

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Національний фармацевтичний університет

ХРОМИЛЬОВА ОЛЬГА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 615.453.6.07:[615.31:547.792].014

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ І СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ
ІЗОНІАЗИДУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ

15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня кандидат
фармацевтичних наук

Харків - 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Запоріжжя.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, доцент
КУЧЕРЕНКО ЛЮДМИЛА ІВАНІВНА,
Запорізький державний медичний університет,
завідувач кафедри фармацевтичної хімії.

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
ГРИЗОДУБ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ
Директор ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", завідувач відділом
Державної фармакопеї України, м. Харків

доктор фармацевтичних наук, доцент
СУР СЕРГІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ,
Корпорація «Артеріум», директор із взаємодії з регуляторними органами, м. Київ

Захист відбудеться «___»_____2015 року о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

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

Автореферат розісланий «___»_____2015 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради, професор

В. А. Георгіянець

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Ефективність надання лікарської допомоги населенню України залежить від наявності вискоелективних конкурентоспроможних лікарських засобів вітчизняного виробництва. Особливо це стосується лікарських засобів, що використовуються для лікування інфаркту міокарда та гострої серцевої недостатності; засобів для лікування захворювань нервової системи; протизапальних і жарознижуючих засобів та препаратів для лікування інфекційних хвороб. На сьогодні в Україні одним з найбільш поширених інфекційним захворюванням є туберкульоз, тому Україна віднесена до групи країн з високим рівнем захворюваності на цю хворобу (81 випадок на 100 тисяч населення) та посідає за цим показником сьоме місце в Європі.

Хіміотерапія туберкульозу потребує тривалого застосування протитуберкульозних препаратів, що підвищує ризик виникнення побічних ефектів: вираженого порушення обмінних процесів і функцій печінки, серця, нервової системи та ін. Побічна дія протитуберкульозних засобів – одна з основних причин недостатньої ефективності лікування таких хворих. Виникаючи у процесі моно- або комбінованої хіміотерапії, побічні реакції суттєво обмежують можливості цілеспрямованого впливу лікарських засобів і знижують ефективність лікування хворих на туберкульоз за головними показниками – строками припинення бактеріовиділення та частотою повного видужання.

У зв'язку з вищезазначеним проблема попередження або зменшення побічної дії протитуберкульозних препаратів на організм людини залишається актуальною. Ізоніазид, один із еталонних препаратів першої групи, крім позитивного фармакотерапевтичного ефекту, чинить токсичний вплив на функції печінки, центральної та периферичної нервової системи, кардіо- і системну гемодинаміку. Корекція побічних реакцій, що виникли у процесі комбінованої хіміотерапії туберкульозу, – пріоритетний напрям вітчизняної фтизіатрії.

Безсумнівною перспективою в комплексній терапії інфекційних захворювань є застосування антиоксидантів, тому в останній час в світовій практиці спостерігається тенденція створення лікарських засобів на основі фіксованих комбінацій, що містять сумісні за фізико-хімічними і фармакологічними характеристиками препарат базової терапії та антиоксидант, що обумовлює їх більш високу, у порівнянні із застосуванням у вигляді окремих компонентів комплексного лікування, терапевтичну ефективність і безпечність.

В зв'язку з вищенаведеним, надзвичайно важливою задачею фармацевтичної і медичної науки є створення нових вискоелективних і безпечних лікарських препаратів, застосування яких приводило би до зменшення ускладнень, а також до покращення якості та подовження життя людини. Тому представляло інтерес створити та стандартизувати нову оригінальну комбіновану лікарську форму до складу якої входять ізоніазид (препарат першого ряду для лікування та профілактики туберкульозу) та тіотриазолін (антиоксидант).

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 та створення оригінальних лікарських засобів та фіксованих комбінацій лікарських препаратів" (номер державної реєстрації 0113U000802). Дисертантом особисто розроблено технологію і методи стандартизації таблеток на основі ізоніазиду з тіотриазоліном.

Мета і задачі дослідження. Метою дисертаційної роботи є наукове обґрунтування складу та створення нового комбінованого таблеткованого лікарського препарату для лікування туберкульозу, розробка технології і стандартизація створених таблеток. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- провести аналітичну оцінку даних наукової літератури в розрізі новітніх уявлень щодо лікування туберкульозу, методичних підходів до створення таблеткованих лікарських форм, а також перспектив застосування препаратів, розроблених на основі антиоксидантів з метою лікування інфекційних хвороб;
- провести комплекс досліджень з метою обґрунтування оптимального складу діючих речовин, які будуть введені до комбінованої лікарської форми;
- розробити науково обґрунтовану технологію таблеткованої комбінованої лікарської форми на основі препарату першого ряду для лікування туберкульозу - ізоніазиду та антиоксиданту - тіотриазоліну;
- розробити методи стандартизації та на їх основі скласти проект методик контролю якості (МКЯ) на отримані таблетки;
- визначити фармакологічні характеристики отриманого лікарського препарату.

Об'єкт дослідження: розробка та стандартизація нового оригінального комбінованого таблеткованого лікарського препарату для лікування туберкульозу.

Предмет дослідження: фармацевтична розробка науково обґрунтованого складу і технології таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном та їх стандартизація; вивчення фармако-технологічних та фізико-хімічних властивостей розроблених таблеток; розробка технологічних схем отримання таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном; дослідження їх стабільності в процесі зберігання; розробка проекту МКЯ на отримані таблетки; фармакологічні дослідження комбінації ізоніазиду з тіотриазоліном.

Методи дослідження. З метою вивчення поставлених задач у роботі використані органолептичні, фармакотехнологічні (насіпна густина, насіпна густина після ущільнення, плинність, кут природного укосу, однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираність, розпадання), фізико та фізико-хімічні (тонкошарова хроматографія, високоефективна рідинна хроматографія), біологічні (визначення гострої та загальної токсичності) та математичні (статистична обробка результатів) методи дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше методом математичного планування експерименту науково обґрунтовано склад та технологію нового протитуберкульозного комбінованого засобу "Тріютиазид" в таблетках з вмістом ізоніазиду та тіотриазоліну, як активних фармацевтичних інгредієнтів.

Квантово-хімічними розрахунками теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено відсутність хімічної взаємодії між молекулами ізоніазиду та тіотриазоліну, що стало обґрунтуванням сумісного використання даних речовин в одній лікарській формі.

Запропоновано відповідні до вимог ДФУ, вид. 1 методики стандартизації комбінованого лікарського засобу "Тріотиазид" в таблетках для лікування туберкульозу. Визначені фармакологічні характеристики отриманого лікарського препарату.

Уперше встановлено, що сумісне використання ізоніазиду та тіотриазоліну в одній лікарській формі приводить до зниження показників гострої токсичності (ЛД₅₀) ізоніазиду при пероральному введенні з 1500 до 6691 мг/кг, зменшення загальної і нейротоксичної дії ізоніазиду при хронічному введенні (зниження летальності, нормалізації апетиту, температури тіла, поведінкових реакцій експериментальних тварин), зменшення гематотоксичності ізоніазиду (нормалізації показників крові, загального гемоглобіну, еритроцитів і лейкоцитів), значного зниження гепатотоксичної дії ізоніазиду.

Новизна дослідження захищена патентом України на винахід № 100355 від 10.12.2012 р., Бюл. № 23 "Спосіб отримання морфолінію 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоцетаму", патентом РФ на винахід № 2545731 від 26.02.2015р., Бюл. № 10 "Комбинированное противотуберкулезное лекарственное средство" та патентом України на винахід №107884 від 25.02.15 р., Бюл. № 4 "Комбінований протитуберкульозний лікарський засіб".

Практичне значення одержаних результатів. Розроблений та стандартизований новий комбінований лікарський протитуберкульозний засіб ізоніазиду з тіотриазоліном "Тріотиазид" у вигляді таблеток. Отримані результати досліджень можуть бути застосовані при створенні та розробці нових лікарських засобів на основі фіксованих комбінацій, з метою підвищення безпеки основного базового препарату. Розроблені технологічні схеми виробництва таблеток методами вологої грануляції та прямого пресування, які апробовані на заводі АТ "Лекхім", м. Харків. Розроблено методики стандартизації протитуберкульозного засобу "Тріотиазид" в таблетках, що покладені в основу проекту документу "Методи контролю якості на лікарській засіб"

Розроблений і виданий Укрмедпатентінформ інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 221 – 2014 "Підвищення ефективності лікування туберкульозу".

Результати наукових досліджень впроваджені в науково-педагогічні процеси кафедри аналітичної хімії та технології ліків Запорізького державного медичного університету (акти впровадження від 10.10.2014 р), кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 09.09.2014 р), кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (акт впровадження від 27.05.2014 р), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків та кафедри фармації навчально-наукового інституту післядипломної освіти Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (акти впровадження від 10.09.2014 р).

