

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

БІДНЕНКО ОЛЕКСАНДР СЕРГІЙОВИЧ

УДК 615.453.6.015.4.07

РОЗРОБКА І СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТАБЛЕТОК «АНГІОЛІН»

**15.00.03 – стандартизація та організація
виробництва лікарських засобів**

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук**

Харків – 2017

Дисертацією є рукопис.

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

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

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
ГРИЗОДУБ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ
головний науковий співробітник Відділу
Державної Фармакопеї України, директор
ДП «Український науковий фармакопейний
центр якості лікарських засобів», м. Харків

кандидат фармацевтичних наук
НАЗАРОВА ОЛЕНА СЕРГІЇВНА
ДП «Державний науковий центр лікарських
засобів і медичної продукції», старший
науковий співробітник, завідувач лабораторії
аналізу, якості та стандартизації лікарських
препаратів, м. Харків

Захист відбудеться «29» вересня 2017р. о 10⁰⁰ 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 ознайомитися в бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий « ____ » серпня 2017 р.

В.о. ученого секретаря
спеціалізованої вченої ради, професор

О.А. Рубан

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Серцево-судинні захворювання та захворювання центральної нервової системи, на одному рівні з онкологічними захворюваннями і діабетом, міцно утримують першість серед найпоширеніших і небезпечних хвороб ХХ, а тепер вже і ХХІ століття. Найстрашніші епідемії чуми, віспи, тифу, які лютували в колишні часи пішли в минуле, але їх місце не залишилося порожнім. Новим часам відповідають і нові захворювання. ХХ століття медицина назве «епохою серцево-судинних захворювань та захворювань ЦНС», які є основними причинами смертності в усьому світі: ні з якоїсь іншої причини щорічно не вмирає стільки людей, скільки від цих захворювань.

Майбутнє за препаратами, що мають не тільки нейропротективну дію, але й опосередкований позитивний вплив на ендотеліальну функцію. Великий практичний інтерес може представляти комплексне лікування ендотеліальної дисфункції при судинній патології головного мозку, коли реперфузійна, антитромботична і нейропротективна терапія буде поєднуватися із застосуванням інших препаратів - коректорів порушень функцій ендотелію. Важливим елементом вирішення даної комплексної проблеми є створення нових високоефективних і безпечних лікарських препаратів, застосування яких призвело б до зниження смертності, покращення якості та тривалості життя.

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

У зв'язку з вищевикладеним, своєчасним завданням медицини та фармації є розробка нових вітчизняних лікарських засобів з ендотеліопротективними властивостями з різними механізмами дії, спрямованими на поліпшення метаболізму, які нормалізують тіол-дисульфідну рівновагу, і є природними донорами оксиду азоту та активаторами ендотеліального ізоферменту NO-синтази, що містять у своїй структурі тіольні групи, а також афінно очищені антитіла до ендотеліальної NO-синтази при експериментальних моделях церебро-васкулярних патологій. На сьогодні фахівцями кафедри фармацевтичної хімії ЗДМУ сумісно з співробітниками НВО «Фарматрон» під керівництвом професора Мазура І.А. створено оригінальну сполуку під умовною назвою «Ангіолін», яка володіє кардіопротекторною та нейропротекторною дією з вираженим впливом на ендотелій судин. Тому своєчасним завданням сучасної медицини та фармації стало створення лікарського препарату до складу якого входить діюча

речовина «Ангіолін». Враховуючи те, що «метаболітотропні кардіо- та нейропротектори» в більшості випадків потрібно застосовувати протягом довготривалого часу, а іноді на протязі усього життя, і виходячи з того, що велика кількість препаратів для лікування серцево-судинних захворювань застосовуються в медичній практиці у вигляді таблеток, актуальним завданням є створення таблеток на основі вітчизняної оригінальної субстанції «Ангіолін», яка володіє кардіопротекторною та нейропротекторною дією з вираженим впливом на ендотелій судин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету «Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин в ряду азагетероциклів і створення оригінальних лікарських засобів та фіксованих комбінацій лікарських препаратів» (номер державної реєстрації 0113U000802).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є наукове обґрунтування створення нового таблетованого лікарського препарату «Ангіолін», розробка технології і методик контролю якості створених таблеток.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

– Провести маркетингові дослідження ринку кардіопротекторних препаратів та комплекс досліджень з метою обґрунтування оптимального складу діючих речовин таблетованої лікарської форми ангіоліну.

– Розробити склад таблетованої лікарської форми метаболітотропного ендотеліопротектора – «Ангіолін»:

- розробити технологію виготовлення таблетованої лікарської форми;

- підібрати раціональні допоміжні речовини;

- вивчити вплив природи розпушувачів на фармако-технологічні властивості метаболітотропного ендотеліопротектора – «Ангіолін»;

- розробити оптимальний склад та технологію виготовлення таблеток «Ангіолін»;

- Розробити методики стандартизації таблеток «Ангіолін»:

- спектрофотометричну методику стандартизації та доступну методику виначення супровідних домішок в субстанції «Ангіолін»;

- методики стандартизації для таблеткової маси та таблеток;

- проект методик контролю якості (МКЯ) на отримані таблетки;

- провести валідацію розроблених методик кількісного визначення таблеток «Ангіолін»;

- встановити умови зберігання і термін придатності таблеток «Ангіолін»;

– Провести дослідження гострої токсичності таблеток «Ангіолін» та визначити фармакологічні характеристики та безпечність отриманого лікарського препарату.

Об'єкт дослідження: розробка та стандартизація нового оригінального таблетованого лікарського препарату «Ангіолін».

Предмет дослідження: фармако-технологічні дослідження з розробки оптимального складу таблеток на основі препарату «Ангіолін» та їх стандартизація; вивчення фармако-технологічних та фізико-хімічних властивостей розроблених таблеток; розробка технологічних схем отримання таблеток «Ангіолін»; розробка проекту МКЯ та специфікації на отримані таблетки; дослідження стабільності отриманих таблеток в процесі їх зберігання; фармакологічні дослідження специфічної активності таблеток «Ангіолін».

Методи дослідження. З метою виконання поставлених задач у дисертаційній роботі використані органолептичні, фармако-технологічні (однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираність, розпадання), фізичні та фізико-хімічні (спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія), біологічні та математичні (статистична обробка результатів) методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше методом математичного планування експерименту науково обґрунтовано склад і технологію оригінального лікарського засобу «Ангіолін» в таблетках, який має кардіопротекторну та нейропротекторну дію.

Для отриманого нового препарату - таблеток «Ангіолін» вперше розроблені методики стандартизації та проект методик контролю якості (МКЯ), визначені фармакологічні характеристики та безпечність отриманого лікарського препарату.

Новизна досліджень захищена патентом на винахід 111462 України.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблений та стандартизований оригінальний лікарський засіб «Ангіолін» у вигляді таблеток. Отримані результати досліджень можуть бути застосовані при створенні та розробці нових комбінованих лікарських засобів у вигляді таблеток на основі діючої речовини «Ангіолін» з кардіопротекторною та нейропротекторною дією. Розроблено методику кількісного визначення субстанції ангіоліну спектрофотометричним методом, яку апробовано та впроваджено у систему якості на базі ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України (акт апробації від 21.02.2017р.).

