчизняній медичній практиці використовують також таблетки, що містять 300 мг клопідогрелю («Плавікс», Франція).

Відомо, що при пероральному введенні численні препарати інактивуються ферментами кишкового тракту навіть при використанні ліпосом, що захищають субстанцію. Досягнення клінічного ефекту після перорального прийому клопідогрелю спостерігається до 3-ої години після прийому. При цьому в ряді клінічних ситуацій необхідно отримати виражений антитромботичний ефект в максимально короткі терміни. Зокрема, при гострому коронарному синдромі вже є атеросклеротична бляшка з пошкодженою поверхнею, у зв'язку з чим ризик несприятливих подій збільшується у декілька разів. Також під час проведення процедур черезшкірних коронарних втручань (транслюмінальна балонна дилатація, стентування, ексимерна лазерна ангіопластика) неминуче ушкоджується ендотелій артерій. Природною реакцією на ушкодження ендотелію з боку системи гемостазу являється активація тромбоцитів. Наслідок цієї активації – тромбоз коронарної артерії в місці втручання. Тому швидка і ефективна блокада

агрегації тромбоцитів – основа терапії хворих з гострим коронарним синдромом і пацієнтів, що піддалися черезшкірним коронарним втручанням.

При ректальному введенні велика частина лікарського засобу абсорбується і через нижні гемороїдальні вени поступає в системний кровоток, минуючи печінку, що значно прискорює настання вторинної фармакологічної реакції і дозволяє пролонгувати її в часі. При цьому більша частина лікарської речовини абсорбується й через нижні гемороїдальні вени надходить у системний кровоток, минаючи печінку, тобто лише незначна її порція піддається пресистемному метаболізму. Але головною перевагою при цьому способі призначення препаратів є те, що лікарські засоби не піддаються впливу ферментів кишкового тракту. Перевагою ректального шляху введення є і те, що ректально можна призначати лікарські засоби із подразнювальною дією, пероральне використання яких у хворого не можливе (особливо на тлі супутньої патології кишечника, виразки шлунку або дванадцятипалої кишки). Ректально зручно призначати ліки дітям, людям похилого віку, хворим після перенесених операцій на органах шлунково-кишкового тракту, пацієнтам у несвідомому стані, при блюванні, непрохідності кишечника.

У зв'язку з цим перспективним видається створення аплікаційної ректальної лікарської форми клопідогрелю – супозиторіїв, що дозволяють прискорити настання фармакологічної дії препарату, збільшити ступінь його біологічної доступності, розширити можливості його застосування і запропонувати вітчизняній кардіології і неврології ефективний інноваційний антиагрегантний фармакотерапевтичний засіб.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження фармакотерапевтичних систем трансмукозної доставки лікарських речовин» (№ держреєстрації 0112U005635).

Автором особисто проведені дослідження зі створення супозиторіїв ректальних з клопідогрелем для антиагрегантної терапії у пацієнтів з високим цереброваскулярним ризиком.

Мета і завдання дослідження. Метою досліджень є розробка науково обгрунтованого складу і технології виготовлення м'якого фармакотерапевтичного засобу антиагрегантної дії з клопідогрелем – супозиторіїв ректальних, що мають високу ефективність і стабільність на основі дослідження їх фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, мікробіологічних і фармакотехнологічних властивостей.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

- проаналізувати та узагальнити літературні дані відносно сучасного стану антитромбоцитарної фармакотерапії в кардіології і неврології;
- провести маркетинговий аналіз товарної та цінової політики вітчизняного ринку антиагрегантних лікарських засобів;

- науково обґрунтувати вибір фармацевтичних чинників: виду основи, поверхнево-активних речовин, технологічних прийомів для м'якої ректальної лікарської форми з клопідогрелем – супозиторіїв;
- вивчити структурно-механічні властивості м'якої ректальної лікарської форми з клопідогрелем – супозиторіїв;
- розробити і обґрунтувати технологію виготовлення розробленої м'якої ректальної лікарської форми з клопідогрелем – супозиторіїв;
- вивчити стабільність розроблених супозиторіїв ректальних з клопідогрелем;
- вивчити специфічну активність та нешкідливість супозиторіїв для ректального застосування з клопідогрелем;
- розробити нормативну документацію на екстемпоральне виготовлення ректальної м'якої лікарської форми клопідогрелю – супозиторіїв.

Об'єкт дослідження: розробка оптимального складу і раціональної технології ректальних супозиторіїв з клопідогрелем; вивчення специфічної активності та нешкідливості розробленої лікарської форми.

Предмет дослідження: клопідогрель, допоміжні речовини (супозиторні носії, поверхнево-активні речовини, пластифікатори та інше), м'які лікарські форми.

Методи дослідження. Зовнішній вигляд та однорідність ректальних супозиторіїв з клопідогрелем встановлювали органолептично; стійкість супозиторних систем встановлювали шляхом визначення часу розпаду лікарської форми, термогравіметричних та пружно-в'язко-пластичних властивостей; вивчення інтенсивності вивільнення клопідогрелю з супозиторних основ-носіїв проводили методом рівноважного діалізу за Кривчинським з наступним кількісним визначенням АФІ методом прямої спектрофотометрії; контроль мікробної контамінації лікарської форми проводили, розраховуючи кількість мікроорганізмів (бактерій і грибів) в 1 г препарату; біологічну активність встановлювали: гостру токсичність – методом Прозоровського В. Б., вивчення можливої наявності місцево подразнювальної дії – методом нашкірних аплікацій, антиагрегаційну активність супозиторіїв з клопідогрелем досліджували оцінкою їх впливу на динаміку зміни індукованої аденозиндіфосфатом агрегації тромбоцитів на біохімічній моделі патології.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі комплексних технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень вперше науково обґрунтовано і експериментально підтверджено склад та технологію виготовлення високоефективної і стабільної ректальної м'якої лікарської форми клопідогрелю – супозиторіїв для кардіологічної та неврологічної практики.

Вперше всебічно вивчені фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні та біофармацевтичні властивості розроблених супозиторіїв ректальних з клопідогрелем.

На підставі фармакологічних досліджень експериментально встановлена специфічна активність і доведена біологічна нешкідливість розробленої м'якої лікарської форми клопідогрелю для ректального введення.

Вивчені умови зберігання, температурний режим, стабільність і терміни придатності розробленої композиції.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено склад і технологію нової м'якої аплікаційної лікарської форми клопідогрелю – супозиторіїв ректальних на гідрофільній основі для запобігання атеротромботичних ускладнень у пацієнтів з гострим коронарним синдромом: без підйому сегменту ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарду без зубця Q), профілактиці тромбозу гемороїдальних вен, а також проявів атеротромбозу у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, ішемічний інсульт або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок).

Розроблено та видано Укрмедпатентінформ МОЗ України інформаційний лист № 355–2018 (вип. 27 з проблеми «Фармація»), присвячений виготовленню супозиторіїв з діючою речовиною клопідогрель в умовах аптеки.

Матеріали інформаційного листа впроваджені в практику Черкаського обласного комунального підприємства «Фармація» (акт впровадження від 28 листопада 2019 р.), Миколаївського ПКВО «Фармація» (акт впровадження від 07 листопада 2019 р.), Київського комунального підприємства «Фармація» (акт впровадження від 13 листопада 2019 р.), ПрАТ «Ліки Кіровоградщини» (акт впровадження від 26 листопада 2019 р.).

Окремі фрагменти роботи впроваджені в науково-педагогічний процес кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 28 червня 2019 р.), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 27 вересня 2019 р.), кафедри організації і економіки фармації і технології ліків ДВНЗ «Івано-франківський національний медичний університет» (акт впровадження від 25 жовтня 2019 р.), кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (акт впровадження від 21 червня 2019 р.).

