

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

**НІМЕНКО ГАННА РОМАНІВНА**

УДК 615.213:615.21]:615.453.6.012.07

**РОЗРОБКА І СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ  
КАРБАМАЗЕПІНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ**

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

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

**Харків – 2018**



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 фармацевтичних наук, професор  
**МЕРЗЛІКІН СЕРГІЙ ІВАНОВИЧ**  
професор кафедри лікарської та аналітичної токсикології,  
Національного фармацевтичного університету,  
м. Харків

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

Захист відбудеться «01» березня 2018 р. о 10<sup>00</sup> 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 «    » січня 2018р.

Учений секретар спеціалізованої  
вченої ради, професор

В. А. Георгіянци

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Кількість хворих на епілепсію в світі складає більше 40-50 млн. чоловік, в Україні - близько 500 тис. осіб. Не менше одного випадку за все життя переносять 5% населення, у 20 - 30% хворих епілепсія є довічною. Основними засобами для лікування цієї хвороби є протисудомні препарати. Пригнічення постійних епілептичних розрядів, що дезорганізують роботу інтеграційних систем мозку є первинним завданням протиепілептичних засобів. Карбамазепін є одним з найбільш розповсюджених препаратів який застосовують при лікуванні епілепсії. Він виявляє позитивний вплив при різних формах випадків: як простих, так і складних, що свідчить про його ефективність як при симптоматичній, так і при криптогенній епілепсії. Але поряд з цим має низку побічних ефектів які обмежують його застосування в клініці, а саме: головний біль, запаморочення, сонливість, пригніченість свідомості, загальмованість мислення, погіршення пам'яті, погане засвоєння нової інформації, порушення мови, збудження, агресивна поведінка, активація психозу, шум у вухах, порушення смакових відчуттів, мимовільні рухи, м'язова слабкість, зниження працездатності, периферичний неврит, парестезії, брадикардія, аритмія, погіршення перебігу стенокардії, застійна серцева недостатність, тромбофлебіт, тромбоемболія, жовтяниця, підвищення рівня холестерину і тригліцеридів, порушення електролітного балансу, гіпонатріємія, набряки, лейкопенія, тромбоцитопенія, порушення функції щитовидної залози. На сьогодні одним з перспективних напрямків медицини та фармації, який дозволяє зменшувати побічні прояви лікарських засобів, є створення комбінованих препаратів до складу яких окрім основної діючої речовини входить антиоксидант, що призводить до зниження побічних ефектів, а в деяких випадках і до їх нівелювання. Одним з таких препаратів є тіотриазолін – антиоксидант широкого спектру дії, який володіє: антиоксидантною, протиішемічною, мембраностабілізуючою, антиаритмічною, протизапальною, протівірусною та стимулюючою регенерацію клітин активністю.

Тому створення нового комбінованого лікарського засобу до складу якого входить карбамазепін та тіотриазолін є актуальним завданням сучасної медицини та фармації. Виходячи з аналізу фізико-хімічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів, а також проаналізувавши фармацевтичний ринок протиепілептичних лікарських засобів в якості лікарської форми для створення нового комбінованого препарату були запропоновані таблетки.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану Проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом комплексних наукових робіт Запорізького державного медичного університету, а саме «Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин в ряду азагетероциклів і створення оригінальних лікарських засобів та фіксованих комбінацій лікарських препаратів» (номер державної реєстрації 0113U000802).

Дисертантом особисто розроблено технологію та методики стандартизації таблеток з карбамазепіном та тіотриазоліном.

**Мета і завдання дослідження.** Метою дисертаційної роботи є створення та стандартизація нового ефективного протиепілептичного препарату, який виявлятиме виражені антидепресивні, ноотропні, нейропротективні та антиоксидантні властивості на основі фіксованої комбінації карбамазепіну з тіотриазоліном, що дозволить також значно зменшити обсяг побічних ефектів.

**Для досягнення цієї мети були поставлені такі завдання:**

- провести аналітичну оцінку даних наукової літератури в розрізі новітніх уявлень щодо лікування епілепсії, методичних підходів до створення таблетованих лікарських форм, а також перспектив застосування препаратів, розроблених на основі антиоксидантів з метою зменшення побічних ефектів. Провести маркетингові дослідження ринку протиепілептичних препаратів;
- провести комплекс досліджень з метою обґрунтування оптимального складу діючих речовин оригінальної комбінованої лікарської форми. Розробити оптимальний склад і технологію виробництва комбінованих таблеток на основі карбамазепіну та тіотриазоліну. З урахуванням властивостей діючих речовин розробити технологічну схему виробництва нових комбінованих таблеток;
- розробити коректні методики стандартизації нового комбінованого препарату у таблетках. Розробити проект методик контролю якості (МКЯ) на отримані таблетки. Провести валідацію розроблених методик кількісного визначення вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів, а також технологічних домішок у таблетках «Карбатрил». Встановити умови зберігання і термін придатності таблеток «Карбатрил»;
- для доведення ефективності фармацевтичної розробки здійснити доклінічні дослідження специфічної дії та гострої токсичності отриманих таблеток.

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

**Предмет дослідження:** фармацевтична розробка науково обґрунтованого складу і технології таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном та їх стандартизація; вивчення фармако-технологічних та фізико-хімічних властивостей розроблених таблеток; розробка технологічної схеми отримання таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном; дослідження їх стабільності в процесі зберігання; розробка проекту МКЯ на отримані таблетки; фармакологічні дослідження комбінації карбамазепіну з тіотриазоліном; визначення валідаційних параметрів для розроблених таблеток «Карбатрил».

**Методи дослідження.** З метою виконання поставлених задач у дисертаційній роботі використані органолептичні – опис, ідентифікація, стандартизація; фармако-технологічні – однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираність, розпадання, розчинення; фізичні та фізико-хімічні – спектрофотометрія (СФ), високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ),

біологічні та математичні – статистична обробка результатів, методи дослідження

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше запропоновано оригінальну фіксовану комбінацію активних фармацевтичних інгредієнтів у відповідних дозах карбамазепіну 150 мг та тіотриазоліну 100 мг для створення нового протиепілептичного засобу. Вперше методом математичного планування експерименту науково обґрунтовано склад та розроблено технологію нового протиепілептичного комбінованого засобу «Карбатрил» в таблетках з фіксованою комбінацією карбамазепіну 150 мг та тіотриазоліну 100 мг.

Вперше експериментально доведено потенціювання протиепілептичної дії та зниження у 3 рази токсичних властивостей карбамазепіну при його застосуванні з тіотриазоліном в одній лікарській формі, що визначило зниження від 1,5 до 2 разів їх терапевтичних доз.