Особистий внесок здобувача. Разом з науковим керівником визначено мету та основні задачі досліджень, розроблено методичні підходи, на основі яких обрано методи виконання практичної частини дисертації. Автором особисто проаналізовано дані наукової літератури щодо лікування туберкульозу. Проведено експериментальні дослідження з вивчення фізико-хімічних, технологічних та фармакологічних властивостей діючих речовин. Здобувачем розроблено склад і технологію таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном методом вологої грануляції та методом прямого пресування. Розроблені методи якісного аналізу ізоніазиду і тіотриазоліну в таблетках. Розроблено визначення ізоніазиду з тіотриазоліном в таблетках методом ВЕРХ.

Персональний внесок в усіх опублікованих працях зі співавторами (Кучеренко Л. І., Мазур І. А., Беленічев І. Ф., Портна О. О., Моряк З. Б., Ткаченко Г. І., Ващенко О. В., Ващенко В. В., Моргунцова С. А., Бухтиярова Н. В., Зубатюк Р. І., Шишкін О. В., Шальмін О. С., Растворов О. А.) наведено за текстом дисертації, також в авторефераті у списку фахових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені і обговоренні на: ХХХ всеукраїнській науково-практичній конференції "Ліки людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів" (Харків, 2013); 5-й науково-практичній конференції "Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів" (Тернопіль, 2013); міжнародній науково-практичній конференції "Přední vědecké povínky – 2013", (Польща, 2013); науково-практичній конференції "Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України" (Одеса, 2013); міжнародній науково-практичній конференції "Современная фармацевтика: потенциал роста в долгосрочной перспективе" (Киров, 2013); ХХХІ всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю "Ліки людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів" (Харків, 2014), XV конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Чернівці, 2014).

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; технології ліків; управління економіки фармації, медичного і фармацевтичного правознавства, фармакології та медрецептури, Запорізького державного медичного університету 23 грудня 2014 року.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць, зокрема 6 статей у наукових фахових виданнях України (5 статей у виданнях міжнародних наукометричних баз), 2 статті у виданнях іноземних держав, 3 патенти на винахід, 1 інформаційний лист, 8 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 209 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, загальних висновків, додатків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 26 таблицями та 54 рисунками. Список використаних джерел містить 208 найменувань, з яких 88 – іноземних. Обсяг основного тексту – 155 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Сучасний стан медичного застосування ізоніазиду та тіотриазоліну і його комбінацій з іншими лікарськими засобами та технології таблеткованих лікарських препаратів(огляд літератури)

Проаналізовано дані наукової літератури щодо лікування туберкульозу, методичних підходів до створення таблеткованих лікарських форм, а також перспектив застосування препаратів, розроблених на основі антиоксидантів з метою лікування інфекційних хвороб.

Характеристика матеріалів та методів дослідження

Представлено характеристику об'єктів і методів дослідження, наведено матеріали та обладнання, які були використанні при виконанні експериментальної частини дисертаційної роботи.

Розробка оптимального складу і технології таблеток "Тріотиазид"

Розділ 3 присвячений розробці оптимального складу і технології таблеток "Тріотиазид". В основу проведених досліджень була поставлена задача створення комбінованого протитуберкульозного лікарського засобу з ізоніазидом та тіотриазоліном, який знижує його токсичність, має додатковий, більш широкий спектр дії і володіє сильнішою активністю, що забезпечує зниження токсичності комбінованого протитуберкульозного лікарського засобу і підвищення його фармакологічної активності.

В результаті проведених фармакологічних досліджень було встановлено, що оптимальним співвідношенням ізоніазиду і тіотриазоліну у пропонованому засобі є 4:1.

Для підтвердження можливості створення таблеткованої комбінованої лікарської форми нами були проведені квантово-хімічні розрахунки комплексів ізоніазиду з МТСА і морфоліном, які свідчать, що між діючими речовинами не виникають стійких хімічних зв'язків, а тільки водневі. Таким чином, тіотриазолін та ізоніазид є хімічно сумісними.

Нами були розроблені дві технології: методом вологої грануляції та методом прямого пресування. Для створення нового комбінованого таблеткованого лікарського засобу, що містить ізоніазид і тіотриазолін методом вологої грануляції з 12 допоміжних речовин (наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі тощо) відібрано оптимальні, які забезпечують необхідні фармако-технологічні показники, які висуваються до таблеткової лікарської форми ДФУ (табл. 1).

Фактори і їх рівні, які вивчалися при створенні таблеток методом вологої грануляції

Фактори	Рівні факторів
А – Розпушувачі на основі ВМС	a ₁ – натрій кроскармелоза a ₂ – Kollidon CL a ₃ – полівінілпіролідон (ПВП)
В – Розпушувачі на основі крохмалю	b ₁ – крохмаль картопляний b ₂ – крохмаль кукурудзяний b ₃ – арбоцель 300
С – Структуроутворюючі речовини	c ₁ – МКЦ 101 c ₂ – МКЦ 102 c ₃ – МКЦ 302
Д – Вид зв'язуючого розчину	d ₁ – 3 % крохмальний клейстер d ₂ – 3% розчин МЦ 100 d ₃ – 3% розчин ГОПМЦ

Що дає можливість запропонувати наступний склад таблетки:

Ізоніазид 0,2 г

Тіотриазолін 0,05 г

ПВП 0,012 г

Крохмаль картопляний 0,02 г

МКЦ 101 0,015 г

3% крохмальний клейстер до отримання пластичної маси

Кальцію стеарат 0,003 г

Тальк 0,006 г

Середня маса 0,306

Розроблена технологічна схема виробництва таблеток "Тріотіазид" методом вологої грануляції, яка апробована на заводі АТ "Лекхім-Харків".

В зв'язку з тим, що на ринку України з'явилися нові допоміжні речовини для отримання таблеток методом прямого пресування, який є простішим у виконанні та найбільш економічно вигідним в порівнянні з методом вологої грануляції, наступним етапом досліджень була розробка технології таблеток "Тріотіазид" методом прямого пресування з використанням допоміжних речовин, які за технологічними ознаками згруповані в чотири групи (табл.2).

Фактори і їх рівні, які вивчалися при створенні таблеток "Тріотиазид"

Фактори	Рівні факторів
А – зразки мікрокристалічної целюлози та її модифікацій	a ₁ – МКЦ 102 a ₂ – МКЦ 12 a ₃ – просолв СП a ₄ – просолв 90
Б – зразки поліплаздонів	b ₁ – плаздон К 90 b ₂ – кросповідон ХЛ 10 b ₃ – плаздон К 29-32 b ₄ – плаздон С 630
С – зразки цукрів	c ₁ – лудіпрес c ₂ – лактоза моногідрат 200 c ₃ – цукор компрі С c ₄ – цукор компрі МЗ
Д – зразки ковзних і сорбуючих речовин	d ₁ – тальк d ₂ – неусілін УС 2 d ₃ – неусілін УФЛ 2 d ₄ – аеросил

До факторів віднесли допоміжні речовини, які володіють доброю текучістю, відносно високою насипною масою та за літературними даними використовуються для отримання таблеток методом прямого пресування.

При створенні таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном співвідношення між діючими і допоміжними речовинами було наступне: ізоніазид 0,20 (50%); тіотриазолін 0,05 (12,5 %); МКЦ (фактор А) 0,065 (16,25%); поліплаздони (фактор В) 0,045 (11,25%); цукри (фактор С) 0,028 (7,00%); ковзні речовини (фактор D) 0,008 (2,00 %); кальцію стеарат 0,004 (1,00 %).

Для вивчення чотирьох якісних факторів використовували один із планів дисперсійного аналізу – греко-латинський квадрат. Матриця планування експерименту та результати дослідження порошкових мас і таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном наведені в табл. 3.

Порошкові суміші досліджували на вільну насипну густину, насипну густину після ущільнення, плинність і кут природного укосу. Пресували таблетки на лабораторному таблеточному пресі і досліджували однорідність їх маси, стійкість до роздавлювання, стираність і розпадання. Отже, проведені дослідження показали, що найкращі значення за функцією бажаності отримували при використанні наступних допоміжних речовин: просолву 90 (a₃), плаздону К 29-32 (b₃), цукру компрі С (c₃) і неусіліну УС 2 (d₂). При цьому перевага просолву 90, цукру компрі С, плаздону К 29-32 над іншими допоміжними речовинами очевидна. Неусілін УС 2 має деяку перевагу над неусіліном УФЛ 2.