Особистий внесок здобувача. Особисто автором проведено аналіз даних літератури щодо сучасного стану антитромбоцитарної фармакотерапії атеротромбозу та маркетингові дослідження ринку антиагрегантів. Науково обґрунтовано склад та технологію аплікаційної м'якої лікарської форми клопідогрелю – супозиторіїв ректальних. Проведено експериментальні дослідження фізико-хімічних, технологічних, реологічних, біофармацевтичних властивостей розробленого фармакотерапевтичного засобу клопідогрелю для ректального застосування. За участю автора досліджено нешкідливість та специфічну активність, проведено мікробіологічне вивчення. Результати досліджень статистично оброблені, систематизовані та проаналізовані дисертантом особисто. Дисертантом розроблено технологію екстемпорального

виготовлення та промислового виробництва супозиторіїв ректальних з клопідогрелем.

Співавторами опублікованих робіт є науковий керівник Гладишев В. В. та науковці Ткаченко Н. О., Пухальська І. О., Бурлака Б. С., Кечин І. Л., Цурпал А. І.

Постановка мети, завдань, узагальнення результатів, формулювання висновків здійснено за участю наукового керівника.

Апробація результатів дисертації. Основні результати досліджень за темою дисертаційної роботи повідомлені на XXI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2017), I Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів» (Харків, 2017 р.), III Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2017 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)» (Запоріжжя, 2018), Міжнародній науково-практичній конференції з клінічної косметології «Сучасні методи корекції вугрової хвороби та інших проблем шкіри у практиці косметолога» (Харків, 2018 р.), VII Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2018 р.).

Апробацію роботи проведено на міжкафедральному семінарі професорсько-викладацького складу кафедр фармацевтичного профілю Запорізького державного медичного університету 06 грудня 2019 р.

Публікації. Основний зміст роботи опубліковано в 13 наукових роботах, серед яких – 6 статей у наукових фахових виданнях, включених до наукометричних баз, (серед яких 1 стаття у віданні іноземної держави), 6 тез доповідей та 1 інформаційний лист МОЗ України.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 175 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 108 сторінок) і складається зі вступу, огляду літератури, опису об'єктів і методів досліджень, трьох розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел та 5 додатків. Робота ілюстрована 35 таблицями і 14 рисунками. Список літератури включає 159 джерел, з яких 43 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Сучасні досягнення в області антитромбоцитарної фармакотерапії в кардіології і неврології (огляд літератури)

Проаналізовано та узагальнено відомості сучасних джерел літератури у сфері фармакотерапії атеротромботичній патології. Виявлені путі її оптимізації та доведено, що клопідогрель є одним із найбільш ефективних і клінічно цінних антиагрегантних засобів. Використання трансмукозного шляху уведення клопідогрелю, зокрема ректального, у відповідних м'яких аплікаційних формах

дозволяє усунути негативні явища, що виникають при системному застосуванні даного активного фармацевтичного інгредієнту. Проведений аналіз літератури дозволяє прогнозувати актуальність і перспективність розробки ректальних м'яких фармакотерапевтичних засобів клопідогрелю для кардіологічної та неврологічної практики.

Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об'єкти та методи досліджень

Викладено загальну методологію проведення досліджень, надано характеристику діючих і допоміжних речовин, які були використані при проведенні комплексних досліджень з розробки складу і технологій виготовлення м'якої лікарської форми для ректального застосування з клопідогрелем.

Запропоновано раціональний алгоритм досліджень, що дозволяє на основі системного підходу отримати високоефективні, безпечні і стабільні фармакотерапевтичні засоби для лікування і профілактики атеротромботичних ускладнень в кардіології і неврології з високими споживчими властивостями і прогнозувати перспективність їх впровадження в практику вітчизняної фармації і медицини.

Обґрунтовано вибір методик, використаних для проведення біофармацевтичних, фармако-технологічних, фізико-хімічних, реологічних і біологічних методів досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінити якість ректальних супозиторіїв з клопідогрелем на підставі отриманих і статистично оброблених результатів.

Маркетингові дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку антиагрегантних лікарських засобів

Відповідно до класифікації системи АТС, препарати, що відносяться до антиагрегантів, становлять одну із груп засобів, які впливають на систему крові та гемопоєз – антитромботичні засоби (група В01). За даними ДП «Державний експертний центр МОЗ України» станом на 01.02.2016 р. на території України зареєстровано 87 найменувань номенклатурних позицій і згідно з міжнародною класифікацією АТС мають код В01АС «Антиагреганти».

Під час структурного внутрішньогрупового аналізу встановлено, що асортимент сформований 11 підгрупами антиагрегантів. Серед них провідну позицію займає підгрупа В01А С04 «Клопідогрель», на яку припадає 44,8% за кількістю препаратів. Друге місце займає підгрупа В01А С06 «Кислота ацетилсаліцилова», а третє – В01А С07 «Дипіридамо́л» (27,6% і 10,3% відповідно). Найменшою кількістю препаратів представлених на фармацевтичному ринку України є підгрупи В01А С05 «Тіклопідин», В01А С18 «Тріфлусал», В01А С23 «Ціластазол» і В01А С24 «Тікагрелор», на частку яких припадає по 1,1% (по 1 препарату).

Потрібно відмітити, що серед усіх лікарських засобів антиагрегантної дії комбіновані препарати нараховують 5 пропозицій, що складає 8% від усього асортименту антиагрегантів. Тобто більшу частку становлять монопрепарати – 92% або 80 пропозицій (рис. 1).

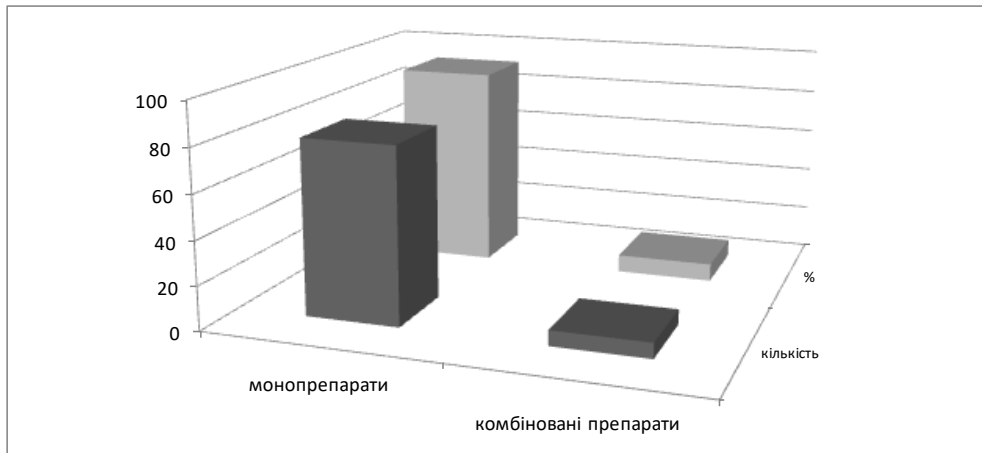


Рис. 1. Діаграма розподілу антиагрегантів за складом лікарської форми

Найпоширенішими у загальній асортиментній структурі антиагрегантів є тверді лікарські форми, а саме таблетки – 76 пропозиції (87,3% номенклатури даної групи). Крім того на ринку антиагрегантів присутні розчини для ін'єкцій – 8 пропозиції або 9,2% номенклатури, капсули і розчини для інгаляцій – 2 і 1 пропозиції або 2,3% і 1,2% відповідно (рис. 2).