Вперше відповідно вимог ДФУ розроблені методики стандартизації таблеток «Карбатрил» щодо ідентифікації, кількісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну, а також можливих технологічних домішок методом ВЕРХ.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблений та стандартизований оригінальний фармакологічний засіб на основі карбамазепіну з тіотриазоліном «Карбатрил» у вигляді таблеток. Отримані результати досліджень можуть бути застосовані при розробці нових лікарських засобів на основі протиепілептичного препарату в комбінації з антиоксидантом. Розроблено технологічну схему отримання таблеток «Карбатрил» методом вологої грануляції, яку апробовано та впроваджено у систему якості АТ «Лекхім-Харків» (акт апробації від 04.10.2017р.). Розроблено методику кількісного визначення діючих речовин в модельній суміші, таблетковій масі та таблетках методом ВЕРХ, яку апробовано та впроваджено у систему якості АТ «Лекхім-Харків» (акт апробації від 04.10.2017р.). Виданий інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я «Підвищення ефективності і безпечності лікування епілепсії».

Розроблені методики стандартизації таблеток «Карбатрил», які покладені в основу проекту документа «Методи контролю якості на лікарський засіб».

Результати наукових досліджень впровадженні в науково-педагогічні процеси кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету; кафедри фармацевтичної хімії та фармакогнозії Київського медичного університету; кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів, кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика; кафедри фармацевтичної хімії та технології лікарських засобів Одеського національного медичного університету; кафедри фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровської медичної академії МОЗ України»; кафедри фармації навчально-наукового інституту післядипломної освіти, кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського.

**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.

Безпосередньо автором здійснено:

- аналіз даних наукової літератури щодо лікування епілепсії;
- проведення експериментальні дослідження з вивчення фізико-хімічних, технологічних та фармакологічних властивостей діючих речовин;
- розробку склад і технологію таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном методом вологої грануляції;
- розробку методики якісного аналізу карбамазепіну з тіотриазоліном в таблетках;
- розробку методики визначення карбамазепіну з тіотриазоліном в таблетках методом ВЕРХ;
- вивчення валідаційних параметрів таблеток.

Персональний внесок в усіх опублікованих працях зі співробітниками (Кучеренко Л. І., Беленічев І. Ф., Портна О. О., Моряк З. Б., Ващенко О. В., Ващенко В. В., Мамчур В. Й., Опришко В. І., Данильченко А. О, Кузьо Н. В.) наведено за текстом дисертації, також в авторефераті у списку фахових публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: 74 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2014» (м. Запоріжжя, 2014 р.), III Регіональній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук» (м. Запоріжжя, 2014 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2015» (м. Запоріжжя, 2015 р.), II Міжнародній науково-практичній Інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості» (м. Харків, 2014 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2016» (м. Запоріжжя, 2016 р.), Ліки - людині. XXXIII Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів (м. Харків, 2016 року).

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 25 жовтня 2017 року.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукова праця, зокрема 8 статей (з них 6 статей у наукових фахових виданнях України та 2 статті у зарубіжних виданнях, всі 8 статей опубліковані у виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз), інформаційний лист та 12 тез доповідей.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 220 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, загальних висновків, 14 додатків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 34 таблицями та 59 рисунками. Список використаних джерел містить 218 найменування, з них 181 кирилицею та 37 латиницею. Обсяг основного тексту – 149 сторінок.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Розділ 1. Сучасний стан медичного застосування карбамазепіну та тіотриазоліну і його комбінації з іншими лікарськими засобами (Огляд літератури).** Проведено аналіз стану сучасного фармацевтичного ринку стосовно протиепілептичних лікарських засобів. Обґрунтовано актуальність та перспективи створення і стандартизації нового препарату «Карбатрил» у вигляді таблеток до складу якого входить: карбамазепін 150 мг та тіотриазолін 100 мг.

**Розділ 2. 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.

**Розділ 3. Розробка оптимального складу і технології таблеток «Карбатрил».** Присвячений розробці оптимального складу і технології нового комбінованого препарату «Карбатрил» у вигляді таблеток. Були вивчені можливі співвідношення діючих речовин і в подальшому був запропонований оптимальний склад в якому вони проявляють більш виражені властивості. Також були вивчені дані квантово-хімічних розрахунків, які свідчать про те, що між діючими речовинами не виникають стійких хімічних зв'язків, а тільки водневі, що дає можливість поєднання карбамазепіну та тіотриазоліну в одній лікарській формі у вигляді таблеток.

Проведені морфометричні дослідження діючих речовин та встановлено розміри часток порошку карбамазепіну: середнє значення ширини часток порошку – 268 мкм, середнє значення довжини часток порошку карбамазепіну – 387 мкм (рис. 1), тіотриазоліну: середнє значення ширини часток - 158 мкм, середнє значення довжини часток порошку тіотриазоліну – 241 мкм (рис. 2).

Дослідження фізико-хімічних та фармако-технологічних показників субстанцій карбамазепіну та тіотриазоліну дозволили прогнозувати, а надалі і підтвердити можливість отримання таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном виключно методом вологої грануляції.

В подальшому проведені дослідження з вибору раціональних допоміжних речовин з метою отримання таблеток «Карбатрил» вологою грануляцією.



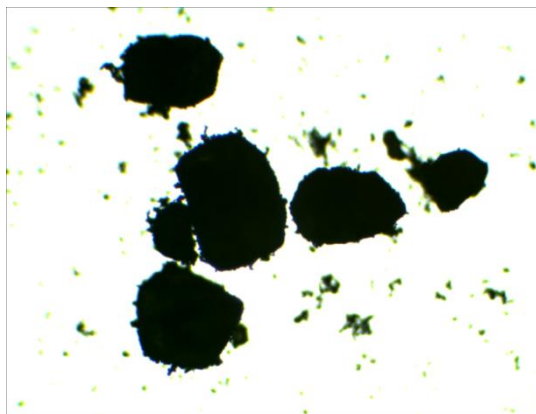


Рис. 1 Мікрофотографія порошку субстанції карбамазепіну (масштаб 1:400)

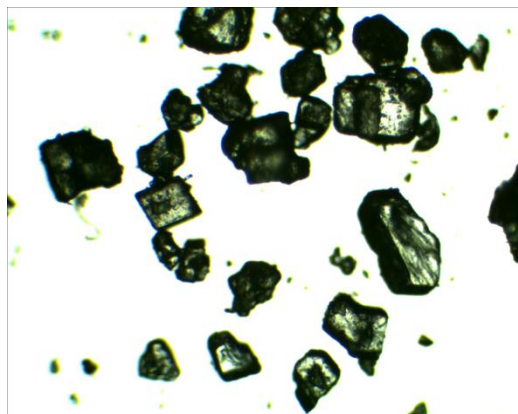


Рис. 2 Мікрофотографія порошку субстанції тіотриазоліну (масштаб 1:400)

Були досліджені чотири групи допоміжних речовин, які володіють різними фізичними та технологічними властивостями, а саме: наповнювачі:  $a_1$  – лактоза моногідрат,  $a_2$  – цукрова пудра,  $a_3$  – МКЦ 101,  $a_4$  – МКЦ 102; розпушувачі:  $b_1$  – крохмаль картопляний,  $b_2$  – натрію кроскармелоза,  $b_3$  – кросповідон ХЛ 10,  $b_4$  – крохмаль прежелатинізований; зв'язуючі розчини:  $c_1$  – 2% крохмальний клейстер,  $c_2$  – 2,5% розчин МЦ 15,  $c_3$  – 5% розчин ПВП,  $c_4$  – 2% розчин ГПМЦ; змазуючі речовини:  $d_1$  – магнію стеарат,  $d_2$  – кальцію стеарат,  $d_3$  – кислота стеаринова,  $d_4$  – натрій лаурилсульфат.