Дисперсійний аналіз результатів, отриманих за допомогою функції бажаності, дозволив на основі порівняння отриманих середніх значень рівнів вивчених

Таблиця 3
Чотирьохфакторний експеримент на основі греко-латинського квадрату та результати дослідження порошкових мас і таблеток іонізаиду з тіотриазоліном*

№ серії	A	B	C	D	y_1	y_1'	y_2	y_2'	y_3	y_3'	y_4	y_4'	y_5	y_5'	y_6	y_6'	y_7	y_7'	y_8	y_8'	D	D'
1	a_1	b_1	c_1	d_1	0,63	0,62	0,82	0,81	10,11	12,47	23	24	3,74	3,52	38,0	39,6	1,20	0,98	35,49	35,52	0	0
2	a_1	b_2	c_2	d_4	0,47	0,46	0,64	0,63	79,25	77,89	32	30	4,95	4,67	29,0	27,6	1,02	1,10	0,55	0,54	0,194	0,219
3	a_1	b_3	c_3	d_2	0,64	0,63	0,81	0,81	25,00	25,00	25	26	2,92	2,65	84,3	87,0	0,32	0,37	11,19	12,24	0,628	0,578
4	a_1	b_4	c_4	d_3	0,66	0,65	0,87	0,86	17,88	17,40	21	22	1,29	1,98	19,0	19,6	1,11	0,96	25,13	25,02	0	0
5	a_2	b_1	c_2	d_3	0,61	0,60	0,81	0,81	18,88	18,12	22	24	1,74	2,34	38,3	39,6	0,91	0,94	4,56	7,45	0,537	0,491
6	a_2	b_2	c_1	d_2	0,62	0,64	0,72	0,73	15,66	14,62	28	30	1,99	1,60	35,6	36,0	0,41	0,46	0,51	1,07	0,775	0,772
7	a_2	b_3	c_4	d_4	0,56	0,54	0,74	0,73	26,11	27,31	24	26	3,57	3,18	20,0	21,0	1,66	1,23	1,55	2,44	0	0
8	a_2	b_4	c_3	d_1	0,66	0,65	0,72	0,73	14,08	14,34	25	23	1,65	1,39	30,3	41,0	0,43	0,47	12,12	13,44	0,394	0,433
9	a_3	b_1	c_3	d_4	0,54	0,55	0,70	0,69	23,13	24,33	28	27	2,73	2,13	36,3	38,0	0,42	0,42	13,24	13,52	0,395	0,427
10	a_3	b_2	c_4	d_1	0,64	0,66	0,86	0,87	30,78	29,50	27	25	2,75	2,58	24,3	23,3	0,92	0,92	2,42	2,54	0,452	0,450
11	a_3	b_3	c_1	d_3	0,63	0,61	0,77	0,78	34,98	34,16	24	22	2,89	2,69	62,3	62,0	0,85	0,85	9,20	9,42	0,658	0,754
12	a_3	b_4	c_2	d_2	0,61	0,60	0,76	0,76	21,65	20,63	23	22	2,85	2,52	43,3	42,3	0,87	0,96	12,51	14,02	0,323	0,234
13	a_4	b_1	c_4	d_2	0,58	0,59	0,73	0,74	8,04	8,54	18	20	2,88	2,71	53,6	54,6	0,31	0,33	16,56	17,12	0,387	0,342
14	a_4	b_2	c_3	d_3	0,60	0,61	0,81	0,80	16,43	15,71	29	30	4,39	4,13	80,6	82,6	0,38	0,39	2,07	2,12	0,702	0,748
15	a_4	b_3	c_2	d_1	0,62	0,63	0,87	0,86	14,32	15,28	22	21	2,34	2,11	42,6	44,6	0,35	0,39	8,52	9,32	0,772	0,740
16	a_4	b_4	c_1	d_4	0,52	0,51	0,68	0,69	39,54	38,32	27	26	3,44	3,01	36,0	35,6	0,49	0,54	8,30	8,43	0,604	0,619

Примітка: * y_1, y_1' – вільна насипна густина першої і другої серії відповідно, г, см³; y_2, y_2' – насипна густина порошоків після ущільнення першої і другої серії відповідно, г, см³; y_3, y_3' – плинність порошкових мас першої і другої серії відповідно, 100 г/сек.; y_4, y_4' – кут природного укосу порошкових мас першої і другої серії відповідно, град.; y_5, y_5' – однорідність маси таблеток першої і другої серії відповідно, ±%; y_6, y_6' – стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії відповідно, Н; y_7, y_7' – стиранисть таблеток першої і другої серії відповідно, %; y_8, y_8' – розпадання таблеток першої і другої серії відповідно, хв, **D** і **D'** – функція бажаності першої і другої серії відповідно.

факторів вибрати кращі допоміжні речовини, враховуючи їх дію та наявність у заводу-виробника: просолв 90 із зразків мікрокристалічної целюлози, плаздон К 29-32 із зразків поліплаздонів, неусілін УС-2 з групи ковзких речовин, з групи речовин на основі цукрів обрано компрі С.

Отже, комбінація просолв 90, плаздон К 29-32, цукор компрі С і неусілін УС 2 є найбільш перспективною при розробці оптимального складу таблеток і підлягає експериментальній перевірці. При цьому раціонально також дослідити їх оптимальне співвідношення в складі таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном. Кількісні фактори та їх рівні, що вивчалися при створенні оптимального складу таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном, наведені в табл. 4.

Таблиця 4

Кількісні фактори та їх рівні, що вивчалися при створенні оптимального складу таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном

Фактори	Рівні факторів				
	нижня зіркова точка «-α»	нижній «-»	основний «0»	верхній «+»	верхня зіркова точка «+α»
x ₁ – маса плаздону К 29-32, г	0,0146	0,0200	0,0280	0,0360	0,0420
x ₂ – маса цукру компрі С, г	0,0210	0,0240	0,0280	0,0320	0,0350
x ₃ – маса неусіліну УС 2, г	0,0013	0,0040	0,0080	0,0120	0,0160
Просолв 90	До необхідної середньої маси таблеток				

Для вивчення трьох кількісних факторів використовували ротатабельний симетричний уніформ план другого порядку. Матриця планування експерименту та результати дослідження порошкових мас і таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном наведені в табл. 5

Таблиця 5

План експерименту та результати дослідження порошкових мас і таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном*

№ серії	x1	x2	x3	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅	y ₆	y ₇	y ₈
1	+	+	+	0,66	0,78	20	10,93	1,58	67,3	0,20	19,3
2	-	+	+	0,63	0,77	27	11,43	1,04	65,3	0,18	17,5
3	+	-	+	0,64	0,77	27	13,34	1,13	58,6	0,22	17,1
4	-	-	+	0,63	0,77	28	10,25	1,21	61	0,18	11,5
5	+	+	-	0,66	0,82	30	13,12	1,59	60	0,25	19,2
6	-	+	-	0,64	0,77	28	12,32	0,72	51	0,28	12,5
7	+	-	-	0,64	0,77	24	12,35	0,82	46,83	0,28	16,3
8	-	-	-	0,64	0,77	26	11,39	1,02	42,5	0,29	11,2
9	+α	0	0	0,67	0,79	24	12,29	1,37	52,83	0,28	15,5
10	-α	0	0	0,62	0,75	26	11,90	1,03	53	0,23	10,5
11	0	+α	0	0,63	0,77	25	11,17	1,23	66,66	0,20	19,5

12	0	- α	0	0,62	0,75	20	10,96	0,97	53	0,27	16,5
13	0	0	+ α	0,59	0,71	26	13,35	1,26	67,5	0,18	18,5
14	0	0	- α	0,62	0,77	24	13,33	0,96	48	0,29	14,3
15	0	0	0	0,61	0,75	26	13,64	0,96	54,5	0,24	14,2
16	0	0	0	0,62	0,76	27	13,54	0,97	54,5	0,25	14,5
17	0	0	0	0,62	0,75	26	13,57	0,97	54	0,25	15,3
18	0	0	0	0,61	0,75	28	14,10	1,05	54,5	0,24	14,5
19	0	0	0	0,61	0,76	28	14,61	1,02	55	0,25	15,4
20	0	0	0	0,61	0,75	26	13,56	1,05	53,5	0,24	15,5

Примітка: *Позначення вивчених відгуків аналогічне до позначень табл. 4

Взаємозв'язок між вивченими факторами та фармако-технологічними властивостями порошкових мас і таблеток ізоніазиду з тіотриазоліну описується рівняннями регресії другого порядку:

$$y = b_0x_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + b_{23}x_2x_3 + b_{11}x_1^2 + b_{22}x_2^2 + b_{33}x_3^2$$

Взаємозв'язок між вивченими факторами і вільною насипною порошковою густиною ізоніазиду з тіотриазоліном та допоміжними речовинами описується наступним рівнянням регресії:

$$y_1 = 0,612 + 0,011x_1 + 0,005x_2 - 0,005x_3 + 0,005x_1x_2 + 0,014x_1^2 + 0,007x_2^2$$

(В це та нижченаведені рівняння регресії включені тільки статистично значущі коефіцієнти).