Розроблено методику визначення супровідних домішок в субстанції ангіоліну методом тонкошарової хроматографії, яку апробовано та впроваджено у систему якості на базі ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України (акт апробації від 21.02.2017р.). Розроблено методику отримання таблеток методом вологої грануляції, яку апробовано на базі ДП «Державного наукового центру лікарських засобів і медичної продукції» (ДП «ДНЦЛЗ») (акт апробації від 02.03.2017р.).

Розроблені методики стандартизації таблеток «Ангіолін» покладені в основу проекту документа «Методи контролю якості на лікарській засіб».

Результати наукових досліджень впровадженні в науково-педагогічні процеси кафедри фармацевтичної хімії, фармакогнозії та хімії Київського медичного університету (акт впровадження від 22.02.2017 р.), кафедри фармацевтичної хімії Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 10.01.2017 р.), кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України (акт впровадження від 13.02.2017 р.), кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України (акт впровадження від 10.02.2017 р.), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 10.01.2017 р.).

Особистий внесок здобувача. Разом з науковим керівником було визначено мету та основні задачі досліджень, розроблено методичні підходи, на основі яких обрано методи виконання практичної частини дисертаційної роботи. Автором особисто проаналізовано й узагальнено дані наукової літератури щодо лікування артеріальної гіпертонії та ішемічної хвороби серця. Проведено експериментальні дослідження з вивчення фізико-хімічних, технологічних та фармакологічних властивостей діючої речовини. Здобувачем розроблено склад і технологію таблеток «Ангіолін» методом вологої грануляції. Розроблені методики якісного та кількісного аналізу ангіоліну в отриманих таблетках спектрофотометричним методом. Розроблено методику визначення супровідних домішок в таблетках методом тонкошарової хроматографії та проведено статистичну обробку результатів дослідження.

Персональний внесок в усіх опублікованих працях зі співавторами (І. А. Мазур, Л. І. Кучеренко, І. Ф. Беленічев, О. О. Портна, З. Б. Моряк, І. В. Павлюк, Г. І. Ткаченко, Л. В. Вронська, С. М. Гурєєва, О. В. Тригубчак, М. Б. Демчук, М. Б. Чубка, О. А. Нагорна, Н. В. Бухтіярова, М. О. Авраменко, О. К. Ярош, І. С. Чекман) наведено за текстом дисертації, також в авторефераті у списку фахових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: III Всеукраїнська науково - практична конференція молодих вчених та студентів «Теоретичні та практичні підходи до вирішення сучасних питань фармацевтичної та медичної науки» (Луганськ, 18 квітня 2013 р.); науково-практична конференція «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2013» (Запоріжжя, 16-17 травня 2013 р.); XXII Naukowym Zjeździe Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego 2013 (Белосток, Польща 18 – 21 вересня 2013р.); V Международная научно-практическая конференция молодых ученых "Science4health 2013" (Москва, 29 жовтня – 2 листопада 2013 р.); I научно-практическая конференция молодых ученых «Проблемы разработки новых лекарственных средств» (Москва, 3-5 червня

2013 р.); XXI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 7–11 квітня 2014 р.); 74 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2014» (Запоріжжя, 15-16 травня 2014 р.); III Регіональна науково-практична конференція «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук» (Запоріжжя, 27 листопада 2014 р.); всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2015» (Запоріжжя, 14-15 травня 2015 р.); II Міжнародна науково-практична Інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості» (Харків, 12-13 листопада 2015 р.); Буковинський міжнародний медичний конгрес (Чернівці, 6 – 8 квітня 2016 р.); Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2016» (Запоріжжя, 12 – 13 травня 2016 р.); Ліки - людині. XXXIII Всеукраїнська науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів (Харків, 08 квітня 2016р.); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології», (Запоріжжя, 24–25 листопада 2016 р.); VIII Національний з'їзд фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 13-16 вересня 2016 р.)

Апробацію роботи проведено на спільному засіданні кафедр аналітичної хімії; технології ліків; токсикологічної і неорганічної хімії; органічної і біоорганічної хімії; фармацевтичної хімії; фармакогнозії, фармакології та ботаніки; фізколоїдної хімії; медичної та фармацевтичної інформатики і новітніх технологій; управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства; клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету від 15 березня 2017 року.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 31 наукова праця, зокрема 10 статей (з них 7 статей у наукових фахових виданнях України та 2 статті у зарубіжних виданнях, всі 10 статей опубліковані у виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз), 1 патент України на винахід, 20 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 247 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, загальних висновків, 14 додатків і списку використаних джерел. Обсяг основного тексту – 166 сторінки. Робота ілюстрована 34 таблицями та 57 рисунками. Список використаних джерел містить 269 найменування, з них 155 кирилицею та 114 латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Аналіз медичного застосування лікарських препаратів кардіопротекторної і нейропротекторної дії. Стан сучасного фармацевтичного ринку (огляд літератури)

Проаналізовано дані наукової літератури щодо поширення захворюваності населення України серед ішемічної хвороби серця та інсультів, перспектив створення нових метаболітотропних кардіопротекторних та нейропротекторних препаратів. Проведено аналіз стану сучасного фармацевтичного ринку. Обґрунтовано актуальність та перспективи створення і стандартизації оригінального таблетованого препарату «Ангіолін» з кардіопротекторною та нейропротекторною дією.

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.

Вибір раціональних допоміжних речовин з метою створення таблеток «Ангіолін» методом вологої грануляції



Рис. 1. Мікроскопія субстанції ангіоліну

Розділ 3 присвячений розробці оптимального складу і технології таблеток «Ангіолін». В ході опрацювання літературних джерел встановлено, що метаболітотропні кардіопротектори в більшості випадків потрібно застосовувати протягом довготривалого часу, а іноді й усього життя, тому для досліджуваного препарату обрано лікарську форму у вигляді таблеток.

Систематичні доклінічні дослідження ангіоліну як метаболітотропного кардіопротекторного препарату дало можливість встановити ED_{50} на тваринах і спрогнозувати доцільність його прийому людиною в дозі 200 мг на прийом.

Беручи до уваги результати фармакологічних досліджень, стало доцільним розробити технологію таблеток «Ангіолін» із вмістом діючої речовини 200 мг.

По-перше, були проведені морфометричні дослідження субстанції ангіоліну та встановлено розміри часток порошку в діапазоні від 42,8 мкм до 96,4 мкм, середнє значення розміру часток складає 63,2 мкм (рис. 1). Дослідження фармако-технологічних властивостей порошку «Ангіолін» показало, що досягти необхідних показників, при яких забезпечується пряме пресування таблеток з вмістом 0,200 г АФІ дуже складно. Навіть додаванням значної кількості ДР, за допомогою яких отримують таблетки прямим пресуванням, не вдалося досягти позитивного результату. Тому був запропонований метод вологої грануляції. В подальшому проведені дослідження з вибору раціональних ДР з метою отримання таблеток «Ангіолін» вологою грануляцією. Були досліджені чотири групи ДР які володіють різними фізичними та технологічними властивостями.