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. Вивчали: процес пресування таблеток; зовнішній вигляд поверхні таблеток після виготовлення; однорідність дозування маси таблеток; стійкість таблеток до роздавлювання; стиранність таблеток; час розпадання таблеток; зовнішній вигляд поверхні таблеток після 6-ти місяців зберігання. За результатами експериментальних досліджень проведено дисперсійний аналіз.

Після проведених фармако-технологічних досліджень та беручи до уваги результати дослідження якісного та кількісного співвідношення допоміжних речовин запропоновано оптимальний склад таблеток (табл. 1).

Отримані в лабораторних умовах таблетки за фармако-технологічними властивостями (однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стиранність, розпадання, розчинення) відповідають вимогам ДФУ. Розроблено технологічну схему виробництва таблеток «Карбатрил», яку апробовано на АТ «Лекхім – Харків».

**Склад таблеток «Карбатрил»**

Діюча речовина	Вміст речовини в одній таблетці, г	Вміст речовини в одній таблетці, %
Карбамазепін	0,1500	42,25%
Тіотриазолін	0,1000	28,17%
МКЦ	0,0630	17,75%
ПВП 5%	Qs	-
Крохмаль картопляний	0,0350	9,86%
Кальцію стеарат	0,00355	1,0%

**У розділі 4. Розробка методик стандартизації таблеток «Карбатрил».** Наведені результати досліджень з розробки сучасних фізико-хімічних методик стандартизації діючих речовин сучасними високоточними методами.

Все частіш для визначення органічних діючих речовин, як в моно так і в комбінаціях лікарських формах використовується метод ВЕРХ. Цей метод у відповідних умовах дозволяє одночасно ідентифікувати та кількісно визначити діючі речовини в лікарських засобах, тому для визначення діючих речовин у новому комбінованому лікарському засобі «Карбатрил» нами був запропонований саме цей метод. По-перше, свою увагу ми звернули на вже існуючу методику стандартизації тіотриазоліну методом ВЕРХ. Були проведені дослідження на оберненій фазі (С18) в умовах ізократичного елюювання з використанням елюентів, що являють собою водно-метанольні суміші. При ізократичному елююванні не вдалося вдало підібрати умови для одночасного визначення цих речовин. В ході дослідження встановлено, що одночасне визначення вмісту діючих речовин у модельній суміші карбамазепіну і тіотриазоліну ускладнюється: відмінністю в розчинності цих речовин: карбамазепін, на відміну від тіотриазоліну не розчиняється у воді та у свою чергу легко розчиняється в спиртах; значною різницею у хроматографічній рухливості аналітів – сильно полярного тіотриазоліну і мало полярного карбамазепіну. Встановлено, що у тіотриазоліну в умовах ізократичного елюювання об'єм утримання знаходиться в межах від 2,6 – 2,9 мл поблизу мертвого об'єму колонки, що ускладнює, а в деяких випадках робить неможливим проведення аналізу. Виходячи з вищезазначеного в подальшому розробку методики одночасного визначення тіотриазоліну і карбамазепіну в модельній суміші проводили при використанні градієнтного елюювання.

В умовах іон-парного градієнтного елюювання вирішили поставлену перед нами задачу одночасного визначення діючих компонентів. Однак недолік таких умов аналізу пов'язаний з низьким оптичним поглинанням тіотриазоліну та необхідністю проведення аналізу при 220 нм. При спробі проведення аналізу при 230 нм зменшилась чутливість аналізу кожного з компонентів, але в той саме час зменшився і дрейф фонові лінії. Подальше удосконалення методики проводили при використанні елюентів, які являють собою суміш ацетонітрилу та води.

В ході наукових досліджень доведена можливість одночасного визначення діючих речовин в модельній суміші тіотриазоліну та карбамазепіну (1,5:1) методом ВЕРХ з використанням градієнтного елюювання, підібрані елюенти та колонка.

В лабораторних умовах було виготовлено 6 серій модельної суміші карбамазепіну з тіотриазоліном в співвідношенні 1,5:1 (вміст діючих речовин в таблетках «Карбатрил» складає: карбамазепіну 150 мг, тіотриазоліну 100 мг).

Для проведення як ідентифікації, так і кількісного визначення діючих речовин в модельній суміші методом ВЕРХ, ми використовували:

- модульну систему для ВЕРХ BISCHOFF (BISCHOFF Analystechnik GmbH, Німеччина) зі спектрофотометричним детектором Lambda 1010 на оберненій фазі;
- колонку Zorbax SB-C18 розміром 250 Ч 4,6 мм, з розміром часток 5 мкм чи аналогічну, для якої виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи»;
- рухома фаза: рухома фаза А: 0,01 М розчин тетрабутиламонію сульфату; рухома фаза В: 60% метанолу Р: 40% 0,01 М розчин тетрабутиламонію сульфату в градієнтному режимі, дегазована будь-яким методом;
- швидкість рухомої фази 1 мл/хв;
- довжина хвилі детектору 230 нм;
- об'єм введеної проби 20 мкл;
- температура термостату колонки + 25 °С.

Приклад хроматограми робочого розчину та робочого стандартного розчину модельної суміші карбамазепіну з тіотриазоліном наведено на рис. 3, рис. 4

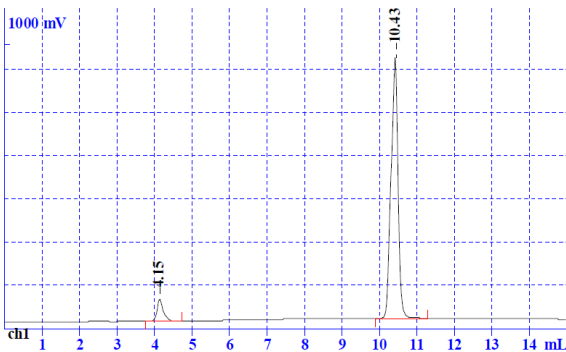


Рис. 3 Хроматограма робочого розчину модельної суміші карбамазепіну з тіотриазоліном

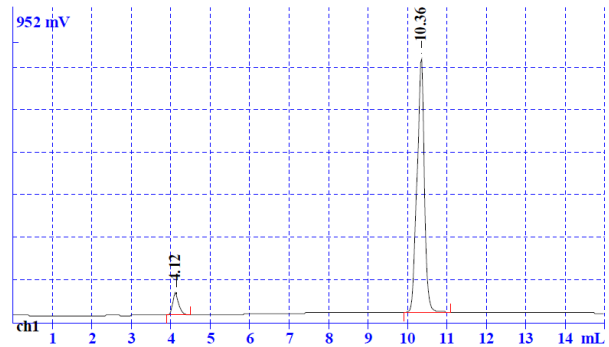


Рис. 4. Хроматограма робочого стандартного розчину модельної суміші карбамазепіну та тіотриазоліну