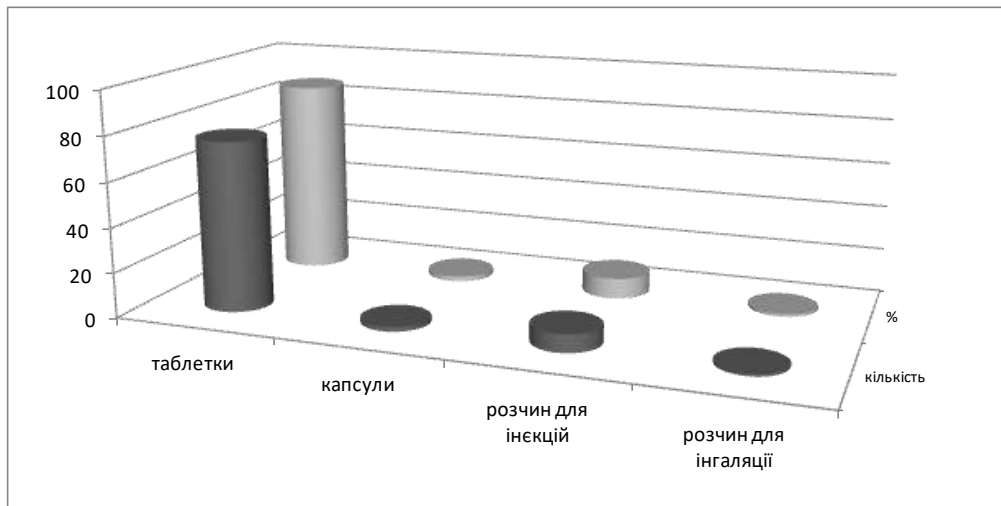


Рис. 2. Діаграма розподілу антиагрегантів за лікарською формою

Також встановлено, що асортиментний ряд антиагрегантів представлений як рецептурними, так і безрецептурними лікарськими засобами. Переважають лікарські препарати, які відпускаються із аптеки за рецептом лікаря – 69%. Безрецептурні ЛЗ склали 31% асортименту антиагрегантів.

У ході маркетингових досліджень було проаналізовано фірмову структура іноземних та вітчизняних компаній, що мають місце на українському фармацевтичному ринку. Антиагреганти випускають 49 виробників із 18 країн

світу. На сьогоднішній день більша частина даного сегменту фармацевтичного ринку представлена зарубіжними фірмами-виробниками – їх частка складає 55,2%, частка українських виробників – 44,8%.

Аналіз пропозицій усіх виробників, що наявні на українському ринку, показав, що перше місце у рейтингу виробників монопрепаратів на ринку посідає Україна (46,25%), яка представлена 15 компаніями. Серед виробників комбінованих антиагрегантів Україна поділяє 1 місце з Індією та Францією (по 2 фірми).

На рис. 3 відображено рейтинг країн за кількістю компаній, які виробляють антиагреганти та кількістю пропозицій антиагрегантів цими компаніями.

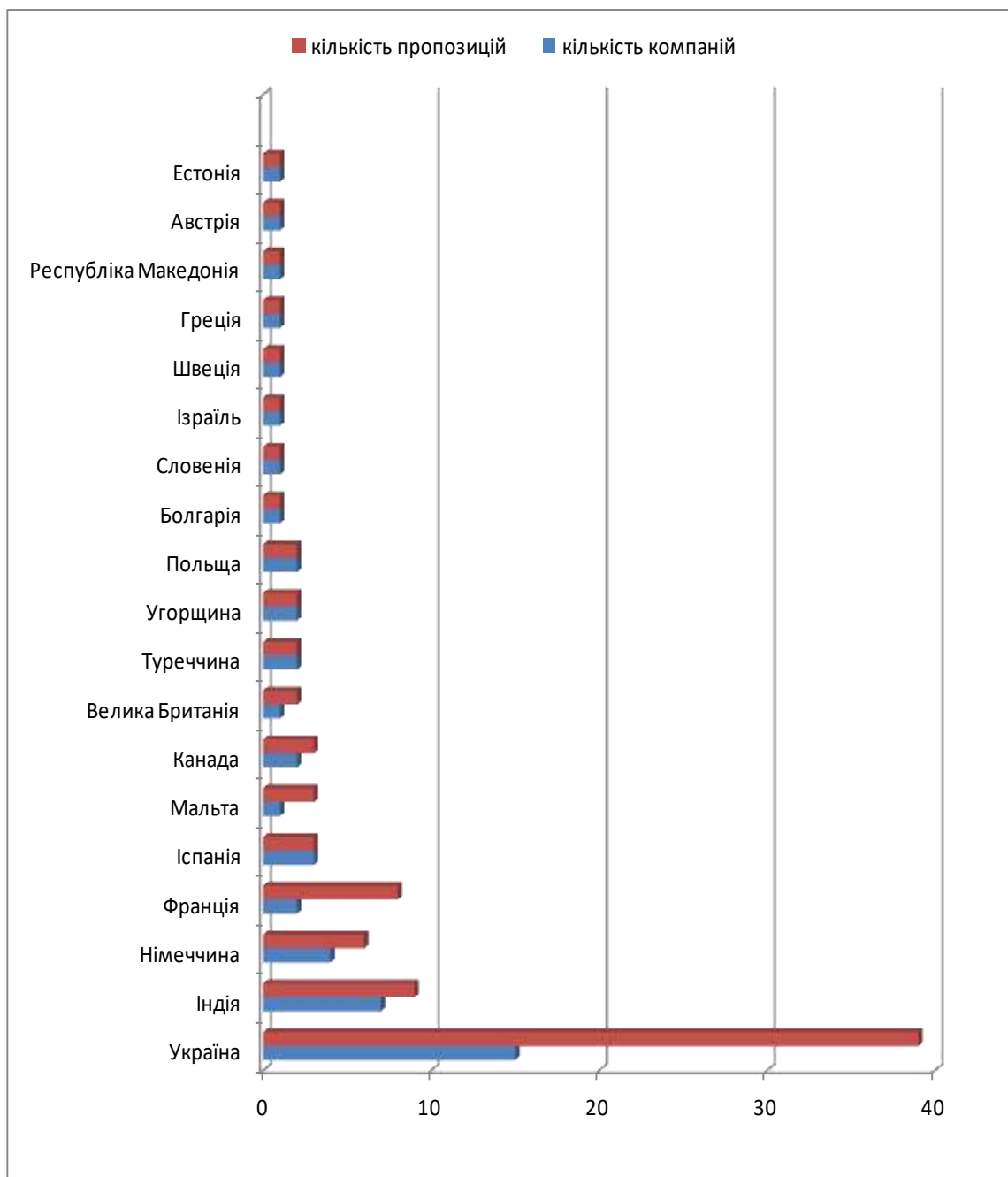


Рис. 3. Діаграма рейтингу країн за кількістю компаній та їх пропозиціями антиагрегантів на ринку України

Отже, український ринок антиагрегантів сформований переважно іноземними виробниками, які представляють більш ніж 55% асортименту. У даній групі ЛЗ відзначається гострий дефіцит комбінованих препаратів. Аналіз асортименту лікарських засобів – антиагрегантів ринку України згідно із системою АТС показав, що найбільшим розмаїттям за найменуванням та кількістю пропозицій становить підгрупа Клопідогрелю. Вивчення фірмової структури даного сегменту фармацевтичного ринку показує, що вітчизняні виробники активно працюють по програмі імпортозаміщення і надають достатню кількість пропозицій антиагрегантів для пацієнтів з патологією ССЗ.

Нажаль за кількістю лікарських форм даний сегмент фармацевтичного ринку досить одноманітний – більш ніж у 90% переважають тверді лікарські форми (таблетки і капсули). Усе вищезазначене обумовлює перспективний напрямок для подальших досліджень стосовно нових лікарських форм антиагрегантів.