Досліджували 16 допоміжних речовин, більшість з яких з'явилися на фармацевтичному ринку в останні роки і використовуються при створенні таблетованих препаратів. А саме: наповнювачі на основі цукрів: a_1 – цукор пудра, a_2 – лактоза гранулак 100, a_3 – лудіфлеш, a_4 – сорбіт; наповнювачі на основі мікрокристалічної целюлози і солі кальцію: b_1 – МКЦ 101, b_2 – МКЦ бурст, b_3 – МКЦ 102, b_4 – кальцій дигідрофосфат безводний; зв'язуючі розчини: c_1 – 3% крохмальний клейстер, c_2 – 3% р-н метилцелюлози 15, c_3 – 3% р-н ГПМЦ 50, c_4 – 5 % р-н колідону 90 Ф; ковзні речовини - d_1 – тальк, d_2 – неуселін УС 2, d_3 – просолв 90, d_4 – МКЦ 200. При складанні рецептури таблеток виходили із наступних співвідношень (на 1 таблетку): ангіоліну - 0,200 г (62,5%), наповнювачі на основі цукрів – 0,032 г (10%), наповнювачі на основі МКЦ та кальцію дигідрофосфату безводного – 0,006 г (18,75 %), зв'язуючого розчину – скільки потрібно до отримання пластичної маси.

При вивченні чотирьох якісних факторів використовували один із планів дисперсійного аналізу – чотирьохфакторний експеримент на основі греко-латинського квадрату. Досліди реалізовані у двох повторностях, що дозволили зменшити помилку експерименту. Матриця планування експерименту та результати дослідження порошкових мас та таблеток «Ангіолін» наведені в табл. 1, де: y_1 і y'_1 – однорідність маси таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, $\pm\%$; y_2 і y'_2 – процес пресування таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, бали; y_3 і y'_3 – зовнішній вигляд таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, бали; y_4 і y'_4 – стиранність таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, $\%$; y_5 і y'_5 – міцність таблеток першої і другої серії дослідів відповідно першої серії дослідів, Н; y_6 і y'_6 – час розпадання таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, хв.; y_7 і y'_7 – кількісний вміст діючої речовини після виготовлення таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, $\%$; y_8 і y'_8 – кількісний вміст діючої речовини через 6 міс. зберігання таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, $\%$; D і D' – функція бажаності першої і другої серії дослідів відповідно. За результатами експериментальних досліджень проведено дисперсійний аналіз.

Таблиця 1

**Чотирьохфакторний експеримент на основі гіпер-греко-латинського квадрату та результати дослідження
порошкових мас та таблеток «Ангіюлін»**

N	A	B	C	D	y ₁	y ₁ ¹	y ₂	y ₂ ¹	y ₃	y ₃ ¹	y ₄	y ₄ ¹	y ₅	y ₅ ¹	y ₆	y ₆ ¹	y ₇	y ₇ ¹	y ₈	y ₈ ¹	D	D'
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	3,51	3,47	5	5	5	5	0,22	0,21	92,7	92,3	18,33	17,58	99,74	100,41	99,45	100,15	0,639	0,655
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₄	4,04	4,09	5	5	5	5	0,19	0,2	93,8	94,5	6,58	7,03	100,95	100,30	100,38	100,13	0,885	0,883
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₂	3,42	3,41	5	5	5	5	0,25	0,24	118,4	118,1	31,61	31,86	99,75	100,40	99,55	100,12	0,000	0,000
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₃	2,73	2,74	5	5	4	4	0,13	0,13	117,7	118,2	7,08	6,85	99,85	100,20	99,45	99,88	0,919	0,919
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	2,28	2,29	4	4	4	4	0,52	0,5	32,2	32,5	6,41	6,23	100,05	100,35	99,87	100,08	0,716	0,738
6	a ₂	b ₂	c ₁	d ₂	3,15	3,19	5	5	5	5	0,31	0,33	37,5	37,1	2,03	2,41	99,70	99,25	99,10	99,05	0,817	0,815
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₄	1,22	1,2	4	4	4	4	0,59	0,6	28,8	28,2	0,91	1,06	100,25	100,45	100,04	100,07	0,597	0,500
8	a ₂	b ₄	c ₃	d ₁	2,96	2,95	3	3	3	3	0,31	0,31	62,8	63,3	10,33	10,57	99,60	100,10	99,40	99,77	0,606	0,000
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₄	2,6	2,63	4	4	5	5	0,18	0,18	57,3	56,6	8,28	8,34	100,65	100,15	100,34	99,89	0,875	0,880
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	2,26	2,28	5	5	4	4	0,65	0,63	33,6	33,5	2,4	2,61	100,25	100,35	100,05	99,88	0,698	0,704
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₃	1,62	1,61	3	2	4	5	0,25	0,26	95,12	95,1	20,26	20,54	100,20	99,85	99,98	99,76	0,454	0,000
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₂	5,24	5,26	5	5	4	4	0,29	0,29	51,1	51,4	9,33	9,1	99,75	100,15	99,45	100,04	0,677	0,728
13	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	1,3	1,31	3	2	3	2	0,17	0,18	44,3	43,9	20,16	19,84	100,55	100,05	100,12	99,68	0,363	0,000
14	a ₄	b ₂	c ₃	d ₃	2,63	2,58	4	4	4	4	0,29	0,27	33,5	33,4	13,25	13,03	100,80	100,25	100,21	99,87	0,688	0,691
15	a ₄	b ₃	c ₂	d ₁	2,72	2,68	4	4	3	4	0,14	0,15	41,6	41,8	22,25	21,87	99,85	100,10	99,34	99,76	0,449	0,423
16	a ₄	b ₄	c ₁	d ₄	1,87	1,88	4	4	3	3	0,21	0,21	62,7	62,5	10,58	10,24	100,65	100,05	100,33	99,78	0,755	0,742

Після проведених фармако-технологічних досліджень та беручи до уваги результати дослідження якісного та кількісного співвідношення допоміжних речовин запропоновано оптимальний склад таблетки (табл. 2).

Таблиця 2

Склад таблеток «Ангіолін»

Діюча речовина	Вміст, г	Вміст, %
Ангіолін	0,2000	62,5%
Цукрова пудра	0,0256	8,0%
МКЦ бурст	0,0256	8,0%
Натрій кроскармелоза	0,0256	8,0%
МКЦ 101	0,0336	10,5%
Розчин МЦ 15 – 2%	Q.s.	
Кальцію стеарат	0,0032	1,0%
МКЦ 200	0,0064	2,0%

Отримані в лабораторних умовах таблетки за фармако-технологічними властивостями (однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стиранистсть, розпадання, розчинення) відповідають вимогам ДФУ. Розроблена технологічна схема виробництва таблеток «Ангіолін», яка була апробована на базі ДП «Державного наукового центру лікарських засобів і медичної продукції».

Розробка методик стандартизації таблеток «Ангіолін»

У розділі 4 наведені результати досліджень з розробки сучасних фізико-хімічних методик стандартизації отриманих таблеток сучасними методами.

Спираючись на хімічну будову ангіоліну, (рис.2) було проведено аналіз субстанції згідно з розробленими методиками.