Згідно з отриманим рівнянням регресії, із збільшенням кількості плаздону К 29-32 і цукру компрі С вільна насипна густина підвищується, а неусіліну УС 2 - понижується. Коефіцієнти парних взаємодій є незначущими. Значущі квадратичні коефіцієнти для факторів x_1 і x_2 .

Взаємозв'язок між вивченими факторами і насипною порошковою густиною після ущільнення ізоніазиду з тіотриазоліном та допоміжними речовинами описується наступним рівнянням регресії:

$$y_2 = 0,752 + 0,009x_1 + 0,007x_2 - 0,0103x_3 + 0,007x_1x_2 + 0,011x_1^2 + 0,006x_2^2$$

Аналіз рівняння регресії засвідчив про однаковий вплив вивчених факторів як на насипну густина вільну, так і на насипну густина після ущільнення. Дослідження порошкових мас ізоніазиду з тіотриазоліном та ДР вказує, що зберігається тенденція до підвищення її значення із збільшенням кількості плаздону К 29-32 і цукру компрі С в її складі і зменшення – при збільшенні кількості неусіліну УС 2.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і плинністю порошкових мас ізоніазиду з тіотриазоліном та допоміжними речовинами описується наступним рівнянням регресії:

$$y_3 = 13,64 + 0,38x_1 - 0,21x_3 - 0,43x_1x_2 - 0,32x_2x_3 - 0,57x_1^2 - 0,94x_2^2$$

Згідно рівняння регресії, із збільшенням кількості плаздону К 29-32 в складі таблетованої маси її плинність погіршується, а кількості цукру компрі С – покращується. Кількість неусіліну УС 2 в межах вивчених інтервалів на плинність порошкової маси не впливає.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і кутом природного відкосу порошкових мас ізоніазиду з тіотриазоліном та допоміжними речовинами описується наступним рівнянням регресії:

$$y_4 = 26,75 - 0,85x_1 - 1,05x_1x_3 - 2,05x_2x_3 - 1,05x_2^2$$

На підставі рівняння регресії встановлено, що кут природного укосу зменшується при збільшенні кількості плаздону К 29-32 в складі порошкової маси і, навпаки, підвищується при збільшенні кількості цукру компрі С. Фактор x_3 статистично незначущий, однак проявляється суттєва взаємодія між фактором x_3 та x_2 ($b_{23} = - 2,00$) та x_1x_3 ($b_{13} = - 1,00$). Значення коефіцієнтів парних взаємодій значно перевищує величину лінійних коефіцієнтів для факторів x_1 і x_2 , отже в залежності від того, на яких рівнях вивчати кількісні фактори змінюється значення кута природного укосу. Зазначимо, що у всіх серіях дослідів первинні значення кута природного відкосу не перевершували 30 град.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і однорідністю маси таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном та допоміжними речовинами описується наступним рівнянням регресії:

$$y_5 = 1,00 + 0,12x_1 + 0,09x_2 + 0,09x_3 + 0,21x_1x_2 + 0,06x_1^2 + 0,04x_2^2 + 0,04x_3^2$$

При збільшенні кількості плаздону К 29-32 та цукру компрі С в складі таблеткової маси її однорідність погіршується. Кількість неусіліну УС 2 у вивчених інтервалах на однорідність маси таблеток не впливає. Зазначимо, що у всіх серіях дослідів однорідність маси таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном була доброю, в досліді № 5 вона була максимальною - $\pm 1,59$ % при фармакопейній вимозі $\pm 5,00$. Такі добрі показники щодо однорідності маси таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном можна пояснити тим, що при збільшенні кількості плаздону К 29-32 і цукру компрі С зменшується кількість просолву 90, як компонента таблеток. Просолв 90 створений спеціально для отримання таблеток методом прямого пресування для випадків, коли потрібно надати їм добру плинність і змішуваність.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і стійкістю до роздавлювання таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном описується наступним рівнянням регресії:

$$y_6 = 54,33 + 0,92x_1 + 4,22x_2 + 6,20x_3 + 1,13x_1x_2 - 1,71x_1x_3 - 1,08x_2x_3 - 0,59x_1^2 + 1,85x_2^2 + 1,17x_3^2$$

В наведеному рівнянні регресії статистично значущими є всі коефіцієнти. Згідно з рівнянням регресії, визначальний вплив на стійкість таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном до роздавлювання проявляє фактор x_3 - із збільшенням кількості неусіліну УС 2 в складі таблеток їх міцність підвищується. Ефект фактора x_3 в 1,16 рази перевищує фактор x_2 і у 6,7 рази - фактор x_1 . Зі збільшенням кількості цукру компрі С та плаздону К 29-32 в складі таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном їх стійкість до роздавлювання підвищується.

В рівнянні регресії проявляється статистична значущість парних та квадратичних коефіцієнтів. Це означає, що в залежності від того, на якому рівні вивчаються три фактори, суттєво змінюється значення стійкості таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном до роздавлювання. Так, наприклад, якщо фактор x_3 і x_1 вивчати на верхніх зіркових точках, то очікуване значення стійкості таблеток до роздавлювання буде складати 69 Н.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і стиранистю таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном описується наступним рівнянням регресії:

$$y_7 = 0,245 + 0,008x_1 - 0,013x_2 - 0,037x_3 + 0,012x_1x_3 - 0,005x_2^2 - 0,005x_3^2$$

Визначальний вплив на стиранисть таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном проявляє фактор x_3 , ефект якого в 2,84 рази більший фактора x_2 і 4,62 рази фактора x_1 . Зі збільшенням кількості неусіліну УС 2 та цукру компрі С стиранисть таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном зменшується, а кількості плаздону К 29-32 – підвищується. Отримані у всіх серіях дослідів таблетки ізоніазиду з тіотриазоліном відзначалися високою стійкістю до стирання. В жодній серії дослідів значення вказаного показника не перевищувало 0,3% при встановленій нормі 1%. Це свідчить про раціональний підбір ДР.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і розпаданню таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном та допоміжними речовинами описується наступним рівнянням регресії:

$$y_8 = 14,90 + 2,02x_1 + 1,27x_2 + 0,97x_3 - 0,73x_1^2 + 1,03x_2^2 + 0,47x_3^2$$

Згідно рівняння регресії, із збільшенням кількості плаздону К 29-32, цукру компрі С і неусіліну УС 2 час розпаданню таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном підвищується. Вважаємо, що схильність таблеток ізоніазиду до розпаданню залежать від їх стійкості до роздавлювання. Розпаданню таблеток відбувається пошарово.

Проведені дослідження показали, що у 10-ти серіях дослідів час розпаданню таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном складав менше 15 хв, у 18-ти стійкість таблеток до роздавлювання складала більше 50 Н, у всіх серіях дослідів стиранисть таблеток була менше 1% і однорідність маси – менше $\pm 5\%$. Отже, будь-яка із 10-ти серій, де час розпаданню таблеток був менше 15 хв може вважатися оптимальною. Проте, час розпаданню таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном на верхній межі слід вважати критичним з позиції наступних біофармацевтичних досліджень, так і з позиції зміни цього показника при різних тисках пресування. Тому проведені перетворення трьохфакторної моделі в двохфакторну з наступною побудовою графіка.

У відповідності з рекомендаціями, перетворення проводили рівняння для y_8 . При цьому фактор x_3 стабілізували на верхньому рівні після цього рівняння регресії приймали наступний вигляд:

$$y_5 = 1,003 + 0,124x_1 + 0,089x_2 + 0,211x_1x_2 + 0,068x_1^2 + 0,032x_2^2$$

$$y_6 = 63,952 - 0,795x_1 + 3,14x_2 + 1,133x_1x_2 - 0,59x_1^2 + 1,85x_2^2$$

$$y_7 = 0,194 + 0,02x_1 - 0,013x_2 - 0,005x_2^2$$

$$y_8 = 14,973 + 1,774x_1 + 1,262x_2 - 0,685x_1^2 + 1,206x_2^2$$

На підставі перетворених рівнянь регресії будували лінії рівного виходу в системі координат x_1 і x_2 і знаходили оптимальну точку, при якій час розпадання таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном був найменший. Це відбувається, коли фактор x_1 вивчали на нижній зірковій точці, а фактор x_2 - на нижньому рівні. При такому поєднанні значення однорідності маси таблеток буде складати $\pm 1,28\%$, стійкість до роздавлювання - 64,2 Н, стираність - 0,17% і час розпадання - 9,9 хв.

Це дає нам можливість запропонувати наступний склад таблетки:

ізоніазид 0,2 г; тіотриазолін 0,05 г; просолв 90 0,0680 г; плаздон К 29-32 0,042 г; цукор компрі С 0,0240 г; неусілін УС 2 0,0120 г; кальцію стеарат 0,004 г.