Проведено аналіз цінової кон'юнктури фармацевтичного ринку антиагрегантів, що мають найбільший попит серед населення у запорізькому регіоні. Розраховано коефіцієнти ліквідності ціни, адекватності платоспроможності та доступності ЛЗ антиагрегантною дії. На основі проведених розрахунків встановлено, що для даного сегменту фармацевтичного ринку характерна висока цінова конкуренція для усіх препаратів, за виключенням Плавікс, Кардіомагніл форте, Дипіридамола, Плестазол та Брилінта.

Розраховані коефіцієнти доступності свідчать про низьку доступність багатьох антиагрегантів для споживачів запорізького регіону, що обумовлює необхідність у створенні нових вітчизняних ЛЗ антиагрегантною дії з метою підвищення рівня забезпечення населення ефективними та доступними ліками.

Розробка складу, технології і біофармацевтичні дослідження ректальних супозиторіїв з клопідогрелем

Як носії ректальної лікарської форми клопідогрелю використовували поверхнево-активні речовини і супозиторні основи, що традиційно використовують в екстемпоральному виготовленні та промислового виробництва даного фармакотерапевтичного засобу і описані в літературі. Супозиторії готували із застосуванням форм від напівавтомата Франко-Креспі методом виливання. Концентрація ПАР в усіх дослідках складала 2% від маси лікарської форми, вміст клопідогрелю – 0,075 г в кожному супозиторії. Дослідження проводили з використанням двохфакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями.

Як параметр оптимізації обрали вивільнення клопідогрелю із супозиторіїв як перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення клопідогрелю із супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу за Крувчинським при температурі $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ через целофанову напівпроникну мембрану – плівку «Купрофан» на дев'ятипозиційній станції з дифузійними осередками Franz Cells (виробник PermeGear Inc., США). З урахуванням розчинності клопідогрелю як

діалізне середовище використовували спирт метиловий. Концентрацію вивільненого через 30 хв клопідогрелю встановлювали спектрофотометрично.

Результати визначення концентрації клопідогрелю в діалізатах, вивільненого із супозиторіїв ректальних через 30 хв, та матриця планування експерименту представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Матриця планування та результати визначення концентрації (%) вивільненого клопідогрелю із супозиторних композицій (інтервал 30 хв)*

Фактор А (основа)	Фактор В (ПАР)				Сума
	В ₁	В ₂	В ₃	В ₄	
а ₁	1) 42,2	2) 32,8	3) 35,9	4) 31,3	428,2
	42,2	34,4	37,5	29,7	
	<u>40,6</u>	<u>34,4</u>	<u>37,5</u>	<u>29,7</u>	
	125,0	101,6	110,9	90,7	
а ₂	5) 28,1	6) 42,2	7) 48,4	8) 34,4	462,5
	28,1	43,8	50,0	32,8	
	<u>28,1</u>	<u>43,8</u>	<u>50,0</u>	<u>32,8</u>	
	84,3	129,8	148,4	100,0	
а ₃	9) 45,3	10) 35,9	11) 37,5	12) 35,9	468,8
	43,8	35,9	39,1	37,5	
	<u>43,8</u>	<u>37,5</u>	<u>39,1</u>	<u>37,5</u>	
	132,9	109,3	115,7	110,9	
а ₄	13) 42,2	14) 34,4	15) 43,8	16) 46,9	506,4
	43,8	34,4	45,3	46,9	
	<u>42,2</u>	<u>35,9</u>	<u>45,3</u>	<u>45,3</u>	
	128,2	104,7	134,4	139,1	
Сума	470,4	445,4	509,4	440,7	1865,9

Примітка. * А – супозиторні основи: а₁ – твердий жир; а₂ – масло какао; а₃ – заводська жирова основа (ЗЖО) (суміш гідрогенізованого жиру, парафіну і масла какао в співвідношенні 60:10:30); а₄ – суміш поліетиленоксидів (ПЕО) з молекулярною масою 1500 і 400 у співвідношенні 9:1; В – вид ПАР: в₁ – емульгатор № 1; в₂ – моногліцериди дистильовані (МГД); в₃ – твін-80; в₄ – без емульгатора

У табл. 2 наведено дисперсійний аналіз отриманих результатів. Вони доводять, що обидва чинники (вид основи і вид ПАР) статистично значущо впливають на вивільнення клопідогрелю із супозиторіїв ($F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$). При цьому вплив виду основи-носія ректальної лікарської форми є більш значним за вид поверхнево-активних речовин. Також статистично значущою є взаємодія між цими фармацевтичними чинниками.

Таблиця.2

Дисперсійний аналіз результатів експериментальних даних з визначення вивільнення клопідогрелю із супозиторних основ (інтервал 30 хв)

Джерело мінливості	Сума квадратів SS	Число ступенів свободи f	Середній квадрат MS	F _{експ.}	F _{табл.}
Фактор А	256,68	3	85,56	109,69	2,9
Фактор В	247,2	3	82,4	105,64	2,9
АВ-взаємодія	1147,69	9	127,52	163,49	2,23
Похибка	24,98	32	0,78	–	–
Загальна сума	74209,53	47	–	–	–

Перевірка відмінності середніх результатів значущих чинників при допомозі множинного рангового критерію Дункана дозволила побудувати наступні ряди переваг:

за фактором А (вид основи-носія)

a_4 ПЕО основа > a_3 ЗЖО > a_2 масло какао > a_1 твердий жир

за фактором В (вид ПАР)

v_3 твін-80 > v_1 емульгатор № 1 > v_2 МГД > v_4 без ПАР

Таким чином, найбільш швидко вивільнення клопідогрелю із супозиторіїв ректальних забезпечує поліетиленоксидна основа в композиції з твіном-80.

Дослідження з наукового обґрунтування концентрації ПАР в супозиторіях проводили за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями. Як параметр оптимізації, як і раніше, використовували ступінь вивільнення клопідогрелю із лікарської форми. Концентрація ПАР (твіну-80) складала 0,5%, 1%, 2%, 3% і 5% від маси лікарського засобу, вміст клопідогрелю – 0,075 г у кожному супозиторії.

Матриця планування й результати визначення концентрації клопідогрелю, що вивільнився із супозиторіїв з різним вмістом ПАР (твіну-80) через 30 хв, представлені в табл. 3.

Таблиця 3

Матриця планування і результати визначення вивільнення клопідогрелю (у %) із супозиторіїв ректальних

Концентрація твіну-80 в супозиторіях, % (фактор А)	Номери випробувань			Сума	Середнє
	1	2	3		
0,5	39,1	40,6	39,1	118,8	39,6
1	40,6	42,2	40,6	123,4	41,1
2	48,4	50,0	50,0	148,4	49,5
3	46,9	45,3	45,3	137,5	45,8
5	45,3	43,8	43,8	132,9	44,3
Сума				661	

У табл. 4 наведено дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Таблиця 4

Дисперсійний аналіз результатів визначення вивільнення клопідогрелю із супозиторіїв ректальних залежно від концентрації ПАР (твіну-80)

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сумма квадратів	Середній квадрат	F _{експ.}	F _{табл.}
Концентрація твіну-80	4	182,67	45,67	56,38	3,5
Помилка	10	8,12	0,81	–	–
Загальна сума	14	190,79	–	–	–

Дисперсійний аналіз результатів показав значущий вплив концентрації ПАР (твіну-80) на вивільнення клопідогрелю із супозиторних композицій (F_{експ.} > F_{табл.}). Проведена перевірка розходження середніх значень результатів вивільнення клопідогрелю за допомогою множинного рангового критерію Дункана. В результаті виявлено, що на підставі отриманих даних впливу концентрації твіну-80 на інтенсивність вивільнення клопідогрелю із супозиторіїв ректальних можливо отримати наступний ряд переваги:

$$2\% > 3\% > 5\%(1\%) > 0,5\% (1\%)$$

Результати досліджень показують, що збільшення концентрації твіну-80 в супозиторіях ректальних з клопідогрелем вище 2% не приводить до збільшення ступеня його вивільнення з лікарської форми.