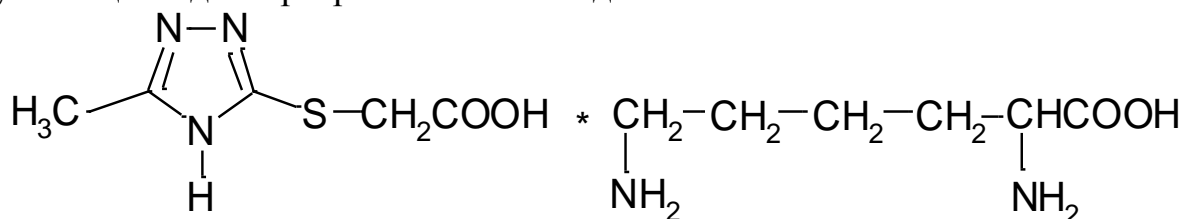


Рис. 2. Структурна формула ангіоліну ((S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат)

Досліджувана субстанція ангіоліну являє собою кристалічний порошок білого або майже білого кольору із слабким специфічним запахом, є гігроскопічною речовиною. Для аналізу субстанції ангіоліну нами запропоновано та проведено її дослідження хімічними методами та розроблена методика спектрофотометричного визначення кількісного вмісту. Результати аналізу субстанції наведено в табл. 3.

Результати аналізу субстанції ангіоліну методом спектрофотометрії

Серія №06 № досліджу	Наважка ангіоліну, г	Оптична густина, А	Кількісний вміст, %	Статистика
1	0,0504	0,494	100,01	$x = 99,99$ $s_x = 0,491$ $t(0,95, 5) = 2,015$ $\Delta_{\bar{x}} = 0,404$ $\varepsilon = 0,404\%$
2	0,0501	0,498	100,40	
3	0,0506	0,497	99,21	
4	0,0507	0,501	99,89	
5	0,0504	0,498	99,80	
6	0,0505	0,503	100,61	
Розчин порівняння	РСЗ ангіоліну 0,0500	0,495		

Методика спектрофотометричного визначення, розроблена для субстанції, у подальших дослідженнях була взята за основу при розробці методик стандартизації таблеткових мас, а згодом таблеток. На рис. 3 та рис. 4 зображена абсорбція ДР, таблеткової маси та абсорбція РСЗ ангіоліну.

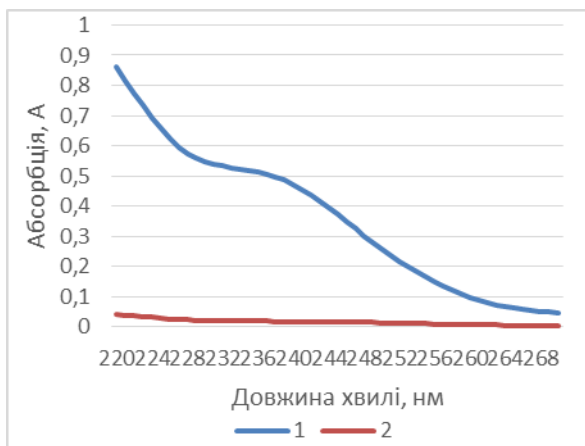


Рис. 3. Абсорбція допоміжних речовин (2) і таблеткової маси ангіоліну (1).

Рис. 4. Абсорбція РСЗ ангіоліну

Як видно з наведених рисунків, допоміжні речовини у складі таблеткової маси практично не впливають на результати аналізу. Результати кількісного визначення ангіоліну в лабораторних серіях таблеткових мас наведено в табл. 4.

Як видно з наведених в таблиці даних, розроблена методика визначення кількісного вмісту ангіоліну в таблетковій масі методом спектрофотометрії є зручною та простою у виконанні, точною і відтворюваною. Наступним етапом дослідження стала розробка методів

стандартизації, специфікації та складання на основі розроблених методик проекту МКЯ. Доброякісність таблеток визначали за показниками згідно вимог ДФУ.

Таблиця 4

Результати аналізу таблеткової маси «Ангіолін» методом спектрофотометрії

№ п/п	Наважка таблеткової маси, г	Абсорбція А, нм	Вміст ангіоліну в таблетковій масі, г	Статистика
№1	0,0852	0,527	0,1991	$\bar{x} = 0,2014$ $s_x = 0,00354$ $t(0,95,5) = 2,015$ $\Delta_{\bar{x}} = 0,00291$ $\varepsilon = 1,45\%$
№2	0,0853	0,522	0,1970	
№3	0,0837	0,531	0,2039	
№4	0,0841	0,527	0,2017	
№5	0,0803	0,516	0,2068	
№6	0,0815	0,506	0,1998	
Розчин порівняння	РСЗ Ангіоліну 0,0500	0,497		

Далі досліджували отримані таблетки «Ангіолін». Розробку методів стандартизації проводили на 6 серіях таблеток, виготовлених в лабораторних умовах. В ході роботи лабораторні серії таблеток «Ангіолін» досліджували за наступними показниками:

Середня маса. Середня маса таблеток ангіоліну має бути в межах від 0,304 г до 0,336г. Було проведено дослідження на 6-ти серіях отриманих в лабораторних умовах таблеток та встановлено, що середня маса розроблених нами таблеток знаходиться у допустимих межах $0,32 \pm 0,0160$ г і відповідає вимогам ДФУ, 2.9.5.

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

Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, ДФУ, 2.9.6. Вимоги тесту вважаються виконаними за умови, що вміст діючої речовини у кожній з 10 одиниць, визначений за методом прямого визначення, знаходиться в межах 85,0 – 115,0% від зазначеного в розділі "Склад", а відносне стандартне відхилення (стандартне відхилення, виражене у відсотках до середнього результату) не перевищує 7,5 %. Тест проводили методом спектрофотометрії, використовуючи 10 таблеток ангіоліну, отриманих в лабораторних умовах.

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

Розчинення. Відомо, що в таблетованих лікарських формах велику увагу приділяють біодоступності. Тому для оригінального лікарського препарату «Ангіолін» нами було проведено тест «Розчинення». Визначення кількісного вмісту речовини, яка перейшла у розчин, було знайдено за допомогою метода спектрофотометрії, який застосовували для аналізу субстанції і таблеткової маси.

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

Приготування стандартного розчину (розчин порівняння). Близько 0,2000 г (точна наважка) робочого стандартного зразка (РСЗ) ангіоліну вносять у мірну колбу ємкістю на 1000 мл, розчиняють у 50 мл води очищеної, доводять водою очищеною до мітки, ретельно перемішують і фільтрують через фільтр із діаметром пор не більше ніж 0,45 мкм., перші 5 – 10 мл відкидаємо. Далі 10 мл отриманого розчину переносимо у колбу ємкістю на 25 мл і доводимо до мітки.

Вимірювання абсорбції розчинів проводили на скануючому спектрофотометрі Optizen POP, товщина кювети 10 мм, та при довжині хвилі $\lambda = 238$ нм, використовуючи воду очищену в якості компенсаційного розчину.