Вміст карбамазепіну з тіотриазоліном ( $X_1$ ) в модельній суміші, в міліграмах, розраховують за формулою:

$$X_1 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 25 \cdot 100 \cdot b \cdot P}{S_0 \cdot 25 \cdot 100 \cdot m_1 \cdot 1 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot b \cdot P}{S_0 \cdot m_1 \cdot 100}$$

де:  $S_1$  – середнє значення площ піків карбамазепіну (тіотриазоліну), розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

$S_0$  – середнє значення площ піків карбамазепіну (тіотриазоліну), розраховане з хроматограм розчину порівняння 1;

$m_1$  – маса наважки препарату, у мг;

$m_0$  – маса наважки СЗ карбамазепіну (тіотриазоліну), у мг;

$P$  – вміст основної речовини СЗ карбамазепіну (тіотриазоліну), у відсотках;

$b$  – середня маса таблетки, у мг.

Результати проведених досліджень, кількісного вмісту діючих речовин модельної суміші серії 1 наведені в табл. 2

Таблиця 2

**Результати кількісного визначення модельної суміші карбамазепіну та тіотриазоліну (серія 1) методом ВЕРХ**

№ п/п	Карбамазепін			Тіотриазолін		
	Середня площа піку	Знайдено, мг	Статистика	Середня площа піку	Знайдено, мг	Статистика
1	2759775	151,04	$\bar{x} = 150.12$	474302	101,19	$\bar{x} = 100.62$
2	2757223	151,18	$s_x = 0.96$	476560	100,71	$s_x = 0.73$
3	2765090	150,75	$t(0.95, 5) = 2.02$	471851	101,72	$t(0.95, 5) = 2.02$
4	2789366	149,44	$\Delta_x = 0,96 * 2.02 =$ $1.94$	478853	100,23	$\Delta_x = 1.46$
5	2794593	149,16	$\Delta_{\bar{x}} = 1.94 / \sqrt{6} =$ $0.79$	480424	99,90	$\Delta_{\bar{x}} = 0.60$
6	2794411	149,17		480095	99,97	$\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}} =$ $100.62 \pm 0.60$
СР	2778956		$\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}} =$ $150.12 \pm 0.79$ $\varepsilon_{\bar{x}} = 0.79 * 100$ $/ 150.12 = 0.53\%$	479957		$\varepsilon_{\bar{x}} = 0.59\%$

В подальшому за вище вказаною методикою були проаналізовані всі виготовлені в лабораторних умовах серії модельних сумішей. В результаті дослідження визначили вміст карбамазепіну від 151,18 до 149,16, тіотриазоліну від 101,72 до 99,90, що відповідає вимогам діючої нормативної документації.

Модифікована методика розроблена нами для таблеткової маси при постадійному контролі була в подальшому використана при стандартизації діючих речовин в таблетках.

Далі була розроблена специфікація на отримані таблетки «Карбатрил». Розробку методів стандартизації проводили на 6 серіях таблеток, виготовлених в лабораторних умовах які досліджували за наступними показниками:

**Опис.** Таблетки білого або майже білого кольору. За зовнішнім виглядом мають відповідати вимогам ДФУ, ст. «Таблетки» (ДФУ 2 видання, Том 1 с. 1121).

**Ідентифікація.** На хроматограмі випробовуваного розчину, отриманій при кількісному визначенні, час утримання основного піку карбамазепіну (тіотриазоліну) має співпадати з часом утримання піку карбамазепіну (тіотриазоліну) на хроматограмі розчину порівняння 1 (ДФУ, 2.2.29).

Приклад хроматограми робочого та стандартного розчину таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном наведено на рис. 5, рис. 6.

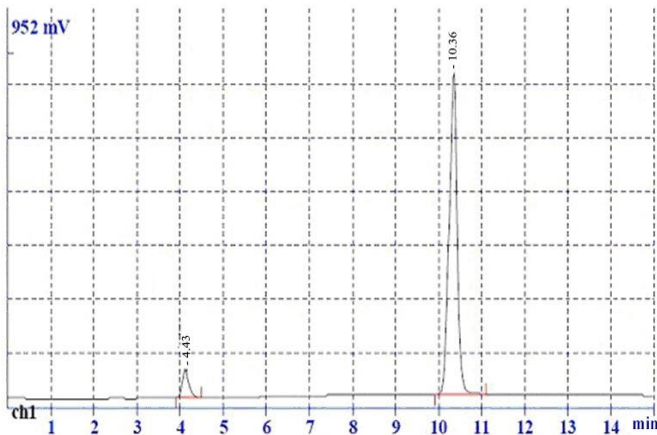


Рис. 5 Хроматограма робочого розчину таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном

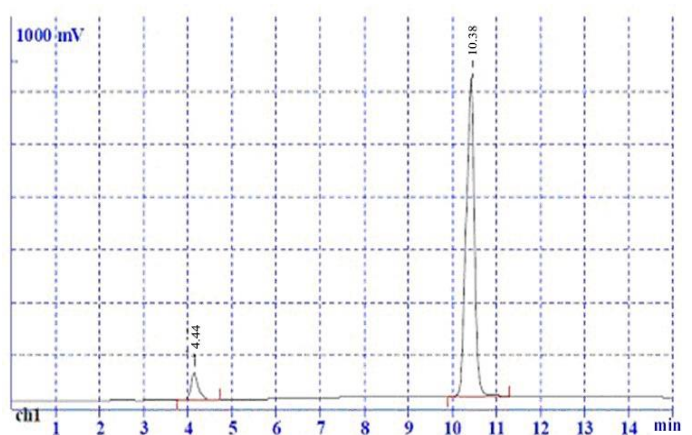


Рис. 6 Хроматограма стандартного розчину карбамазепіну з тіотриазоліном

**Середня маса.** Середня маса таблеток «Карбатрил» має бути в межах від 337,0 мг до 373,0 мг (ДФУ, 2.9.5). В ході досліджень середня маса 6 серій отриманих таблеток становила від 339,0 мг до 369,9 мг, а згідно ДФУ - від 337,0 мг до 373,0 мг.

**Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу,** ДФУ, 2.9.6. Вимоги тесту вважаються виконаними за умови, якщо відносне стандартне відхилення (стандартне відхилення, виражене у відсотках до середнього результату) не перевищує 7,5 % для карбамазепіну та 10% для тіотриазоліну. Тест проводили методом ВЕРХ використовуючи 10 таблеток «Карбатрил», отриманих в лабораторних умовах. Отримані результати показали, що вміст карбамазепіну в кожній з 10 випробуваних таблеток знаходиться в межах 98,43%-99,99%, а відносне стандартне відхилення становить від 0,03% до 1,13%, тіотриазоліну 98,21% - 99,80%, а відносне стандартне відхилення становить від 0,00% до 0,63% що відповідає вимогам ДФУ за однорідністю вмісту діючої речовини.