З урахуванням отриманих даних доцільним є уведення 2% твіну-80 до рецептури ректальних супозиторіїв клопідогрелю, оскільки саме ця концентрація вищенаведеного ПАР сприяє оптимальному вивільненню АФІ з запропонованої композиції.

Вивчення реологічних характеристик супозиторної маси з клопідогрелем на поліетиленоксидній основі (суміш поліетиленоксидів з молекулярною масою 1500 і 400 в співвідношенні 9:1) з додаванням 2% твіну-80 проводили за допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест-2» з циліндричним пристроєм за температури проведення технологічного процесу виготовлення лікарської форми і температури тіла людини 37°C.

Реограми плинності супозиторних мас з клопідогрелем представлені на рис. 4-5.

Структурно-механічні властивості запропонованої ректальної лікарської форми клопідогрелю характеризують її як систему, здатну до відновлювання, що пов'язано з домінуванням в її структурі тиксотропних зв'язків. Встановлено, що проведення процесів гомогенізації, змішування, розлива у форми під час виготовлення супозиторіїв з клопідогрелем при температурному режимі до 80 °C забезпечує рівномірний розподіл діючих і допоміжних речовин у супозиторній масі і в готовій лікарській формі.

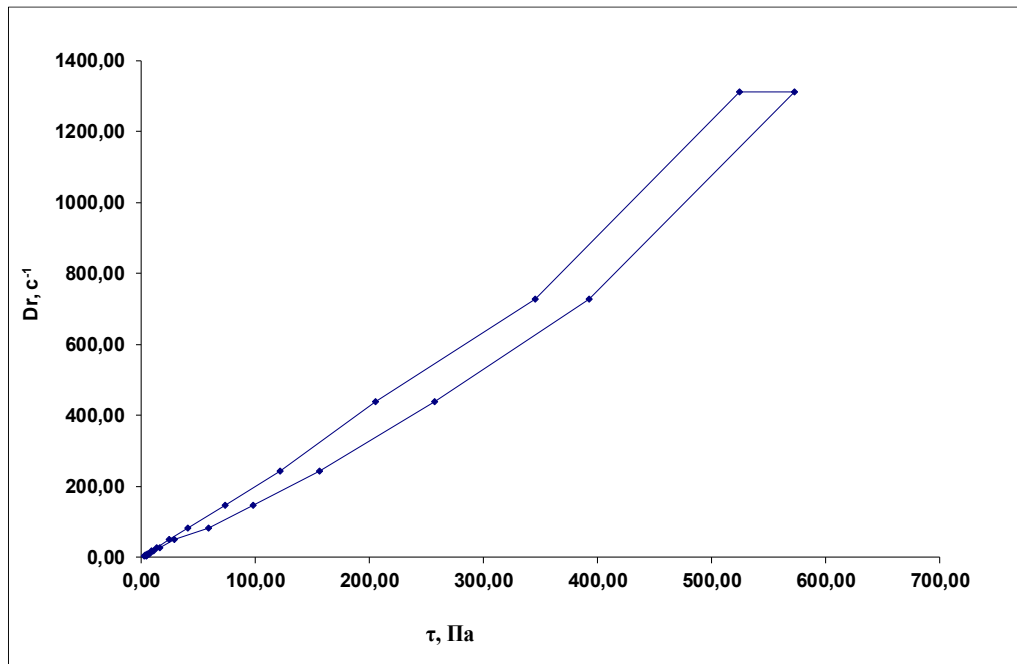


Рис. 4. Реограма плинусупозиторної маси з клопідогрелем на поліетиленоксидній основі за температури 37°C

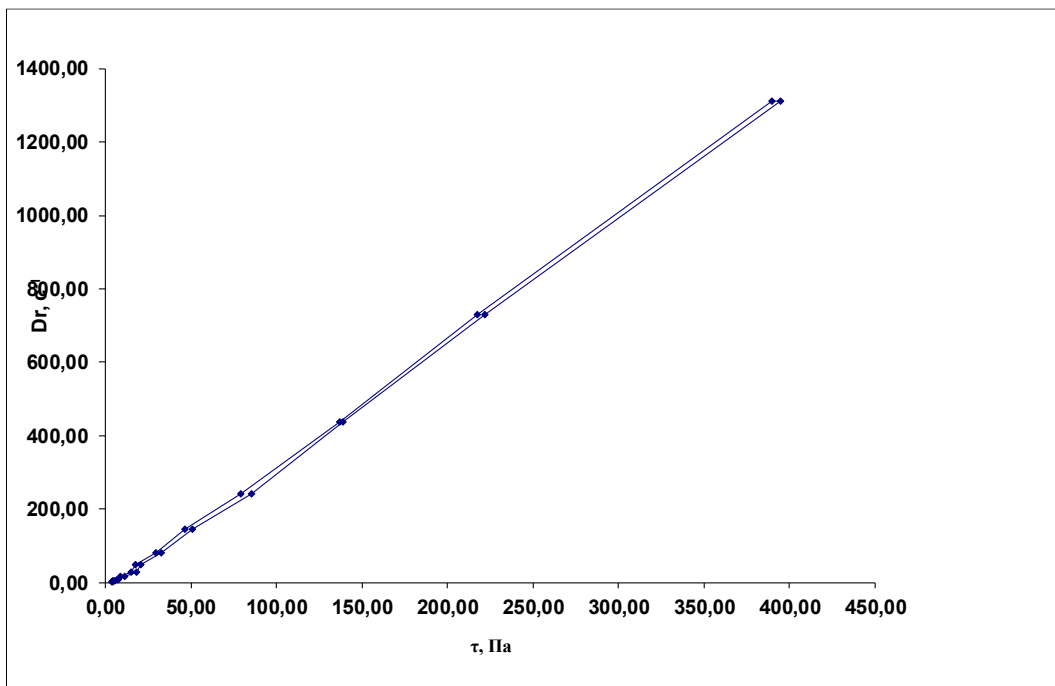


Рис. 5. Реограма течії супозиторної маси з клопідогрелем на поліетиленоксидній основі за температури 50°C

За допомогою термогравіметричного аналізу доведено, що інгредієнти ректальної лікарської форми клопідогрелю – супозиторіїв на гідрофільній поліетиленоксидній основі з вмістом 2% твіну-80 не взаємодіють між собою і, таким чином, вона є механічною сумішшю АФІ і допоміжних речовин. Встановлено, що застосування в технологічному процесі виготовлення розробленої лікарської форми загально прийнятих у супозиторному виробництві температур (не більше 90°C) не викликають деструкції компонентів м'якого фармако-терапевтичного засобу клопідогрелю.

Досліджено мікробіологічні характеристики ректальних супозиторіїв з клопідогрелем. Виявлено, що немає необхідності введення до їх складу допоміжних речовин-консервантів, оскільки рівень мікробної контамінації розробленого препарату відповідає вимогам ДФУ 1 до лікарських засобів для ректального введення.

Проведені комплексні фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біофармацевтичні, реологічні та мікробіологічні дослідження дозволили запропонувати раціональну технологію виготовлення супозиторіїв ректальних з клопідогрелем в екстемпоральних умовах.