Вміст діючої речовини в одній таблетці розраховували за формулою:

$$X = \frac{A_x \times m_0 \times m \times 1000 \times 25 \times 10 \times P}{A_0 \times m_x \times 10 \times 1000 \times 25 \times 100} = \frac{A_x \times m_0 \times m \times P}{A_0 \times m_x \times 100}$$

де A_x – абсорбція розчину однієї таблетки;

m_0 – наважка стандартного зразка ангіоліну, г;

P – відсотковий вміст ангіоліну в стандартному зразку;

A_0 – абсорбція РСЗ;

m_x – маса діючої речовини в одній таблетці, г.

m – середня маса однієї таблетки, г.

Отримані результати дослідження довели, що грамований вміст діючої речовини, що перейшла в розчин з таблеток «Ангіолін» через 45 хв становить від 96,25% до 100,55%, що відповідає вимогам ДФУ.

Кількісне визначення. В результаті проведених фармако-технологічних досліджень розроблено таблетки ангіоліну з середньою масою 320,0 мг, із вмістом діючої речовини 200,0 мг. Попередньо була розроблена методика визначення діючої речовини в таблетковій масі спектрофотометричним методом, яка застосовується при постадійному контролю якості таблеток.

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

Приготування випробуваного розчину. Близько 0,073 г (точна наважка) порошку подрібнених таблеток ангіоліну вносять у мірну колбу ємкістю на 250 мл, розчиняють у 10 мл води очищеної, доводять водою очищеною до мітки, ретельно перемішують і фільтрують через фільтр із діаметром пор не більше ніж 0,45 мкм, перші 5 – 10 мл відкидаємо. Далі 10 мл отриманого розчину переносимо у колбу ємкістю на 25 мл і доводимо до мітки. Вимірюють абсорбції розчину таблеткової маси (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату при довжині хвилі $\lambda = 238$ нм.

Розчин порівняння. 0,05 г (точна наважка) робочого стандартного зразка (РСЗ) (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат (ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України, Україна) вносять у мірну колбу ємкістю на 250 мл, розчиняють у 10 мл води очищеної, доводять до мітки тим же розчинником, ретельно перемішують. Далі 10 мл отриманого розчину переносимо у колбу ємкістю на 25 мл і доводимо до мітки. Вимірюють абсорбцію РСЗ при довжині хвилі $\lambda = 238$ нм. Як стандартний зразок використали ФСЗ (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат (ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України, Україна).

Вимірювання абсорбція випробуваного розчину і розчину порівняння проводили на скануючому спектрофотометрі Optizen POP, в кюветах з товщиною шару 10 мм при довжині хвилі $\lambda = 238$ нм, використовуючи воду очищену в якості компенсаційного розчину.

Вміст діючої речовини в одній таблетці розраховували за формулою:

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

де: A_x – абсорбція робочого розчину;

m_0 – наважка стандартного зразка, г;

m – маса однієї таблетки, г;

P – відсотковий вміст речовини в стандартному зразку, %;

A_0 – абсорбція розчину порівняння;

m_x – наважка порошку подрібнених таблеток, г.

Результати аналізу таблеток ангіоліну методом спектрофотометрії наведено в *табл. 5*.

Розглянувши результати, наведені в таблиці, можна зробити висновок, що розроблена методика визначення кількісного вмісту діючої речовини в таблетках ангіоліну є зручною та простою у виконанні, точною та відтворюваною. За результатами проведених досліджень розроблено проект МКЯ та специфікацію на таблетки «Ангіолін».

Далі була проведена валідація розроблених методик таблеток «Ангіолін». Для того, щоб аналітична методика зайняла гідне місце в системі

забезпечення якості, відповідала своєму призначенню, тим самим гарантувала достовірні та точні результати аналізу, передбачена процедура валідації аналітичних методик. Згідно з ДФУ запропоновані методики кількісного визначення досліджуваних таблеток мають бути перевірені за валідаційними характеристиками такими як специфічність, лінійність, діапазон застосування, точність, правильність та робасність.

Таблиця 5

Результати аналізу зразків таблеток ангіоліну методом спектрофотометрії

№ п/п	Наважка порошку подрібнених таблеток, г	абсорбція, А	Вміст ангіоліну в таблетці, г	Статистика
1	0,0731	0,480	0,2009	$\bar{x} = 0.20095$ $s_x = 0.000497$ $t(0.95,5) = 2.015$ $\Delta_{\bar{x}} = 0.00409$ $\varepsilon = 0.20\%$
2	0,0739	0,485	0,2008	
3	0,0733	0,481	0,2008	
4	0,0720	0,474	0,2014	
5	0,0749	0,490	0,2002	
6	0,0722	0,475	0,2016	
РСЗ	0,0500	0,524		

Далі була проведена валідація розроблених методик таблеток «Ангіолін». Для того, щоб аналітична методика зайняла гідне місце в системі забезпечення якості, відповідала своєму призначенню, тим самим гарантувала достовірні та точні результати аналізу, передбачена процедура валідації аналітичних методик. Згідно з ДФУ запропоновані методики кількісного визначення досліджуваних таблеток мають бути перевірені за валідаційними характеристиками такими як специфічність, лінійність, діапазон застосування, точність, правильність та робасність.

Лінійну залежність досліджували у межах діапазону застосування розробленої методики. Вона була підтверджена безпосередньо на таблетках, шляхом розведення стандартних розчинів (використано 9 концентрацій). За отриманими даними будували графіки залежності абсорбція отриманих розчинів від їх концентрації. Одержані результати обробляли методом найменших квадратів та розраховували рівняння лінійної регресії.

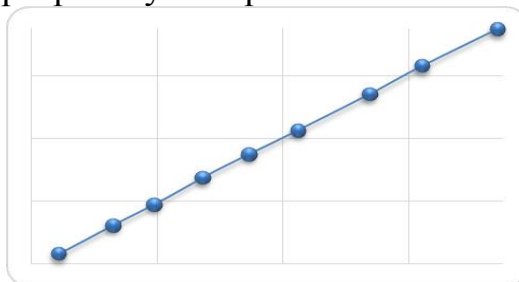


Рис.5. Лінійна залежність абсорбції від концентрації ангіоліна у нормалізованих координатах

Згідно з вимогами ДФУ, таку валідаційну характеристику як *правильність та точність* розроблених методик кількісного визначення діючої речовини у складі лікарських препаратів встановлювали методом модельних сумішей (табл. 6).

Прецизійність методики визначається близькістю результатів для серії вимірів, виконаних за даною методикою при різних пробах одного і того самого однорідного зразка, та обумовлюється наявністю випадкових похибок. Згідно ДФУ, прецизійність методики розглядається на трьох рівнях: внутрішньолабораторна прецизійність, збіжність та відтворюваність. В даному дослідженні було проведено визначення прецизійності запропонованої методики на рівні збіжності. Для цього в кожному випадку проводили п'ятнадцять паралельних визначень (п'ять наважок, три повтори), а за результатами розраховували метрологічні характеристики. Встановлено, що у всіх випадках однобічний довірчий інтервал не перевищує максимально допустиму невизначеність аналізу, тому методики є точними на рівні збіжності.