Середня маса 0,4000 г

На підставі проведених досліджень розроблено раціональну технологію таблеток "Тріотиазид" методом прямого пресування, яку апробовано в умовах промислового виробництва на заводі АТ "Лекхім-Харків". Технологічну схему виробництва наведено на рис. 1.

Розробка методик стандартизації таблеток "Тріотиазид"

У розділі дисертантом наведені результати досліджень з розробки сучасних фізико-хімічних методик стандартизації отриманих таблеток сучасним, високоточним методом вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Для цього попередньо вивчені методи стандартизації кожної діючої речовини окремо, а також штучної суміші (4:1), таблеткової маси, а після цього розроблену методику успішно застосовано для розроблених таблеток.

По-перше, було розроблено методику спільного визначення якісного та кількісного вмісту ізоніазиду та тіотриазоліну в штучній суміші методом ВЕРХ. Для цього попередньо були проведені дослідження з підбору умов проведення аналізу, рухомої і нерухомої фази. Це непросте завдання, оскільки обидва компоненти мають різну кислотно-основну природу: тіотриазолін має кислотний характер, а ізоніазид є досить сильною основою.

В ході проведених досліджень були підібрані оптимальні умови проведення аналізу штучної суміші: колонка: Prontosil 120- 5- CN, 250 x 4.0 mm, діаметр часток 5 мкм; елюент: 0,05 % розчин трифтороцтової кислоти в воді; швидкість рухомої фази 1 мл/хв; аналітична довжина хвилі детектора: 220 нм; об'єм введеної проби: 20 мкл.

Для перевірки лінійності детектора нами було приготовлено п'ять досліджуваних розчинів з різною концентрацією діючих речовин, ізоніазиду від 3,2 мкг/мл до 64 мкг/мл, тіотриазоліну від 0,8 мкг/мл до 16 мкг/мл.

Результати визначення ізоніазиду та тіотриазоліну методом ВЕРХ були використані для перевірки лінійності відгуку детектора. Відповідні калібрувальні прямі представлені на рис. 2 та 3.

В ході виробництва особливу увагу приділяють контролю якості таблеткової маси. Особливо це стосується визначення кількісного вмісту діючих речовин. Для якісного і кількісного визначення діючих речовин у таблетковій масі (ізоніазиду та тіотриазоліну 4:1) була апробована методика ВЕРХ.

Вихідна сировина,
проміжна продукція та
матеріали

Контроль у процесі
виробництва

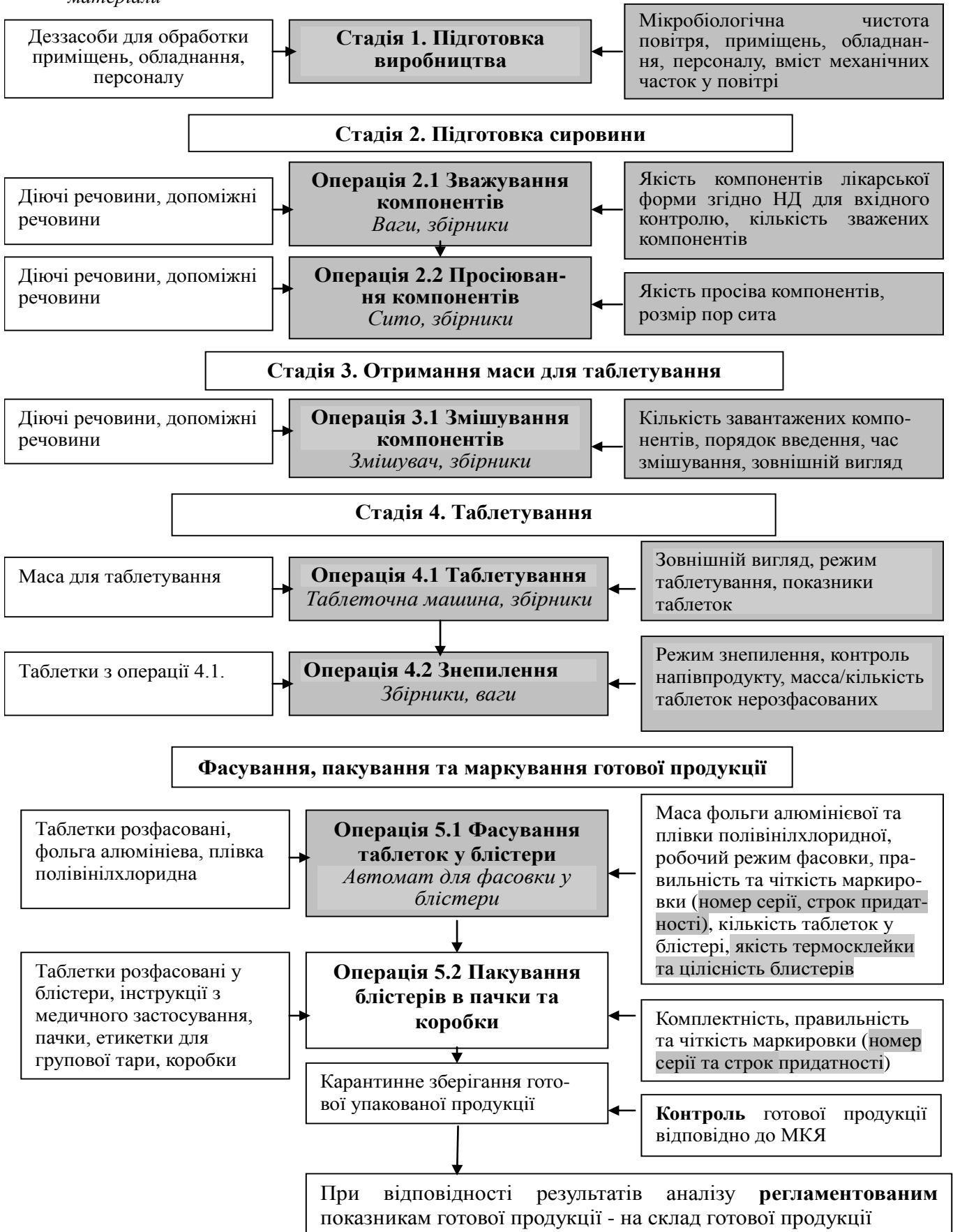
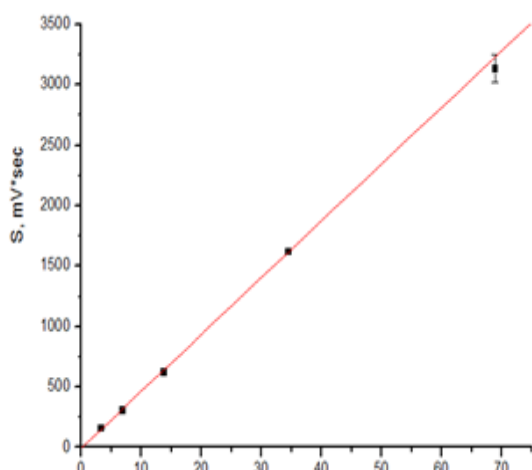
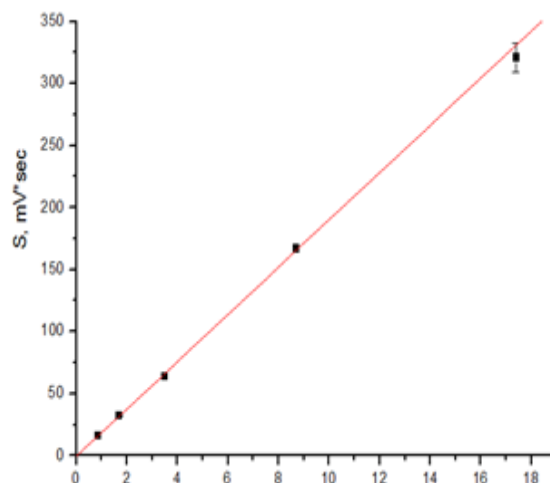


Рис. 1. Технологічна схема виробництва таблеток "Тріотіазид"



C (ізоніазиду), мкг/мл

Рис. 2. Графік залежності площі піка ізоніазиду від концентрації



C (тіотриазоліну), мкг/мл

Рис. 3. Графік залежності площі піка тіотриазоліну від концентрації

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором в умовах наведених вище.

Зразок хроматограми розчину стандартного зразку ізоніазиду з тіотриазоліном (4:1) наведено на рис. 4; зразок хроматограми досліджуваного розчину таблеткової маси наведено на рис. 5.