До складу виготовлюваних ректальних супозиторіїв входять клопідогрель, ПАР та поліетиленоксидна основа в наступних співвідношеннях:

Клопідогрель	– 0,075 г
Твін-80	– 0,03 – 0,05 г
Поліетиленоксидна основа (суміш поліетиленоксидів з молекулярною масою 1500 і 400 в співвідношенні 9:1)	– решта до отримання супозиторію середньою вагою 1,5 – 2,5 г

З урахуванням технологічних і фізико-хімічних характеристик інгредієнтів, а також особливостей виготовлення ректальних м'яких лікарських форм, запропонована технологічна схема виробництва препарату «Супозиторії ректальні з клопідогрелем 0,075 г в контурних чарункових упаковках» в промислових умовах і розроблений науково обґрунтований виклад технологічного процесу їх виробництва (рис. 6). Встановлені контрольні параметри технологічного процесу виготовлення супозиторіїв.

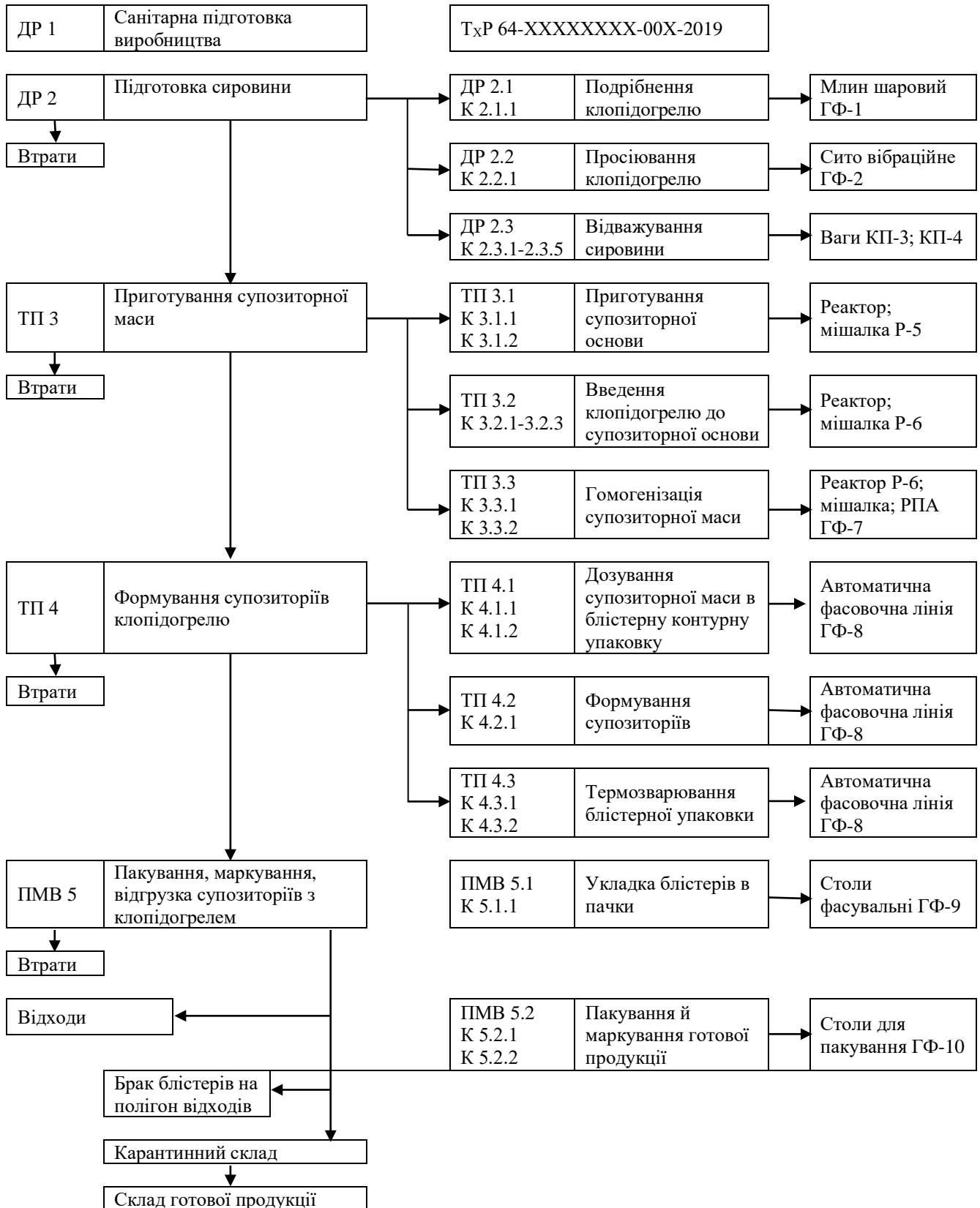


Рис. 6. Блок-схема технологічного процесу виготовлення супозиторіїв ректальних з клопідогрелем на гідрофільній основі

Вивчення біологічної нешкідливості та специфічної активності м'якої ректальної лікарської форми з клопідогрелем

Фармакологічні дослідження біологічної нешкідливості і специфічної активності супозиторіїв ректальних з клопідогрелем 0,075 г проведені на базі навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (зав. НМЛЦ – д. мед. н., професор Абрамов А. В.) під керівництвом д. мед. н., доцента Кечина І. Л.

Обсяг доклінічних досліджень визначено згідно до вимог наказу МОЗ України № 441 від 01.11.2001 р. «Про погодження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів».

Вивчення гострої токсичності клопідогрелю виявило, що при внутрішньоочеревинному, внутрішньошлунковому і ректальному введенні його ступінь небезпеки згідно класифікації токсичності хімічних речовин відповідає 3 класу токсичності (речовини помірнотоксичні).

При проведенні досліджень по вивченню гострої токсичності клопідогрелю в дозі, що в 15 разів перевищує терапевтичну при ректальному введенні, загибелі тварин не відзначалося. При вивченні впливу супозиторіїв клопідогрелю в дозі 75 мг на особину при двох тижневому спостереженні не встановлено статистично значущих відмінностей ні в динаміці фізіологічних параметрів життєдіяльності, ні у відправленні поведінкових і орієнтовних рефлексів в порівнянні з контролем (основа-плацебо).

Встановлено, що клопідогрель в формі ректальних супозиторіїв 0,075 г при наскірних аплікаціях не викликає місцево-подразнюючої дії на неушкоджену шкіру щурів.

Здатність клопідогрелю послабляти інгібірувальну дію аденозиндіфосфату на активність аденілатциклази і зниження числа місць зв'язування для 2-метилтіо-АДФ (аналог АДФ) без зміни рецепторної афінності покладена в основу методики порівняльного вивчення його специфічної активності в ректальній лікарській формі (супозиторії) і референтного препарату «Плавікс» («Санofi Вінтроп Індустрія», Франція) у формі пероральних таблеток.

Результати досліджень представлені в табл. 5.

Таблиця 5

Вплив ректальних лікарських форм клопідогрелю на АДФ-індуковану (5 мкМ) агрегацію тромбоцитів ($\Delta\%$ інгібування агрегації тромбоцитів)

Час після введення	Клопидогрель супозиторії (M \pm m)	Плавікс (M \pm m)
6 год	44,6 \pm 6,2*	40,4 \pm 5,4
5 діб	67,7 \pm 7,2*	58,8 \pm 4,4*

Примітка. *p < 0,05 (6 год і 5 діб)

Встановлено статистично значущі відмінності в інгібуванні індукованої агрегації тромбоцитів через 6 год при ректальному введенні клопідогрелю і

шлунковому введення референтного препарату, що свідчить про ефективність ректального аплікаційного трансмукозного введення даного АФІ. На 5-у добу введення препаратів інгібування індукованої агрегації тромбоцитів значно збільшується, що підтверджується літературними даними про накопичувальний ефект клопідогрелю при щоденному вживанні. При порівнянні цифрового матеріалу табл. 5 очевидно, що ректальне введення клопідогрелю ефективніше в порівнянні з пероральним, що ймовірно пов'язано зі швидкою доставкою АФІ в печінку і утворенні активного метаболіту клопідогрелю, який і має інгібувальний ефект відносно індукованої і спонтанної агрегації тромбоцитів в крові тварин і людини. Отримані дані дають вагомні аргументи на користь створення супозиторіїв ректальних з клопідогрелем, оскільки в клінічних умовах більш швидше досягнення антиагрегаційного ефекту у пацієнтів з гострим коронарним синдромом є першочерговим завданням клінічної фармакології і фармації.