**Розпадання,** За вимогами ДФУ таблетки повинні розпадатися не більше ніж за 15 хв (ДФУ, 2.9.1).

Дослідження проводили на кафедрі фармацевтичної хімії ЗДМУ з використанням тестеру для визначення розпадання таблеток ERWEKA серії ZTx20. В результаті проведених випробувань на розпадання було встановлено, що всі 6 серій таблеток розпалися в період від 5 хв до 10 хв, що входить у часовий проміжок, який регламентує ДФУ (15 хв), а це означає те, що вони відповідають вимогам ДФУ.

**Розчинення.** Відомо, що в лікарських формах у вигляді таблеток велику увагу приділяють біодоступності. Тому для нового комбінованого препарату «Карбатрил» нами було проведено тест «Розчинення». Визначення кількісного вмісту діючої речовини (карбамазепін), яка перейшла у розчин, було знайдено за допомогою метода спектрофотометрії. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.9.3.

Отримані результати дослідження довели, що відсотковий вміст діючої речовини (карбамазепіну), яка перейшла в розчин з таблеток «Карбатрил» через 45 хв. становить 96,6% згідно вимог ДФУ.

**Супровідні домішки.** Визначення проводили методом ВЕРХ (ДФУ, 2.2.29).

**Мікробіологічна чистота.** Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.6.12, 2.6.13.

Критерії прийнятності мікробіологічної чистоти для неводних лікарських засобів для орального застосування (ДФУ, 5.1.4):

загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС)  $\leq 10^3$  КУО/г.

загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС)  $\leq 10^2$  КУО/г.

Відсутність *Escherichia coli* в 1 г.

**Кількісне визначення.** Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.2.29 за методикою, яка представлена нижче.

**Приготування досліджуваного розчину.**

Близько 355 мг (точна наважка) розтертих таблеток поміщають у мірну колбу місткістю 25,0 мл, додають 15,0 мл *метанолу Р*, збовтують протягом 15 хв, доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки, перемішують і фільтрують крізь паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші 5,0 мл фільтрату.

1,0 мл одержаного фільтрату поміщають у мірну колбу місткістю 100,0 мл, доводять об'єм розчину рухомою фазою А і перемішують.

**Приготування розчину порівняння.**

Близько 150 мг (точна наважка) карбамазепіну (РСЗ) і близько 100 мг (точна наважка) тіотриазоліну (РСЗ) поміщають у мірну колбу місткістю 25,0 мл, розчиняють у 15,0 мл *метанолу Р*, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки і перемішують.

1,0 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 100,0 мл, доводять об'єм розчину рухомою фазою А до позначки і перемішують.

Розчин застосовують свіжоприготований.

Хроматографують досліджуваний розчин та розчин порівняння не менше трьох разів та розраховують середню площу піків. Дослідження проводять в умовах які зазначені вище.

Вміст карбамазепіну (тіотриазоліну) ( $X_4$ ) в одній таблетці, в грамах, розраховують за формулою:

$$X_4 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 25 \cdot 100 \cdot b \cdot P}{S_0 \cdot 25 \cdot 100 \cdot m_1 \cdot 1 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot b \cdot P}{S_0 \cdot m_1 \cdot 100}$$

де:  $S_1$  – середнє значення площ піків карбамазепіну (тіотриазоліну), розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

$S_0$  – середнє значення площ піків карбамазепіну (тіотриазоліну), розраховане з хроматограм розчину порівняння 1;

$m_1$  – маса наважки препарату, у мг;

$m_0$  – маса наважки СЗ карбамазепіну (тіотриазоліну), у мг;

$P$  – вміст основної речовини СЗ карбамазепіну (тіотриазоліну), у відсотках;

$b$  – середня маса таблетки, у мг.

**Результати кількісного визначення карбамазепіну і тіотриазоліну в  
таблетках (серія 1) методом ВЕРХ**

№ п/ п	Карбамазепін				Тіотриазолін			
	Середня площа піку	Маса наважки розтертих таблеток, мг	Знайде но, мг	Статистика	Середня площа піку	Маса наважки розтертих таблеток, мг	Знайдено, мг	Статистика
1	2765783	354,0	150,19	$\bar{x} = 149.01$ $S_x = 0.66$ $t(0.95, 5) =$ $2.02$ $\Delta_x = 1.32$ $\Delta_{\bar{x}} = 0.54$ $\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}} =$ $149.02 \pm$ $0.54$ $\varepsilon_{\bar{x}} = 0.36\%$	473283	354,0	99,21	$\bar{x} = 99.32$ $S_x = 0.32$ $t(0.95, 5) =$ $2.02$ $\Delta_x = 0.64$ $\Delta_{\bar{x}} = 0.60$ $\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}} =$ $100.62 \pm 0.26$ $\varepsilon_{\bar{x}} = 0.26\%$
2	2743852	353,8	149,0		475093	353,8	99,65	
3	2737972	355,2	148,18		477302	355,2	99,71	
4	2726794	352,3	148,79		472937	352,3	99,05	
5	2728550	352,4	148,85		471934	352,4	99,38	
6	2734915	352,8	149,02		470313	352,8	98,93	
Р С	2769987	15,0			478396	10,0		

\* Примітка – середня маса таблеток – 355,0 мг

В подальшому було визначено вміст діючих речовин в 6 серіях таблеток під умовною назвою «Карбатрил». Було встановлено, що в досліджених серіях вміст карбамазепіну становив від 148,18 мг до 150,19 мг, тіотриазоліну - від 98,93 мг до 99,71 мг, що відповідає вимогам ДФУ, яка регламентує вміст карбамазепіну - 150 мг  $\pm$  7,5%, тіотриазоліну - 100 мг  $\pm$  10%.

До специфікації внесено:

Вміст  $C_{15}H_{12}N_2O$  (карбамазепіну) в одній таблетці, у перерахуванні на середню масу однієї таблетки, має бути: від 135 мг до 165 мг.

Вміст  $C_5H_7N_3O_2S \cdot C_4H_9NO$  (тіотриазоліну) в одній таблетці, у перерахуванні на середню масу однієї таблетки, має бути: від 90 мг до 110 мг.

В ході дослідження розроблена специфікація на таблетки під умовною назвою «Карбатрил», а також розроблена методика якісного та кількісного визначення діючих речовин в таблетках методом ВЕРХ. В специфікацію внесені наступні показники: опис, ідентифікація, середня маса, однорідність вмісту діючої речовини, розпадання, розчинення, супровідні домішки, мікробіологічна чистота та кількісне визначення. Розроблено проект МКЯ на таблетки «Карбатрил». Розроблено методику кількісного визначення діючих речовин в модельній суміші, таблетковій масі та таблетках методом ВЕРХ, яку апробовано та впроваджено у систему якості АТ «Лекхім-Харків» (акт апробації від 04.10.2017р.).