Таблиця 6

Результати аналізу модельних сумішей та їх статистична обробка

№ модельного розчину	Наважки ангіоліну, г ($m_{st} = 0,0825$)	Введено в % до конц. розчину порівняння – X_i , факт. %	Середні показники абсорбції ($A_i^{st} = 0,485$)	Знайдено в % до концентрації розчину порівняння – $Y_i\%$	Знайдено в % до введення $Z_i = 100 \times (Y_i/X_i)\%$
1.	0,0530	62,24	0,316	65,15	101,41
2.	0,0601	72,84	0,351	72,37	99,35
3.	0,0655	79,39	0,383	78,96	99,45
4.	0,0719	87,15	0,425	87,62	100,53
5.	0,0780	94,54	0,456	94,02	99,44
6.	0,0844	102,30	0,498	102,68	100,37
7.	0,0938	113,69	0,554	114,22	100,47
8.	0,1007	122,06	0,597	123,09	100,84
9.	0,1107	134,06	0,654	134,84	100,58
Середнє, \bar{Z} %					100,27
Відносне стандартне відхилення, $s_z\%$					0,71
Відносний довірчий інтервал $\Delta\% = t(95\%, 8) \times s_z = 1.860 \times s_z =$					1,32
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta\% \leq$					1,6
Систематична похибка $\delta = \bar{Z} - 100 $					0,27
Критерій незначимості систематичної похибки $\delta \leq \Delta/3 = 1,32/3 = 0,44;$					Виконується
Загальний висновок про методику:					Коректна

Діапазоном застосування аналітичної методики є інтервал між мінімальною та максимальною концентраціями досліджуваної речовини, для якого показано, що методика має потрібну лінійність, правильність та прецизійність. За результатами проведених досліджень, діапазони застосування для розроблених методик знаходяться у межах робочих інтервалів для методик кількісного визначення згідно вимог ДФУ (80 – 130%).

Оцінку *робастності* проводили на стадії розробки методик шляхом визначення факторів, що впливають на величину абсорбції. Вплив цих факторів було враховано при виборі оптимальних умов визначення.

Також було проведено дослідження стабільності створених таблеток «Ангіолін» для визначення терміну придатності та умов зберігання. Для встановлення терміну придатності спостерігали за випробуваними зразками таблеток 27 місяців в сухому захищеному від світла місці при температурі не вище 25°C. Оцінку якості таблеток, що зберігалися у вказаних умовах, проводили згідно настанови 42-3.3:2004 «Настанова з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності», де вказані рекомендації стосовно вивчення стабільності препаратів. Отримані результати довели стабільність таблеток і було визначено термін придатності 2 роки в сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25°C.

Розроблено методику кількісного визначення субстанції ангіоліну спектрофотометричним методом, яку апробовано та впроваджено у систему якості на базі ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України. Розроблено методику визначення супровідних домішок в субстанції ангіоліну методом тонкошарової хроматографії, яку апробовано та впроваджено у систему якості на базі ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України.

Визначення фармакологічної активності таблеток «Ангіолін»

Розділ 5 присвячений дослідженням фармакологічної активності та токсичності таблеток «Ангіолін», які проводили на базі НМЛЦ (керівник, професор Абрамов А. В.), а також на кафедрі фармакології та медичної рецептури ЗДМУ (завідувач кафедри, професор Беленічев І. Ф.). На підставі комплексу біологічних досліджень визначено фармакологічні характеристики отриманого лікарського препарату: фармакологічними дослідженнями встановлено, що ЛД₅₀ таблеток «Ангіолін» становить 19000 ± 278 мг/кг і це дало змогу віднести препарат до V класу токсичності; в результаті проведених досліджень виявлено нейропротективну дію таблеток «Ангіолін» на моделі хронічної церебральної ішемії спрямовану на нормалізацію тіол-дисульфідної системи головного мозку, підвищення експресії HSP₇₀ і збереженню ультраструктури мітохондрій; курсове введення таблеток «Ангіолін» протягом 18 діб після оклюзії обох сонних

артерій призводило до покращення ультраструктури нейронів CA_1 - зони гіпокампу.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Вперше в результаті проведених досліджень створений новий оригінальний таблетований лікарський засіб «Ангіолін» з ендотеліо- та нейропротекторною діями, розроблено його склад, технологію та методи стандартизації, визначені його фармакологічні характеристики.

1. Проаналізовано дані наукової літератури щодо поширення захворюваності населення України захворювань серцево-судинної системи, перспектив створення нових метаболіотропних ендотеліо- та нейропротекторів, методичних підходів до створення таблетованих лікарських форм, що підтвердило актуальність створення таблетованого лікарського засобу «Ангіолін» з ендотеліопротекторною та нейропротекторною діями.

2. В ході експериментальних досліджень розроблено склад таблетованої лікарської форми на основі діючої речовини «Ангіолін»:

- проведені морфометричні дослідження порошку ангіоліну, спираючись на фізико-хімічні властивості діючої речовини запропоновано отримувати таблетки методом вологої грануляції;

- здійснено вибір раціональних допоміжних речовин, які забезпечують відповідність таблеток всім фармако-технологічним вимогам, вказаним в ДФУ;

- запропоновано оптимальний склад таблеток «Ангіолін»;

- науково обґрунтовано технологію виготовлення таблеток «Ангіолін» методом вологої грануляції;

- розроблено технологічну схему виробництва таблеток «Ангіолін» відповідним методом, яка була апробована і впровадженна в діяльність науково дослідної лабораторії на базі, яку апробовано на базі ДП «Державного наукового центру лікарських засобів і медичної продукції»

3. Розроблені методики стандартизації таблеток «Ангіолін»:

- раціональні методики стандартизації субстанції, таблеткової маси, таблеток;

- методика кількісного визначення таблеток «Ангіолін» методом спектрофотометричного визначення абсорбційної спектрофотометрії в УФ області була валідована та перевірена за такими характеристиками як специфічність, лінійність, діапазон застосування, точність, правильність та робасність;

- розроблено специфікацію та проект МКЯ на таблетки «Ангіолін»;

- вивчено стабільність таблеток «Ангіолін» у процесі зберігання та визначено термін та умови їх зберігання – 2 роки в сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25°C.

4. На підставі комплексу доклінічних досліджень визначено фармакологічні характеристики отриманого лікарського препарату:

– токсикологічними дослідженнями встановлено, що ЛД₅₀ таблеток «Ангіолін» становить 19000 ± 278 мг / кг і це дало змогу віднести препарат до V класу токсичності..

– в результаті проведених досліджень виявлено нейропротективну дію таблеток «Ангіолін» на моделі хронічної церебральної ішемії спрямовану на нормалізацію тиол-дисульфідної системи головного мозку, підвищення експресії HSP₇₀ і збереженню ультраструктури мітохондрій.

– курсове введення таблеток «Ангіолін» протягом 18 діб після моделювання хронічного порушення мозкового кровообігу призводило до покращення ультраструктури нейронів СА₁ - зони гіпокампу.