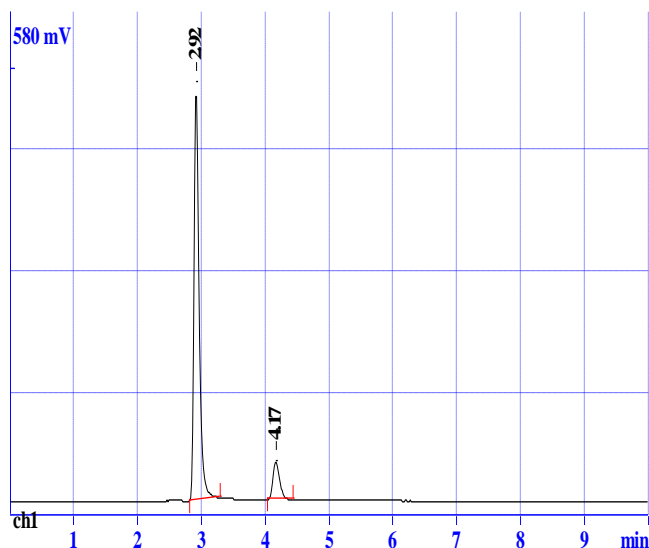


Рис. 4. Хроматограма розчину стандартного зразку ізоніазиду з тіотриазоліном (4:1)

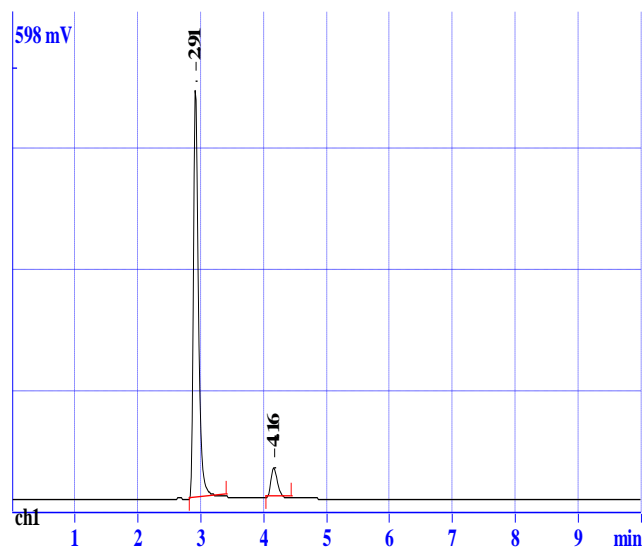


Рис. 5. Хроматограма досліджуваного розчину таблеткової маси

Результати аналізу п'яти зразків таблеткової маси методом ВЕРХ наведені в табл. 6.

Як видно з наведених в табл. 6 даних кількісного визначення діючих речовин запропонована методика ВЕРХ є високоточною і відтворюваною.

В подальшому визначали доброякісність отриманих таблеток "Тріютиазид" згідно методик ДФУ (опис; ідентифікація; однорідність маси; середня маса; супровідні домішки; розчинення; кількісне визначення діючих речовин; умови зберігання; терміни придатності).

В нашій роботі ми зупинилися на деяких з них, а саме: опис, середня маса, ідентифікація, розпадання, розчинення, кількісне визначення. Розробку методів стандартизації проводили в лабораторних умовах на 6 серіях отриманих таблеток (таблетки "Тріютиазид" №10 у блістері, 3 або 6 блістерів в пачці). Розглянемо деякі з них.

Таблиця 6

Результати аналізу зразків таблеткової маси методом ВЕРХ

Зразок	Наважка таблеткової маси	Ізоніазид		Тіотриазолін	
		Площа, S, mV*sec	Знайдено в г	Площа, S, mV*sec	Знайдено в г
		Середня площа трьох вимірювань		Середня площа трьох вимірювань	
1	2	3	4	5	6
ТМ 1	0,08058	3027,141	0,2091	300,414	0,0502
ТМ 2	0,08048	3014,273	0,2085	290,643	0,0487
ТМ 3	0,08040	3046,266	0,2098	319,529	0,0537
ТМ 4	0,08050	3035,521	0,2099	305,790	0,0512
ТМ 5	0,08633	3125,484	0,2005	339,902	0,0532
Розчин порівняння	РСЗ ізоніазиду 0,03954 РСЗ тіотриазоліну 0,01128	2841,501		333,925	

Розчинення. Останім часом велику увагу приділяють біодоступності лікарських форм, особливо таблеткам. Згідно положень в комбінованих лікарських формах розчинення визначають за однією діючою речовиною, яка знаходиться в лікарській формі в меншій кількості, але в даному випадку основною діючою речовиною є ізоніазид, який і проявляє основну дію. Тому перевірку тесту розчинення проводили саме за ізоніазидом.

Визначення проводили методом ВЕРХ згідно вимог ДФУ в умовах, вказаних в розділі "кількісне визначення". Визначення проводили відповідно до вимог ДФУ п. 2.9.3, використовуючи прилад з лопаттю в наступних умовах: середовище розчинення – вода, об'єм середовища розчинення – 1000 мл, швидкість обертання лопаті – 100 об/хв, температура середовища розчинення ($37 \pm 0,5$ °C), час розчинення – 45 хв. Результати аналізу зразків таблеток методом ВЕРХ наведені в табл. 7.

Результати тесту "розчинення" зразків таблеток "Тріютиазид"

Зразок	Вміст ізоніазиду в одній таблетці	Ізоніазид	
		Площа, S, mV*sec	Знайдено в відсотках
		Середня площа трьох вимірювань	
№ 1	0,2000	2354,693	85
№ 2	0,2000	2493,204	90
№ 3	0,2000	2465,502	89
№ 4	0,2000	2631,715	95
№ 5	0,2000	2687,120	97
Розчин порівняння	РСЗ ізоніазиду 0,0205	2839,482	

Як видно з наведених в табл. 7 даних розчинення таблеток "Тріютиазид" становить від 85 до 97 відсотків, що лежить в межах вимог ДФУ.

Кількісне визначення. Для кількісного визначення діючих речовин у складі таблеток використали метод ВЕРХ

Зразок хроматограми досліджуваного розчину таблеткової маси ізоніазиду з тіотриазоліном наведено на рис. 6.

Зразок хроматограми розчину стандартного зразку ізоніазиду з тіотриазоліном (4:1) наведено на рис. 7.

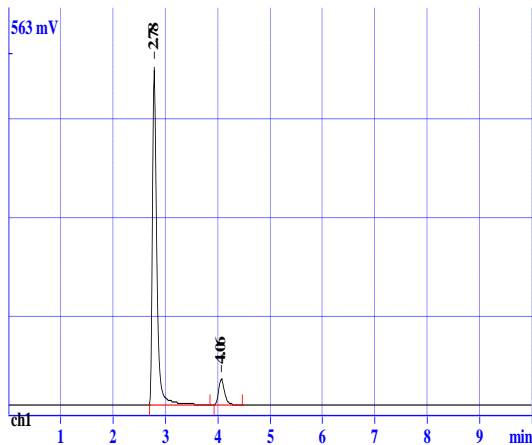


Рис. 6. Хроматограма досліджуваного розчину таблеток "Тріютиазид"

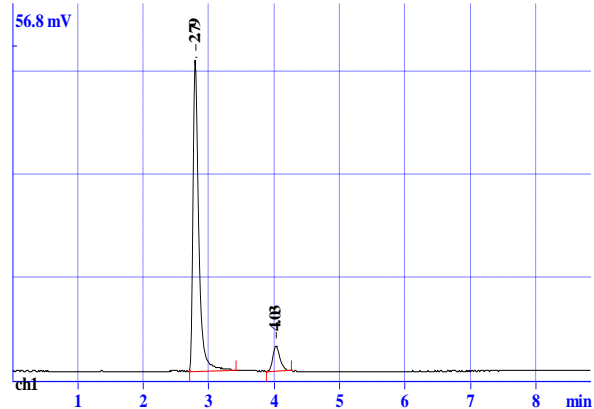


Рис. 7. Хроматограма розчину стандартного зразку

Приготування РСЗ та умови проведення аналізу аналогічні з проведенням аналізу таблеткової маси.

З отриманих експериментальних даних вміст діючих речовин лежить в допустимих межах відповідно вимог ДФУ (ізоніазид від 0,2002 г до 0,2097 г, тіотриазолін від 0,0487 г до 0,0512 г, а відповідно вимог ДФУ повинно бути: ізоніазиду від 0,1900 г до 0,2100 г, тіотриазоліну від 0,0470 г до 0,0513 г).

Розроблена методика кількісного визначення діючих речовин в таблетках методом ВЕРХ є відтворюваною, чутливою, точною. На основі проведених досліджень розроблений проект МКЯ для створених комбінованих таблеток.

Дослідження впровадженні в науково-педагогічну діяльність кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету.

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

Дослідження проводили на базі ЦНДЛ (керівник професор Абрамов А. В.) та кафедри фармакології ЗДМУ (завідувач професор Беленічев І. Ф.).