ВИСНОВКИ

1. На підставі комплексних фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, фармакотехнологічних та біологічних досліджень розроблено оптимальний склад і технологію виготовлення супозиторіїв ректальних з клопідогрелем для терапії і профілактики атеротромбозу. Запропонована науково обґрунтована технологічна схема виробництва ректального аплікаційного препарату клопідогрелю та встановлені контрольні параметри технологічного процесу. Науково обґрунтована зручна технологія екстемпорального виробництва м'якої ректальної лікарської форми клопідогрелю в умовах аптек, яка запропонована у формі інформаційного листа Міністерства охорони здоров'я України з проблеми «Фармація».

2. Встановлено, що забезпечення населення України доступними і ефективними антиагрегантними лікарськими засобами здійснюється в недостатній мірі. Це обумовлює доцільність і необхідність досліджень в галузі створення нових вітчизняних лікарських засобів даного напрямку на основі клопідогрелю, які спроможні поєднувати доступну ціну і комплаєнтність з високою ефективністю і безпечністю при застосуванні.

3. Основними фармацевтичними факторами, що мають кардинальний вплив на інтенсивність вивільнення клопідогрелю із супозиторіїв ректальних, є природа допоміжних речовин (поверхнево-активних речовин і основи) і концентрація ПАР. Виявлено, що супозиторний носій, який представляє собою комплекс поліетиленоксидної основи і 2% твіну-80, забезпечує оптимальні біофармацевтичні показники даного фармакотерапевтичного засобу.

4. Науково обґрунтовано температурний режим виготовлення супозиторіїв з клопідогрелем, що забезпечує необхідну плинність супозиторної маси при рівномірному розподілі в ній діючих і допоміжних речовин. Виявлено, що розроблена ректальна лікарська форма клопідогрелю за структурно-механічними властивостями відноситься до тиксотропних систем, що підтверджується відповідним показником «механічної стабільності» (1,14).

5. За допомогою термогравіметричного аналізу доведена відсутність взаємодії між клопідогрелем, ПАР, компонентами поліетиленоксидної основи і стійкість даної механічної суміші складових супозиторної рецептури в межах температур, що супроводжують виробництво цієї ректальної лікарської форми.

6. Виявлено, що виробництво лікарської форми клопідогрелю для ректального застосування не потребує застосування в своєму складі допоміжних речовин-консервантів, оскільки рівень мікробної контамінації розробленого препарату відповідає вимогам ДФУ 1 до лікарських засобів для ректального введення.

7. Основні фізико-хімічні властивості та рівень мікробної контамінації м'якої ректальної лікарської форми клопідогрелю залишаються стабільними протягом 1 року (дослідження тривають) експериментального зберігання супозиторіїв в капсулах парафінованих в умовах холодильника (2-8°C).

8. Доклінічними дослідженнями розроблених ректальних супозиторіїв з клопідогрелем 0,075 г встановлено, що вони відносяться до III класу токсичності (помірно токсичні), не проявляють шкіроподразнюючої дії. Доведена виражена індукована антиагрегаційна активність розробленої лікарської форми, що значущо перевищує такий показник у порівнянні з пероральним застосуванням клопідогрелю в таблетованій формі. При цьому виявлена задовільна переносимість супозиторіїв з клопідогрелем при практичній відсутності побічних реакцій від їх застосування.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Редькіна Є. А., Ткаченко Н. О., Гладишев В. В. Маркетингові дослідження українського ринку антиагрегантів. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 3. 4. С. 12-15. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, виконав обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

2. Вивчення цінової кон'юнктури вітчизняного ринку антиагрегантів / Є. А. Редькіна, Н. О. Ткаченко, В. В. Гладишев, І. О. Пухальська. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 2 (24). С. 214-213. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

3. Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв / Є. А. Редькіна, В. В. Гладишев, Б. С. Бурлака, І. О. Пухальська. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 1 (26). С. 74-78. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

4. Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв / Є. А. Редькіна, В. В. Гладишев, Б. С. Бурлака, І. Л. Кечин. *Актуальні питання фармацевтичної і*

медичної науки та практики. 2018. Т. 11, № 2 (27). С. 185- 189. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

5. Редькіна Е. А., Гладишев В. В., Бурлака Б. С. Изучение структурно-механических свойств суппозиториев с клопидогрелем. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 3 (28). С. 281-285. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

6. Редькіна Е. А., Гладишев В. В., Бурлака Б. С. Термогравиметрические исследования суппозиториев с клопидогрелем. *Рецепт*. 2018. Т. 21, № 6. С. 779-785. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

7. Редькіна Є. А., Ткаченко Н. О., Гладишева С. А. Доцільність розробки нової лікарської форми з клопидогрелем на основі маркетингового аналізу роздрібного сегменту фармацевтичного ринку. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць. Х., 2016. С. 493. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

8. Редькіна Є., Цурпал А. Вивчення фармакотехнологічних характеристик клопидогрелю. *XXI Міжнар. мед. конгрес студентів та молодих вчених*, 25-27 квіт. 2017 р. Т., 2017. С. 235. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

9. Редькіна Е. А., Гладишева С. А. О влиянии концентрации поверхностно-активных веществ на биофармацевтические свойства ректальной лекарственной формы клопидогреля. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф., 18-25 трав., 30 трав. 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 168. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

10. Редькіна Е. А., Гладишева С. А., Бурлака Б. С. О влиянии вида носителя и поверхностно-активных веществ на высвобождаемость клопидогреля из суппозиториев. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 14-15 листоп. 2017 р. Х., 2017. С. 241-242. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

11. Редькіна Е. А., Гладишева С. А. Изучение влияния температурного режима изготовления суппозиториев с клопидогрелем на стабильность ингредиентов лекарственной формы. *Сучасні методи корекції вузрової хвороби та інших проблем шкіри у практиці косметолога* : збірник наукових праць Міжнар. наук.-практ. конф. з клінічної косметології, 19 жовт. 2018 р. Х., 2018. С. 110-111. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

12. Редькина Е. А., Гладышев В. В. Изучение реологических характеристик ректальной лекарственной формы клопидогреля. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць VII Міжнародної наук.-практ. дистанційної конференції, вип. 5. Х., 2018. С. 329-331. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

13. Редькина Е. А., Гладышев В. В., Кечин І. Л. Виготовлення супозиторіїв з діючою речовиною клопидогрель в умовах аптеки. *Інформ. лист про нововведення в сфері охорони здоров'я*. К. : Укрмедпатентінформ, 2018. Вип. 27 з проблеми «Фармація», № 355-2018. 4 с. (Дисертант самостійно розробив і апробував в умовах аптеки раціональну технологію екстемпорального приготування супозиторіїв ректальних з клопидогрелем, підготував інформаційний лист до друку).