– нейропротективні, антиоксидантні і мітопротективні ефекти Ангіоліна, статично достовірно перевищували аналогічні Мілдронату.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті

1. Selection of disintegrants for wet granulation method of "Angiolin" tablets / I. A. Mazur, L. I. Kucherenko, O. S. Bidnenko, Ye. A. Portnaya// Запорж. мед. журн. – 2016. – № 5. – С. 97. (Особистий внесок: виконання частини експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

2. Бидненко А. С. Ангиолин - новый представитель метаболитотропных препаратов с выраженным влиянием на эндотелий сосудов головного мозга и сердца / Бидненко А. С. Кучеренко Л. И., Беленичев И. Ф. // Интер - медикал. – 2015. – № 4. – С. 11–14. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

3. Вибір раціональних допоміжних речовин з метою створення таблеток «Ангіолін» методом вологої грануляції / Кучеренко Л. І., Мазур І. А., Бідненко О.С., Моряк З. Б.// Фармац. часопис. – 2016. – № 2. – С. 16–22. (Особистий внесок: виконання частини експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

4. Щодо стандартизації таблеткової маси L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат / Кучеренко Л. І., Мазур І. А., Бідненко О. С., Ткаченко Г. І.// Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2016. – № 1. – С. 35–39. (Особистий внесок: виконання частини експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

5. Щодо стандартизації таблеток L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат / Кучеренко Л. І., Мазур І. А., Бідненко О. С., Ткаченко Г. І.// Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2016. – № 2. – С. 38–42. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

6. Параметри фармакокінетики таблеток «Ангіолін» у крові щурів після перорального введення / Ярош О. К., Нагорна О. О., Кучеренко Л. І., Бідненко О. С. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – № 2 (38).

– С. 64–69. (Особистий внесок: аналіз та узагальнення експериментальних результатів, підготовка статті до друку).

7. Підбір кількісного складу допоміжних речовин при створенні таблеток «Ангіолін» / Кучеренко Л. І., Мазур І. А., Бідненко О. С., Ткаченко Г. І. // Фармац. часопис. – 2016. – № 4. – С. 12–15. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

8. Regarding L-lysine- 3-methyl- 1,2,4- triazole 5 thioacetate standartization/ I. A. Mazur, L. I. Kucherenko, O. S. Bidnenko, G. I. Tkachenko // Фармац. часопис. – 2017. – № 1. – С. 22-25. (Особистий внесок: виконання частини експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

9. Functional nitric oxide conjugate systems state/restored heart thiols of rats in modeling isadrine-pituitrin's myocardial infarction using metabolite-tropic cardioprotector "Angiolin"/ I. F. Belenichev, L. I. Kucherenko, E. A. Nagornaya [et al.] // Int. J. Basic Clin. Pharmacol. – 2015. – № 2. – P.15. (Особистий внесок: аналіз та узагальнення експериментальних результатів, підготовка статті до друку).

10. The Molecular and Ultrastructural Aspects of the Formation of Mitochondrial Dysfunction in the Modeling of Chronic Cerebral Ischemia: The Mitoprotective Effects of Angiolin / I. F. Belenichev, I. A. Mazur, L. I. Kucherenko, E. A. Nagornaya, S. V. Gorbacheva, A. S. Bidnenko // Neurochem. J. – 2016. – № 2. – P. 131–136. (Особистий внесок: аналіз та узагальнення експериментальних результатів, підготовка статті до друку).

Патенти

11. Патент на винахід 111462 Україна. МПК А61К 31/4196 (2006.01), А61Р 25/28 (2006.01), А61Р 25/32 (2006.01). Застосування (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату як активної основи лікарських засобів для профілактики та лікування порушень життєзабезпечуючих функцій ЦНС при важких формах гострого отруєння етанолом / Бідненко О.С., Кучеренко Л.І., Беленичева І.Ф., Павлюк І.В.; заявник і патентовласник ТОВ НВО «Фарматрон».-№ а201600367. Заяв. 16.01.2016, опубл. 25.04.2016. (Особистий внесок: участь у патентному пошуку, плануванні експерименту, участь в експерименті, підготовці формули винаходу та опису до патенту, оформленні патенту).

Тези

12. Bidnenko O. On the issue of development of medicines in series of 1,2,4-triazole derivaties / Bidnenko O., Belenicheva O. // XXII Naukowym Zjeździe Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego 2013, 18-21 вер. 2013 р. – Белосток, 2013. – С. 103.

13. Bidnenko O. S. On the question of drugs development in the range of 1,2,4-triazole derivatives / Bidnenko O., Belenicheva O. // V Междунар. науч.-

практ. конф. молодых ученых "Science4health 2013", 29 окт.-2 нояб. 2013 г. – М., 2013. – С. 8.

14. HSP70 - зависимые молекулярные механизмы метаболитотропной кардиопротекции в условиях хронической алкогольной интоксикации / Бідненко О. С., Стеблюк В. С., Смирнова Д. Д., Дюкарь О. П. // Зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. «Здобутки теоретичної медицини - в практику охорони здоров'я - 2016», 24-25 бер. 2016 р. – Запоріжжя, 2016. – С. 76–78.

15. Бидненко А. С. Усовершенствование технологии производства 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоуксусной кислоты / Бидненко А. С. // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини та фармації - 2013», присвяч. Дню науки, 16-17 трав. 2013 р. – Запоріжжя, 2013. – С. 209.

16. Бидненко А. С. Создание метаболитотропных эндотелиопротекторов - фокус на «Ангиолин» / Бидненко А. С., Павлюк И. В. // Материалы I науч.-практ. конф. молодых ученых «Проблемы разработки новых лекарственных средств», 3-5 июн. 2013 г. – М., 2013. – С. 13.

17. Бідненко О. С. Ангіолін - новий представник метаболітотропних препаратів з вираженим впливом на ендотелій судин головного мозку та серця / Бідненко О. С. // Буковинський міжнар. мед. конгрес : зб. тез., квітень 2016 р. – Чернівці, 2016. – С. 580.

18. Бідненко О. С. Вибір раціональних допоміжних речовин з метою створення таблеток «Ангіолін» методом вологої грануляції / Бідненко О. С., Кучеренко Л. І. // VIII Нац. з'їзд фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи», 13-16 вер. 2016 р. – Х., 2016. – С. 323.

19. Бідненко О. С. Вибір раціональних допоміжних речовин з метою створення таблеток «Ангіолін» методом вологої грануляції. / Бідненко О. С., Кучеренко Л. І., Ткаченко Г. І. // Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 10-11 листоп. 2016 р. – Тернопіль, 2016. – С. 89.

20. Бідненко О. С. Маркетингові дослідження національного ринку лікарських засобів кардіологічної дії / Бідненко О. С., Зарічна Т. П. // Зб. матеріалів наук.-практ. конф. «Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою», 25-26 вер. 2014 р. – Львів, 2014. – С. 49–50.

21. Бидненко А. С. Обоснование выбора лекарственной формы «Ангиолина» / Бидненко А. С. // Зб. матеріалів наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук», 29 листоп. 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 83.

22. Бідненко О. С. Розробка методів стандартизації таблеткової маси L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тіоацетату / Бідненко О. С., Гулевська О. О. // Сучасні аспекти медицини і фармації - 2016 : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю – Запоріжжя, 2016. – С. 222.

23. Бідненко А. С. Создание нового метода получения лекарственного препарата / Бідненко А. С. // Буковинський міжнар. мед. конгрес : зб. тез, 2-4 квіт. 2014 р. – Чернівці, 2014. – С. 326.