З метою підтвердження більш високої безпечності комбінованого препарату "Тріютиазид" в порівнянні з ізоніазидом були проведені фармакологічні дослідження. Вивчення гострої і хронічної токсичності проведено згідно вимог ДЕЦ МОЗ України на 120 білих безпородних щурах обох статей масою 140-160 г. Встановлено, що комбінування ізоніазиду з тіотриазоліном призводить до зниження показників гострої токсичності (LD_{50}) ізоніазиду при пероральному введенні з 1500 до 6691 мг/кг (VI клас токсичності); до "згладжування" клінічної картини гострого отруєння ізоніазидом і зменшенню тривалості симптомів інтоксикації на 5-7 днів в порівнянні з ізоніазидом. Вивчення хронічної токсичності при 90-добовому введенні експериментальним тваринам в терапевтичних біоеквівалентних дозах "Тріютиазид" і ізоніазиду показало переваги комбінованого препарату, який проявляв достовірно більш низьку кардіо-, нейро-, гепато- та гемототоксичність. Так, 90-добове введення "Тріютиазид" приводило, в порівнянні з аналогічним введенням ізоніазиду, до менш виражених змін показників крові (ШОЕ, загального гемоглобіну, еритроцитів і лейкоцитів), показників токсичного враження печінки (АЛТ, АСТ, лужна та кисла фосфатази, лактатдегідрогеназа, загального білка, ліпідів сироватки крові, навантажувальних проб (гексеналовий тест, тимолова, бромсульфоалеїнова проба) і маркерів оксидативного стресу (альдегідфенілгідразони і карбоксифенілгідразони) та менш вираженому пригніченню енергетичного метаболізму (глюкоза, глюкозо-6- фосфат, глікоген, АТФ, малат, цитохром-С-оксидази, малат дегідрогеназа).

ВИСНОВКИ

В ході досліджень розроблено склад, технологію та методи стандартизації таблеток "Тріютиазид" для лікування туберкульозу, до складу яких входять ізоніазид – препарат першого ряду та антиоксидант – тіотриазолін, який зменшує токсичний вплив ізоніазиду на організм людини.

1. Проведено аналітичну оцінку даних наукової літератури в розрізі новітніх уявлень щодо лікування туберкульозу, методичних підходів до створення комбінованих таблеткованих лікарських форм, а також перспектив застосування препаратів, розроблених на основі основної діючої речовини та антиоксидантів з метою лікування інфекційних хвороб та невілювання побічних дій основної діючої речовини.

2. Проведено комплекс фармакологічних досліджень з метою обґрунтування оптимального складу діючих речовин, які введені до комбінованої лікарської форми - таблеток "Тріютиазид". Встановлено, що оптимальним є співвідношення діючих речовин : ізоніазиду і тіотриазоліну 4:1.

3. Проведені квантово-хімічні розрахунки комплексів ізоніазиду з МТСА і морфоліном, свідчать, що між діючими речовинами не виникає стійких хімічних зв'язків, а тільки водневі, що дає можливість поєднання тіотриазоліну та ізоніазиду в одній лікарській формі у вигляді таблеток. Для створення таблеток, що містить ізоніазид і тіотриазолін, розроблено склад і технології їх отримання як методом вологої грануляції, так і прямого пресування. З вивчених допоміжних речовин (наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі) відібрано оптимальні, які забезпечують всі фармако-технологічні вимоги, які висувуються до таблеткованої лікарської форми ДФУ. Розроблено технології виробництва таблеток "Тріютиазид" як методом вологої грануляції, так і методом прямого пресування, і опрацьовані на заводі ЗАТ"Лекхім-Харків".

4. Для отриманих таблеток "Тріютиазид" розроблено оптимальні високоточні, відтворювані методи стандартизації (ідентифікація, розчинення, кількісне визначення методом ВЕРХ ізоніазиду з тіотриазоліном в одній наважці) діючих речовин, на основі яких розроблено проект методик контролю якості (МКЯ).

5. В ході фармакологічних досліджень встановлено, що комбінування ізоніазиду з тіотриазоліном призводить до зниження показників гострої токсичності (LD_{50}) ізоніазиду при пероральному введенні з 1500 до 6691 мг/кг; до "згладжування" клінічної картини гострого отруєння ізоніазидом і зменшенню тривалості симптомів інтоксикації на 5-7 днів; до зменшення загальної - і нейротоксичності ізоніазиду при хронічному введенні; до зменшення гематотоксичності ізоніазиду - нормалізації показників крові - ШОЕ, загального гемоглобіну, еритроцитів і лейкоцитів; до значного зниження гепатотоксичної дії ізоніазиду.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у фахових виданнях

1. Оптимізація методики визначення технологічних домішок у субстанції тіотриазоліну / Л. І. Кучеренко, В. В. Ващенко, З. Б. Моряк, О. О. Портна, Л. І. Шаповалова, М. О. Авраменко, Н. В. Парнюк, О. В. Хромильова, К. П. Шабельник // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2011 – №. 1. – С. 49–53. (Особистий внесок: аналіз та узагальнення експериментальних результатів, підготовка статті).

2. Создание фиксированных лекарственных комбинаций для лечения туберкулеза / Л. И. Кучеренко, О. В. Хромылева, И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур, С. А. Моргунцова, Н. В. Бухтиярова, Е. А. Портная // Междунар. науч. конф. «Современная фармацевтика: потенциал роста в долгосрочной перспективе», г. Киров, 26-27 нояб. 2013. – Киров, 2013. – С. 88–94. (Особистий внесок: узагальнення літературних джерел, проведення експериментальних даних, підготовка статті).

3. Кучеренко Л. І. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном методом вологої грануляції / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова // Фармац. часопис. – 2013. – № 4 (29). – С. 83–87. (Особистий внесок: узагальнення літературних джерел, проведення експериментальних даних, підготовка статті).

4. Кучеренко Л. І. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном методом прямого пресування / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова // Фармац. часопис. – 2014. – № 1 (29). – С. 80–84. (Особистий внесок: узагальнення літературних джерел, проведення експериментальних даних, підготовка статті).

5. Теоретическое исследование строения комплексов изониазида с тиотриазолином / Р. И. Зубатюк, Л. И. Кучеренко, И. А. Мазур, О. В. Хромильова, О. В. Шишкин // Химия гетероциклич. соединений. – 2014. – № 3. – С. 476–482. (Особистий внесок: узагальнення літературних джерел, проведення експериментальних даних, підготовка статті).

6. Підбір оптимальних умов аналізу штучної суміші ізоніазиду та тіотриазоліну методом вискоєфективної рідинної хроматографії / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, З. Б. Моряк, Г. І. Ткаченко // Запорж. мед. журн. – 2014. – № 2. – С. 118–120. (Особистий внесок: узагальнення літературних джерел, проведення експериментальних даних, підготовка статті).

7. Кучеренко Л. І. Розробка оптимального складу і технології таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном методом прямого пресування / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова // Фармац. часопис. – 2014. – № 2 (30). – С. 31–35. (Особистий внесок: аналіз, проведення та узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).

8. Щодо постадійного контролю виробництва таблеток / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, З. Б. Моряк, Г. І. Ткаченко, Г. В. Ващенко // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2014. – № 2. – С. 31–34. (Особистий внесок: аналіз, проведення та узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).

Патенти

9. Патент на винахід 100355 Україна, МПК С 07D 413/12 (2006.01) С 07D 249/12 (2006.01) С 07D 295/037 (2006.01) С 07D 403/12 (2006.01). Спосіб отримання морфолінію 3-метил-1,2,4 - триазоліл-5-тіоацетату / Мазур І. А., Кучеренко Л. І., Вінниченко Т. Ю., Гринащук О. І.; Калашнікова О. Є., Авраменко М. О., Хромильова О. В.; патентовласник ТОВ «Науково-виробниче об'єднання «Фарматрон». – № а 201211317; заявл. 01.10.12 ; опубл. 10.12.12, Бюл. № 23. (Особистий внесок: участь у патентному пошуку, плануванні експерименту, участь в експерименті, підготовці формули винаходу та опису до патенту, оформленні патенту).

10. Патент на изобретение 2545731 РФ, А61К 9/20 (2006.01) А61К 31/4409 (2006.01) А 31/419661К (2006.01) А61К 31/06 (2006.01). Комбинированное противотуберкулезное лекарственное средство / Кучеренко Л.И., Хромильова О.В., Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Портная Е.А.; патентовласник ТОВ «Науково-виробниче об'єднання «Фарматрон». – № 2013148288/15; заявл. 29.10.13;

опубл. 10.04.15, Бюл. № 10. (Особистий внесок: участь у патентному пошуку, розробці технології одержання комбінованого препарату, підготовці формули винаходу та опису до патенту, оформленні патенту).