Далі була проведена валідація розроблених методик таблеток «Карбатрил», а також домішок характерних для діючих речовин. ДФУ регламентує проведення валідації методик за такими показниками: специфічність, лінійність, діапазон застосування, точність, правильність та прецизійність. Тому саме за цими

валідаційними характеристиками ми і аналізували методи стандартизації таблеток «Карбатрил».

При проведенні валідаційних досліджень використовували наступне аналітичне обладнання:

- хроматограф: моделі LC-20 Prominence Shimadzu в наступній комплектації: два насоси LC-20AD, автосамплер SIL-20A, детектор SPD-20AV, термостат CTO-20A, системний контролер CBM-20 ALITE;
- колонка: колонка полімерна (Peeek), розміром 100 мм х 4,6 мм, “Chromolith SpeedROD RP-18e” кат. № 1.02129.0001 виробництва фірми «MerckKGaA», Німеччина;
- аналітичні ваги моделі AUW 220D, виробництва фірми «Shimadzu», Німеччина, невизначеність результатів зважування 0,033 мг.

Межі: вміст карбамазепіну і тіотриазоліну в одній таблетці препарату повинно бути від 142,5 мг до 157,5 мг та від 95 мг до 105 мг відповідно. Критерії придатності валідаційних характеристик методики розраховували для 5 % допуску вмісту діючих речовин в препараті.

Приготування досліджуваного розчину та розчину порівняння карбамазепіну та тіотриазоліну готували за методикою: в 10 мірних колбах місткістю 100,00 мл вміщували по 30 мг суміші (карбамазепіну з тіотриазоліном) в співвідношенні (1,5:1). Потім в колби додавали необхідну кількість субстанцій тіотриазоліну (серія № 410609) та карбамазепіну (серія № 130223342), в кожен колбу додавали по 80 мл метанолу, перемішують протягом 20 хв., доводили об'єм сумішей метанолом до мітки та перемішували ще 5 хв. По 2 мл отриманих сумішей центрифугували протягом 10 хв. при 8000 об/хв. Верхній прозорий шар використовували в якості модельних розчинів.

*Специфічність.* Після приготування розчинів проводили їх аналіз методом ВЕРХ. Критеріями прийнятності є : 1) На хроматограмах розчину «плацебо» препарату (зразок 0) повинні бути відсутніми піки з часом утримання, співпадаючим з часом утримання карбамазепіну з тіотриазоліном на хроматограмах досліджуваного розчину; 2) Час утримання піків карбамазепіну та тіотриазоліну на хроматограмах досліджуваного розчину повинні співпадати з часом утримання піків карбамазепіну та тіотриазоліну на хроматограмах розчину порівняння карбамазепіну та тіотриазоліну; 3) Піки карбамазепіну та тіотриазоліну на хроматограмах досліджуваного розчину повинні добре розділятися з піками інших можливих домішок та самих с субстанцій карбамазепіну та тіотриазоліну.

Специфічність методики кількісного та якісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну підтверджується тим, що: на хроматограмі розчину «плацебо» відсутні піки з часом утримання, співпадаючі з часом утримання піків карбамазепіну з тіотриазоліном; час утримання піків карбамазепіну та тіотриазоліну на хроматограмах досліджуваного розчину співпадають з часом утримання піків карбамазепіну та тіотриазоліну на хроматограмах розчину порівняння карбамазепіну та тіотриазоліну; на хроматограмах досліджуваного розчину та розчину порівняння карбамазепіну з тіотриазоліном спостерігається повне розділення піків карбамазепіну та тіотриазоліну.



## Модельні суміші

№ модельного зразку	Тіотриазолін		Карбамазепін	
	Наважки (мг)	Вміст, в % від номінального значення	Маса наважки (мг)	Вміст, в % від номінального значення
0				
1	22,51	79,91	33,84	80,09
2	23,90	84,85	35,95	85,08
3	25,33	89,92	38,07	90,10
4	26,75	94,96	40,35	95,50
5	28,19	100,07	42,23	99,94
6	29,55	104,90	44,44	105,17
7	30,97	109,94	46,49	110,03
8	32,40	115,02	48,62	115,07
9	33,73	119,74	50,76	120,13

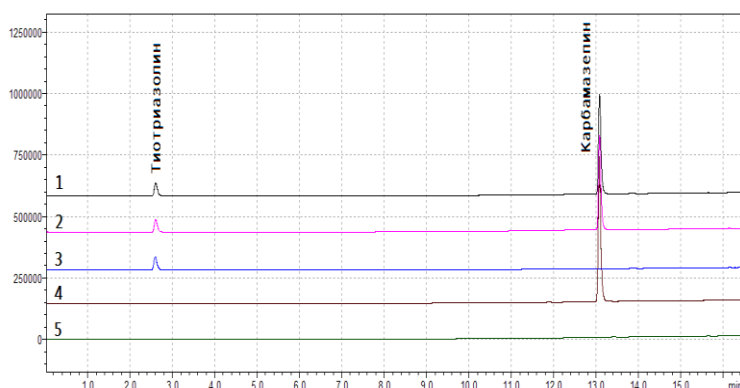


Рис. 7 Хроматограми розчинів:

1 - розчин порівняння карбамазепіну та тіотриазоліну,  
 2 - досліджуваний розчин препарату,  
 3 – модельний розчин препарату з тіотриазоліном, 4 – модельний розчин препарату з карбамазепіном,  
 5 – розчин «плацебо» препарату.

Виходячи з усього вище сказаного можна сказати, що методика ідентифікації та кількісного визначення карбамазепіну з тіотриазоліном в препараті «Карбатрил» методом ВЕРХ є специфічною.

Характеристики правильності та прецизійності досліджували на модельних розчинах препарату з концентраціями тіотриазоліну та карбамазепіну, які відповідають 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 105%, 110 %, 115 % та 120 % від їх номінального вмісту (табл.5).

Результати хроматографічних досліджень модельних розчинів наведені в табл. 5

Характеристику лінійності досліджували в діапазоні концентрацій карбамазепіну та тіотриазоліну від 80 % до 120 % по відношенню до номінального значення.

Графік лінійної залежності представлений на рис. 8 та 9, а результати розрахунків параметрів лінійної залежності в табл. 5 та 6.