24. Бідненко О. С. Стратегія створення фіксованих комбінацій з тіотриазоліном / Бідненко О. С., Кучеренко Л. І. // Матеріали III всеукр. наук.- практ. конф. молодих вчених та студентів «Теоретичні та практичні підходи до вирішення сучасних питань фармацевтичної та медичної науки», 18 квіт. 2013 р. – Луганськ, 2013. – С. 146.

25. Бідненко А. С. Усовершенствование технологии производства 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоуксусной кислоты / Бідненко А. С. // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2013. – № 2. – С. 195

26. Бідненко О. С. Фармакокінетичні параметри ін'єкційної форми нового метаболітотропного препарату «Ангіолін» / Бідненко О. С., Кучеренко Л. І. // Ліки - людині : матеріали XXXIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю між нар. спеціалістів, 08 квіт. 2016 р. – Х., 2016. – С. 106–108.

27. Бідненко О. С. Фармакокінетичні параметри ін'єкційної форми нового метаболітотропного препарату «Ангіолін» / Бідненко О. С., Кучеренко Л. І., Беленічев І. Ф. // Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології», 24-25 листоп. 2016 р. – Запоріжжя, 2016. – С. 23–25

28. Бідненко О. С. Щодо розробки технології отримання (S) - 2,6-діаміногексанової кислоти / Бідненко О. С., Окатенко І. О. // Сучасні аспекти медицини і фармації - 2016 : тези доп. Всеукр. наук.- практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю - 2016. – Запоріжжя, 2016. – С. 241.

29. Бідненко О. С. Щодо технології виробництва субстанції «Ангіолін» / Бідненко О. С. // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2015», присвяч. Дню науки, 14-15 трав. 2015 р. – Запоріжжя, 2015. – С.143.

30. Бідненко О. С. Щодо технології виробництва субстанції «Лізіній» / Бідненко О. С. // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2014», присвяч. Дню науки, 15-16 трав. 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 163.

31. Про розвиток методології наукових досліджень при створенні лікарських препаратів / Бідненко О. С., Грошовий Т. А., Вронська Л. В. [та ін.] // VIII Нац. з'їзд фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи», 13-16 вер. 2016 р. – Х., 2016. – С. 337.

АНОТАЦІЯ

Бідненко О.С. Розробка і стандартизація таблеток «Ангіолін»». – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2017.

Дисертація присвячена розробці складу та стандартизації нового оригінального лікарського препарату «Ангіолін» з кардіопротекторною та нейропротекторною дією у вигляді таблеток.

На підставі результатів фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей діючої речовини з використанням методу математичного планування експерименту розроблено склад і технологічну схему виробництва таблеток «Ангіолін» методом вологої грануляції.

Для отриманих таблеток розроблено методики стандартизації діючої речовини, визначення супровідних домішок. На основі досліджень створено проект методів контролю якості на таблетки «Ангіолін».

Вивчено стабільність таблеток «Ангіолін» у процесі зберігання та визначено термін та умови їх зберігання. Для розроблених таблеток «Ангіолін» проведено фармакологічні дослідження.

Ключові слова: ангіолін, таблетки, допоміжні речовини, технологія, стандартизація, супровідні домішки, стабільність, кардіопротекторна, нейропротекторна дія.

АННОТАЦИЯ

Бидненко А.С. Разработка и стандартизации таблеток «Ангиолин».
– На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.03 – стандартизация и организация производства лекарственных средств. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2017.

Целью диссертационной работы было создание нового таблетированного лекарственного препарата «Ангиолин», разработка его состава, технологии и методов стандартизации созданных таблеток, определение фармакологических характеристик.

В работе проанализированы данные научной литературы по распространению заболеваемости населения Украины ишемической болезнью сердца и инсультов, перспектив создания новых кардиопротекторных и нейропротекторных препаратов, что подтвердило актуальность создания таблетированного лекарственного средства «Ангиолин» с кардиопротекторным и нейропротекторным действием.

Впервые методом математического планирования эксперимента научно обоснованы состав и технология нового метаболитотропного кардиопротекторного препарата «Ангиолин» в таблетках.

Проведены исследования по выбору оптимальных вспомогательных веществ с целью получения таблеток «Ангиолин» влажной грануляцией. Исследовано четыре группы вспомогательных веществ, которые обладают различными физическими и технологическими свойствами. Использовали современные вспомогательные вещества как отечественного, так и зарубежного производства, которые соответствуют требованиям ГФУ и международным стандартам.

Для создания таблеток «Ангиолин» методом влажной грануляции с 16 вспомогательных веществ (наполнители на основе сахаров, наполнителей на основе микрокристаллической целлюлозы и солей кальция, связывающие растворы и скользящие вещества) были отобраны оптимальные. Разработана технологическая схема производства таблеток «Ангиолин» методом влажной грануляции, которая апробирована на базе ГП «Государственного научного центра лекарственных средств и медицинской продукции».

Изучены уже существующие методы контроля качества субстанции ангиолина и обоснована возможность стандартизации вещества методом спектрофотометрии. Разработанные методики спектрофотометрического определения субстанции ангиолина, которые являются точными и воспроизводимыми, были апробированы на базе ГП «Завод химических реактивов» НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины. Разработана методика спектрофотометрического определения для стандартизации таблеточной массы ангиолина. Разработана методика определения сопутствующих примесей в таблеточной массе методом тонкослойной хроматографии.

Для созданных таблеток «Ангиолин» с содержанием действующего вещества 200 мг (средняя масса – 320 мг) разработаны методики стандартизации (идентификация, количественное определение) методом спектрофотометрии, которые являются простыми в исполнении, точными и воспроизводимыми. Разработана методика определения сопутствующих примесей в таблетках «Ангиолин», а также методика проведения теста «Растворение» методом спектрофотометрии. По результатам проведенных исследований разработаны спецификация и проект МКК на таблетки «Ангиолин».

Изучена стабильность созданных таблеток «Ангиолин» в процессе хранения и определен срок и условия их хранения – 2 года в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Проведены фармакологические исследования таблеток «Ангиолин».

По результатам исследований получен 1 патент на изобретение Украины.

Ключевые слова: ангиолин, таблетки, вспомогательные вещества, технология, стандартизация, сопутствующие примеси, стабильность, кардиопротекторное, нейропротекторное действие.

ANNOTATION

Bidnenko O.S. Development and standardization of Angiolin tablets. - **As manuscript.**

Thesis for the degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences, specialty 15.00.03 - Standardization and organization of drug manufacturing. - National Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2017.

The thesis is devoted to the development of preparation formula and standardization of new original drug - Angiolin with cardioprotective and neuroprotective effect in tablet form.

Preparation formula and technological production scheme of Angiolin by wet granulation were designed based on physicochemical and pharmaco-technological properties of the active ingredient using the method of mathematical planning experiment.

Methods of active ingredient standardization and determination of related substances were developed for obtained tablets. The project of quality control methods of Angiolin was designed based on studies.

The stability of Angiolin tablets during storage was studied and the terms and conditions of storage were defined. Pharmacological studies of obtained Angiolin tablets were conducted.

Keywords: angiolin, excipients, technology, standardization and related substances, stability, cardioprotective, neuroprotective effect.