АНОТАЦІЯ

Редькіна Є. А. Розробка складу, технології і дослідження ректальних супозиторіїв антиагрегантної дії з клопидогрелем. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація (226 – Фармація, промислова фармація). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Дисертація присвячена розробці науково обґрунтованого складу і технології виготовлення м'якої апікаційної лікарської форм з клопидогрелем для ректального використання. На підставі комплексних досліджень науково обґрунтовано та експериментально підтверджено склад і технологію супозиторіїв ректальних з клопидогрелем на гідрофільній основі для запобігання атеротромботичних ускладнень у пацієнтів з гострим коронарним синдромом, включаючи пацієнтів, яким було проведено стентування при черезшкірному коронарному втручанні, а також профілактиці проявів атеротромбозу у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій. Екстемпоральна технологія виготовлення супозиторіїв ректальних з клопидогрелем запропонована у формі інформаційного листа Міністерства охорони здоров'я України з проблеми «Фармація», результати якого впроваджені в практику роботи аптечних установ Черкаського ОКП «Фармація», Миколаївського ПКВО «Фармація», Київського КП «Фармація», ПрАТ «Ліки Кіровоградщини». Окремі фрагменти роботи впроваджені в науково-педагогічний процес технологічних дисциплін ряду медичних і фармацевтичних навчальних закладів вищої освіти України.

Ключові слова: технологія, клопидогрель, м'які ректальні лікарські засоби, супозиторії ректальні, антиагрегативна дія.

АННОТАЦИЯ

Редькина Е. А. Разработка состава, технологии и исследования ректальных суппозиторий антиагрегантного действия с клопидогрелем. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация (226 – Фармация, промышленная фармация). – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2020.

Диссертация посвящена разработке научно обоснованного состава и технологии изготовления мягкой аппликационной лекарственной форм с клопидогрелем для ректального использования.

На основании комплексных физико-химических, биофармацевтических, реологических, фармакотехнологических и биологических исследований разработан оптимальный состав и технология изготовления суппозиторий ректальных с клопидогрелем на гидрофильной основе для предотвращения атеротромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом: без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), профилактики тромбоза геморроидальных вен, а также проявлений атеротромбоза у больных, перенесших инфаркт миокарда, ишемический инсульт или у которых диагностировано заболевание периферических артерий (поражение артерий и атеротромбоз сосудов нижних конечностей).

Установлено, что украинский рынок антиагрегантов сформирован преимущественно иностранными производителями, представляющими больше 55% ассортимента. Выявлено, что по количеству лекарственных форм данный сегмент фармацевтического рынка достаточно однообразен – больше чем в 90% в нем преобладают твердые формы (таблетки и капсулы). Проведен анализ ценовой конъюнктуры фармацевтического рынка антиагрегантов, имеющих наибольший спрос среди населения в запорожском регионе. Рассчитаны коэффициенты ликвидности цены, адекватности платежеспособности и доступности лекарственных средств антиагрегантного действия, свидетельствующие о низкой доступности многих антиагрегантов для потребителей запорожского региона, обуславливающих необходимость в создании новых отечественных лекарственных средств с целью повышения уровня обеспечения населения эффективными и доступными лекарствами.

Основными фармацевтическими факторами, оказывающими существенное влияние на интенсивность высвобождения клопидогреля из ректальных суппозиторий, являются природа вспомогательных веществ (поверхностно-активных веществ и основы) и концентрация ПАВ. Выявлено, что оптимальные биофармацевтические показатели этой лекарственной формы обеспечивает носитель, представляющий собой комплекс полиэтиленоксидной основы и 2% твина-80.

Структурно-механические свойства предложенной ректальной лекарственной формы клопидогреля характеризуют ее как систему, способную к восстановлению, что связано с доминированием в ее структуре тиксотропных связей. Установлено, что проведение процессов гомогенизации, смешивания, розлива в формы во время изготовления суппозитория с клопидогрелем при температурном режиме до 80°C обеспечивает равномерное распределение действующих и вспомогательных веществ в суппозиторной массе и в готовой лекарственной форме.

Доказано, что ингредиенты ректальной лекарственной формы клопидогреля – суппозитория на гидрофильной полиэтиленоксидной основе с содержанием 2%-в твина-80 не взаимодействуют между собой и, таким образом, она является механической смесью активных фармацевтических ингредиентов и вспомогательных веществ. Установлено, что применение в технологическом процессе изготовления разработанной лекарственной формы температур, общепринятых в суппозиторном производстве (не больше 90°C), не вызывает деструкции компонентов мягкого фармакотерапевтического средства клопидогреля.

Выявлено, что производство лекарственной формы клопидогреля для ректального приложения не требует использования в своем составе вспомогательных веществ-консервантов, поскольку уровень микробной контаминации разработанного препарата отвечает требованиям ДФУ 1 к лекарственным средствам для ректального введения.

Основные физико-химические свойства и уровень микробной контаминации мягкой ректальной лекарственной формы клопидогреля остаются стабильными в течение 1 года (исследования продолжаются) экспериментального хранения суппозитория в капсулах парафинированных в условиях холодильника (2-8°C).

Доклиническими исследованиями разработанных ректальных суппозитория с клопидогрелем 0,075 г установлено, что они относятся к III-у классу токсичности (умеренно токсичные) и не проявляют кожнораздражающего действия. Доказана выраженная индуцируемая антиагрегационная активность разработанной лекарственной формы, значительно превышающая таковой показатель в сравнении с пероральным применением клопидогреля в таблетированной форме. При этом выявлена удовлетворительная переносимость суппозитория с клопидогрелем при практическом отсутствии побочных реакций от их использования.

Предложена научно обоснованная технологическая схема производства ректального аппликационного препарата клопидогреля и установлены контрольные параметры технологического процесса. Научно обоснована удобная технология экстемпорального производства мягкой ректальной лекарственной формы клопидогреля в условиях аптек, которая представлена в форме информационного письма Министерства здравоохранения Украины по проблеме «Фармация», результаты которого внедрены в практику работы областных аптечных учреждений Запорожской, Николаевской и Кировоградской областей, а также Киевского КП «Фармация». Отдельные фрагменты работы внедрены в

науочно-педагогический процесс технологических дисциплин ряда высших медицинских и фармацевтических учебных заведений Украины.

Ключевые слова: технология, клопидогрель, мягкие ректальные лекарственные средства, суппозитории ректальные, антиагрегативное действие.

ANNOTATION

Redkina E. A. Development of composition, technologies and researches of rectal suppositories of antiaggregate action with clopidogrelum. – Qualifying scientific work with the rights of the manuscript.

Candidate's thesis of Pharmaceutical sciences in the speciality 15.00.01 – Drug technology, organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy (226 – Pharmacy, industrial pharmacy). Zaporizzhia State Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine, Zaporizzhia, 2020.

The thesis is dedicated to development of the scientifically grounded composition and technology of manufacture of the semisolid applicative dosage form with clopidogrel for rectal administration. On the base of complex investigations, it was scientifically grounded and experimentally confirmed the composition and technology of the rectal suppositories with clopidogrel on the hydrophilic base for prevention of atherothrombosis complications for patients with coronary stent and, also, as preventive measures for atherothrombosis for patients after myocardial infarction, ischemic stroke or with peripheral arteries' diseases. Technology of compounding of the rectal suppositories with clopidogrel was proposed in form of informational letter of the Ministry of Health of Ukraine on «Pharmacy» problem, the results were implemented in practice of pharmacies of Cherkassy Regional Public Utilities Company «Pharmacia», Mykolaiv Regional Public Utilities Company «Pharmacia», Kyiv Public Utilities Company «Pharmacia», Private Joint-Stock Company «Liky Kirovogradshiny». Single fragments of the work were implemented in scientific and educational process of technological subjects in some higher medical and pharmaceutical institutions of Ukraine.

Keywords: technology, clopidogrel, semisolid rectal dosage forms, rectal suppositories, antiplatelet action.