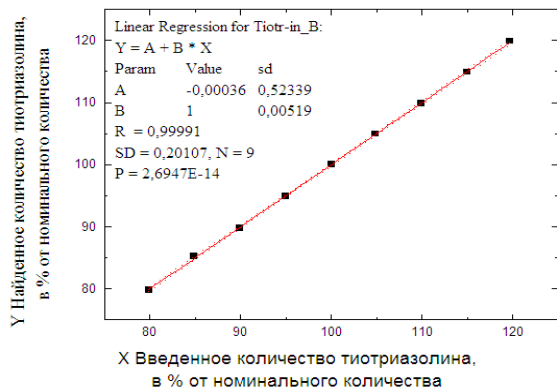


Рис. 8 Лінійна залежність знайденої концентрації тіотриазоліну від його введеної концентрації в нормалізованих координатах

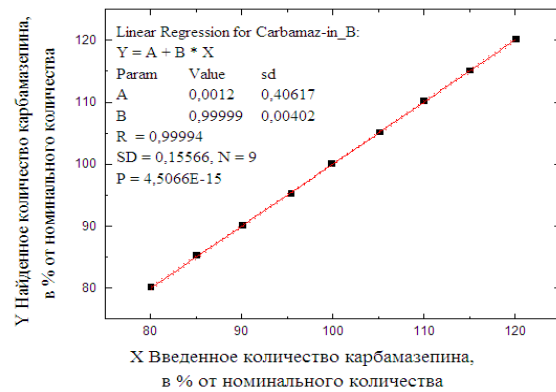


Рис. 9 Лінійна залежність знайденої концентрації карбамазепіну від його введеної концентрації в нормалізованих координатах

Характеристику лінійності досліджували в діапазоні концентрацій карбамазепіну та тіотриазоліну від 80 % до 120 % по відношенню до номінального значення.

Графік лінійної залежності представлений на рис. 8 та 9, а результати розрахунків параметрів лінійної залежності в табл. 5 та 6.

Як видно з представлених даних, вимоги до параметрів лінійної залежності виконуються.

Правильність та збіжність методики була перевірена методом «введено-знайдено». Результати кількісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельних розчинах в області аналітичних концентрацій та результати розрахунків метрологічних характеристик представлені в табл. 7 та 8.

З даних, наведених в табл. 7 та 8, виходить, що методика кількісного визначення тіотриазоліну та карбамазепіну характеризується достатньою правильністю та збіжністю у всьому діапазоні концентрацій (від 80 % до 120 %) та є коректною.

Таблиця 5

**Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої концентрації тіотриазоліну від його введеної концентрації**

Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Висновок
b	1			
S <sub>b</sub>	0,00402			
a	-0,00036	≤  0,99	≤  2,6	Витримується за 1 критерієм
S <sub>a</sub>	0,52339			
SD <sub>0</sub>	0,20107			
SD <sub>0</sub> /b	0,20107	≤  0,84		Виконуються
r	0,99991	>  0,99810		Виконуються

**Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої концентрації карбамазепіну від його введеної концентрації**

Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Висновок
b	0,99999			
S <sub>b</sub>	0,00402			
a	0,0012	≤  0,77	≤  2,6	Витримується за 1 критерієм
S <sub>a</sub>	0,40617			
SD <sub>0</sub>	0,15566			
SD <sub>0</sub> /b	0,7092	≤  0,84		Виконуються
r	0,99994	>  0,99810		Виконуються

За результатами дослідження встановлено, що методика характеризується достатньою збіжністю, так як знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини  $\Delta_z$  для тіотриазоліну та карбамазепіну не перевищує критичне значення для збіжності результатів (1,6 %) (табл. 7, 8). Також методика характеризується достатньою правильністю, так як виконується критерій незначущості систематичної похибки методики. Систематична похибка методики задовольняє вимоги статистичної та практичної незначущості. Високе значення коефіцієнта кореляції  $r = 0,99994$  та  $0,99991$  задовольняє вимоги критерію прийнятності ( $r = 0,9998$ ) та підтверджує лінійність залежності між взятою та знайденою кількістю тіотриазоліну та карбамазепіну в області від 80 % до 120 % відповідно до його номінального вмісту в препараті. Виконуються вимоги до параметрів лінійної залежності ( $a$ ,  $SD_0/b$ ,  $r$ ) методики визначення тіотриазоліну та карбамазепіну у всьому діапазоні концентрації від 80 % до 120 % від номінального значення (табл. 5, 6).

Як видно з вище зазначеного, методика визначення карбамазепіну та тіотриазоліну методом ВЕРХ в діапазоні застосування методики відповідає критеріям прийнятності для валідаційних характеристик. В подальшому нами було розроблено та валідовано методики визначення супутніх домішок діючих речовин методом ВЕРХ за показниками: специфічність, правильність, прецизійність (збіжність) та лінійність. Повна прогнозована невизначеність результатів аналізів не перевищує критичне значення, регламентоване ДФУ. Визначена стабільність таблеток «Карбатрил», та встановлений термін придатності 2 роки при кімнатній температурі та вологості 60 %.

**Розділ 5. Дослідження фармакологічної активності.** Присвячений порівняльній оцінці впливу карбамазепіну і таблеток «Карбатрил» на вищі функції ЦНС за такими показниками як референтна і робоча пам'ять, рухова і пошукова активність, а також визначена токсичність препарату. Дослідження проводили на базі НМЛЦ (керівник, професор Абрамов А. В.), а також на кафедрі фармакології та медичної рецептури ЗДМУ (завідувач кафедри, професор Беленічев І. Ф.). В результаті проведеного експерименту слід зробити висновок, що «Карбатрил» не чинить негативного впливу на вищі функції ЦНС на відміну від карбамазепіну.

Таблиця 7

**Результати аналізу модельних розчинів, які містять від 80 % до 120 % тіотриазоліну по відношенню до номінальної концентрації, і їх статистичної обробки**

№ розчину	Введено в % від номінальної концентрації (X <sub>i</sub> , факт., %)	Знайдено в % від номінальної концентрації (Y <sub>i</sub> , %)	Знайдено в % до введеного Z <sub>i</sub> = 100 (Y <sub>i</sub> /X <sub>i</sub> )
1	79.91	79.77	99.82
2	84.85	85.28	100.49
3	89.92	89.74	99.80
4	94.96	94.89	99.92
5	100.07	99.99	99.92
6	104.90	104.96	100.06
7	109.94	109.89	99.95
8	115.02	114.91	99.92
9	119.74	119.90	100.13
Середнє, Z <sub>ср</sub> , % =			100.06
Відносне стандартне відхилення, RSD <sub>z</sub> , % =			0.21
Відносний довірчий інтервал Δ <sub>z</sub> % = t (95 %, 9 – 1) x RSD <sub>z</sub> = 1.86 x 0.21 =			0.40
Критичне значення для збіжності результатів Δ <sub>As</sub> , % =			1.6
Систематична помилка δ % =   Z <sub>ср</sub> – 100   =			0.04
Критерій незначущості систематичної похибки: 1) статистична незначущість: δ < Δ <sub>z</sub> : √9 = 0.40/3 = 0.13 % > 0.04 % Якщо не виконується 1), то δ ≤ max δ:			Виконується
2) практична незначущість: δ% ≤ 0.32 × 1.6 = 0.51 % > 0.04 %			Виконується
Загальний висновок про методику			КОРЕКТНА

Таблиця 8

**Результати аналізу модельних розчинів які містять від 80 % до 120 % карбамазепіну по відношенню до номінальної концентрації, та їх статистична обробка**