11. Патент на винахід 107884 Україна, МПК А61К 9/20 (2006.01), А61К 31/41 (2006.01), А61К 31/4409 (2006.01). Комбінований протитуберкульозний лікарський засіб / Кучеренко Л. І., Хромильова О. В., Беленічев І.Ф., Мазур І.А., Портна О.О.; патентовласник ТОВ «Науково-виробниче об'єднання «Фарматрон». – № а 201311494; Заявл. 30.09.2013; опубл. 25.02.2015, Бюл. № 4. (Особистий внесок: участь у патентному пошуку, розробці технології одержання комбінованого препарату, підготовці формули винаходу та опису до патенту, оформленні патенту).

Інформаційний лист

12. Підвищення ефективності лікування туберкульозу / Беленічев І. Ф., Кучеренко Л. І., Хромильова О. В., Шальмін О. С., Растворов О. А. – К., 2014. – 4 с. – (Інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я / Укрмедпатентінформ; № 221-2014, Вип. 2 з проблеми «Фармація»). (Особистий внесок: участь у експерименті, аналіз, узагальнення експериментальних даних, підготовка матеріалів).

Тези

13. Удосконалення методики визначення технологічних домішок у субстанції тіотриазоліну / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, З. Б. Моряк, О. О. Портна, Н. В. Парнюк // Людина та ліки-Україна : VI нац. конгрес, 21-22 бер. 2013 року. – К., 2013. – С. 36.

14. Кучеренко Л. І. Щодо доцільності створення комбінованої лікарської форми з ізоніазидом / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, І. Ф. Беленічев // Ліки людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали ХХХ всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 23 трав. 2013 р. – Х., 2013. – С. 72–73.

15. Визначення ізоніазиду та тіотриазоліну методом ВЕРХ / О. В. Хромильова, Л. І. Кучеренко, О. В. Ващенко, В. В. Ващенко // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали 5-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27-28 вер. 2013 р. – Тернопіль, 2013. – С. 199–201.

16. Создание комбинированного препарата изониазида с тиотриазолином (Триатиозид) - повышение безопасности противотуберкулезной терапии / И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко, О. В. Хромылева, Н. В. Бухтиярова, И. А. Мазур, С. А. Моргунцова // Materiály mezinárodní vědecko - praktická conference "Přední vědecké novinky - 2013", (27 srpna-05 září 2013 roku). –Praha, 2013. – P. 19–22.

17. Создание комбинированного лекарственного средства для лечения туберкулеза / Л. И. Кучеренко, О. В. Хромылева, И. Ф. Беленичев И. А. Мазур, Е. А. Портная // Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України : матеріали наук.-практ. конф., 6-7 груд. 2013 р. – Одеса, 2013. – С. 193–194.

18. Кучеренко Л. І. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток "ІТ" методом вологої грануляції / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова // Ліки людині.

Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: матеріали XXXI Всеукр. наук.-практ. конференції з міжнар. участю, 22 трав. 2014 р. – Х., 2014. – С. 82–83.

19. Щодо створення нового комбінованого лікарського засобу для лікування туберкульозу з метою зменшення побічної дії базового препарату / О. В. Хромильова, Л. І. Кучеренко, І. Ф. Беленічев, О. О. Портна, О. А. Растворов // Медична хімія. – 2014. – № 4 (61). – С. 118.

20. Щодо підвищення лікування туберкульозу / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, І. Ф. Беленічев, О. С. Шальмін // Українські мед. вісті. – 2014. – Т. 11, число 1-4 (80-83XV) : конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств, 16-18 жовтня 2014, м. Чернівці. – С. 133–134.

АНОТАЦІЯ

Хромильова О.В. Розробка технології і стандартизація таблеток на основі ізоніазиду з тіотриазоліном. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2015.

Дисертація присвячена розробці та стандартизації нового комбінованого таблеткованого лікарського препарату для лікування туберкульозу до складу якого входять ізоніазид (препарат першого ряду для лікування та профілактики туберкульозу) та тіотриазолін (антиоксидант).

На підставі результатів фізико-хімічних, технологічних та фармакологічних властивостей діючих речовин з використанням методів математичного планування експерименту розроблено склад і технологію отримання таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном методом вологої грануляції та методом прямого пресування.

Для отриманих таблеток "Тріютиазид" розроблено методики стандартизації діючих речовин, на основі яких розроблено проект методик контролю якості.

Ключові слова: Ізоніазид, тіотриазолін, таблетки, технологія.

АННОТАЦИЯ

Хромилева О.В. Разработка технологии и стандартизация таблеток на основе изониазида с тиотриазолином. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.03 – стандартизация и организация производства лекарственных средств. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2015.

Диссертационная работа посвящена разработке и стандартизации нового комбинированного лекарственного препарата для лечения туберкулеза, в состав которого входят изониазид - препарат первого ряда для лечения туберкулеза и тиотриазолин - антиоксидант. В основу исследования поставлена задача усовершенствования противотуберкулезного лекарственного средства - изониазида,

путем введения в состав другого активного вещества - тиотриазолина, который снижает его токсичность. В результате проведенных фармакологических исследований установлено, что оптимальное соотношение изониазида и тиотриазолина в лекарственной форме - 4:1.

С помощью квантово-химических расчетов теоретически обосновано и экспериментально подтверждено отсутствие химического взаимодействия между молекулами изониазида и тиотриазолина, что дало возможность комбинирования действующих веществ в одной лекарственной форме в виде таблеток.

Впервые методом математического планирования эксперимента научно обоснованы состав и технология нового противотуберкулезного комбинированного препарата "Триотиазид" в таблетках, в состав которого входят изониазид и тиотриазолин.

Разработаны состав и технология получения таблеток "Триотиазид" методом влажного гранулирования. При разработке новой таблетированной лекарственной формы среди 12 вспомогательных веществ отобраны оптимальные (наполнители, разрыхлители, связующие), которые обеспечивают все фармако-технологические требования, предъявляемые к таблетированной лекарственной форме ГФУ. Предложен следующий состав таблетки: изониазид 0,2 г; тиотриазолин 0,05 г; ПВП 0,012 г; крахмал картофельный 0,02 г; МКЦ 101 0,015 г; 3% крахмальный клейстер до получения пластичной массы; кальция стеарат 0,003 г; тальк 0,006 г.

В связи с выходом на рынок Украины новых вспомогательных веществ, дающих возможность получать таблетки методом прямого прессования нами разработаны состав и технология получения таблеток "Триотиазид" методом прямого пресования. При этом на этапе предварительных исследований установили вспомогательные вещества, с помощью которых можно получить таблетки методом прямого пресования. К факторам отнесли вспомогательные вещества, которые обладают хорошей текучестью, относительно высокой насыпной массой и по литературным данным используются для получения таблеток методом прямого прессования.

В ходе проведенных исследований из шестнадцати вспомогательных веществ (образцы микрокристаллической целлюлозы, полиплаздонов, сахаров и скользящих и сорбирующих веществ) отобраны пять оптимальных. Разработан оптимальный состав таблеток "Триотиазид": изониазид 0,2000 г; тиотриазолин 0,0500 г; просолв 90 0,0680 г; плаздон К 29-32 0,0420 г; сахар компри С 0,0240 г; неусилин УС 2 0,0120 г; кальция стеарат 0,004 г.

Разработаны технологические схемы производства таблеток "Триотиазид" как методом влажного гранулирования, так и методом прямого пресования, которые апробированы на заводе ЗАО "Лекхим".

Предложены методики стандартизации комбинированного лекарственного препарата "Триотиазид". Разработана методика ВЖХ для стандартизации (идентификации, количественного определения) действующих веществ в полученных таблетках. По результатам проведенных исследований разработан проект МКК на таблетки "Триотиазид".

Проведены фармакологические исследования в результате которых установлено, что комбинирование изониазида с тиотриазолином приводит к снижению показателей острой токсичности изониазида, общей и нейротоксичности изониазида при хроническом введении, значительному снижению гепатотоксического действия изониазида.

Экспериментально доказана стабильность препарата на протяжении двух лет хранения при температуре 15 - 25 °С.

Ключевые слова: изониазид, тиотриазолин, таблетки, технология.

THE SUMMARY

Khromylova O.V. Development of technology and standardization of tablets based on isoniazid and thiotriazoline. - Manuscript.

Dissertation for the degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences in specialty 15.00.03 - standartization and organization of pharmaceutical preparations manufacturing.- National University of Pharmacy, Kharkov, 2015.

The dissertation is devoted to the development and standardization of new combined tableted medicament for the treatment of tuberculosis including isoniazid (first-line drug for the treatment and prevention of tuberculosis) and thiotriazolin (antioxidant).

On the basis of physico-chemical, technological and pharmacological properties of drug substances using the methods of mathematical design of experiments, composition and technology of tablets with isoniazid and thiotriazoline by wet granulation and direct compression method was designed.

Correct methods for standardization of active ingredients, on which the quality control methods were drafted, were created for development of medicamnet "Triotiazid".

Keywords: isoniazid, thiotriazolin, tablets, technology.