№ розчину	Введено в % від номінальної концентрації (X <sub>i</sub> , факт., %)	Знайдено в % від номінальної концентрації (Y <sub>i</sub> , %)	Знайдено в % до введеного Z <sub>i</sub> = 100 (Y <sub>i</sub> /X <sub>i</sub> )
1	80,09	80,07	99,98

1	2	3	4
2	85,08	85,25	100,20
3	90,10	90,06	99,96
4	95,50	95,20	99,69
5	99,94	100,10	100,16
6	105,17	105,09	99,92
7	110,03	110,17	100,12
8	115,07	115,06	99,99
9	120,13	120,11	99,98
Середнє, $Z_{cp}$ , % =			100,03
Відносне стандартне відхилення, $RSD_z$ , % =			0,15
Відносний довірчий інтервал $\Delta_z$ % = $t(95\%, 9 - 2) \times RSD_z = 1,89 \times 0,15 =$			0,29
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta_{As}$ , % =			1,6
Систематична помилка $\delta$ % = $ Z_{cp} - 100  =$			0,002
Критерій незначущості систематичної помилки: 1) статистична незначущість: $\delta < \Delta_z : \sqrt{9} = 0,29 : 3 = 0,10\% > 0,02\%$ Якщо не виконується 1), то $\delta \leq \max \delta$ :			Виконується
2) практична незначущість: $\delta\% \leq 0,32 \times 1,6 = 0,51\% > 0,02\%$			Виконується
Загальний висновок про методику			<b>КОРЕКТНА</b>

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення наукової задачі, що полягає у розробці складу, технології та методів стандартизації таблеток «Карбатрил» для лікування епілепсії, до складу яких входить карбамазепін – протиепілептичний препарат та антиоксидант – тіотриазолін, який у свою чергу зменшує обсяг побічних ефектів карбамазепіну тим самим значно розширити сферу застосувань препарату в клініці.

1. Проведено аналітичну оцінку даних наукової літератури в розрізі новітніх уявлень, щодо лікування епілепсії, методичних підходів до створення комбінованих, лікарських форм у вигляді таблеток, а також перспектив застосування препаратів, розроблених на основі діючих речовин та антиоксидантів з метою лікування різноманітних хвороб та зменшення побічних дій основної діючої речовини (карбамазепін). Проведено маркетингові дослідження ринку протиепілептичних препаратів.

2. Вперше проведено комплекс фармакологічних досліджень з метою обґрунтування оптимального складу діючих речовин, які введені до комбінованої

лікарської форми – таблеток «Карбатрил». Встановлено, що оптимальними дозами для активних фармацевтичних інгредієнтів є карбамазепіну 150 мг та тіотриазоліну 100 мг.

3. В ході експериментальних досліджень вперше розроблено склад таблеткованої лікарської форми на основі карбамазепіну і тіотриазоліну - «Карбатрил»:

- проведені морфометричні дослідження субстанцій карбамазепіну і тіотриазоліну в результаті чого підтвердили можливість пресування таблеток методом вологої грануляції;
- для створення нового комбінованого таблеткованого лікарського засобу, що містить карбамазепін і тіотриазолін методом вологої грануляції досліджено 16 допоміжних речовин (наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі, змазуючі). Відібрано оптимальні допоміжні речовини, які забезпечують всі фармако-технологічні вимоги, які висувуються до таблеткованої лікарської форми згідно вимог ДФУ;
- розроблено склад та технологію отримання таблеток «Карбатрил» методом вологої грануляції. Результати дослідження впровадженні в науково-педагогічну діяльність кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України, кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського;
- розроблено технологічну схему виробництва таблеток «Карбатрил» , яку апробовано на АТ «Лекхім – Харків» (акт апробації від 04.10.2017р.).

4. Для створених комбінованих таблеток «Карбатрил» вперше розроблені оптимальні відтворювані методики їх стандартизації:

- розроблено методику для якісного та кількісного визначення діючих речовин в модельній суміші: карбамазепіну та тіотриазоліну одним з найсучасніших методів ВЕРХ;
- розроблено методики стандартизації діючих речовин в таблетковій масі «Карбатрил» які в подальшому плануються до застосування під час постадійного контролю серійного виробництва таблеток;
- розроблена методика ВЕРХ для стандартизації (ідентифікація, кількісне визначення) діючих речовин в таблетках "Карбатрил", при цьому встановлено, що запропонована методика ВЕРХ є високоточною і відтворюваною. Проведені експериментальні дослідження основних показників якості розроблених таблеток "Карбатрил" згідно вимог ДФУ. Розроблено методику визначення тесту «розчинення» методом спектрофотометрії;
- за результатами проведених досліджень розроблено специфікацію та проект МКЯ на таблетки «Карбатрил»;
- проведено валідацію методики кількісного визначення діючих речовин у таблетках «Карбатрил» за показниками які регламентує ДФУ:

специфічність, лінійність, діапазон застосування, правильність та прецизійність (збіжність);

- розроблено методику визначення супровідних домішок у таблетках «Карбатрил» яка була валідована за показниками: специфічність, лінійність, діапазон застосування, правильність та прецизійність (збіжність);
- вивчена стабільність таблеток "Карбатрил" в процесі зберігання та визначено термін і умови їх зберігання - 2 роки за температури (15 - 25) С° і відносній вологості (60±5) %, дослідження тривають (Додаток Б).

5. В результаті фармакологічних досліджень встановлено, що таблетки «Карбатрил» можна віднести до IV класу токсичності (малотоксичні речовини), а також вивчали порівняльну оцінку впливу карбамазепіну і таблеток «Карбатрил» на вищі функції ЦНС за показниками: рухова та пошукова активність, референтна та робоча пам'ять. В результаті встановлено, що таблетки «Карбатрил» не чинять негативного впливу на вищі функції ЦНС на відміну від карбамазепіну.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### *Статті*

1. Щодо сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ. Повідомлення 1: підбір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну у модельної суміші методом ВЕРХ / Л. І. Кучеренко, Г. Р. Німенко, О. В. Ващенко, В. В. Ващенко. *Фармац. часопис*. 2016. № 1. С. 54-58. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

2. Щодо сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ. Повідомлення 2 : Вибір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ (градієнтне елюювання) / Л. І. Кучеренко, Г. Р. Німенко, О. В. Ващенко, В. В. Ващенко. *Фармаком*. 2016. № 2. С. 27-32. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

3. Кучеренко Л. И., Нименко А. Р., Портная Е. А. Разработка методов контроля качества смеси карбамазепина и тиотриазолина. *Рецент*. 2016. № 6. С. 683-689. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

4. Kucherenko L., Nimenko A., Moryak Z. About staged control of "Karbatril" tablets. *Рецент*. 2017. № 1. С. 17-24. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

5. Порівняльна оцінка впливу на вищі функції центральної нервової системи карбамазепіну і таблеток «Карбатрил» / І. Ф. Беленічев, Л. І. Кучеренко, Г. Р. Німенко, Н. В. Кузьо. *Фармаком*. 2017. №1. С. 41-45. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

6. Кучеренко Л. І., Німенко Г. Р., Портна О. О. Розробка специфікації на таблетки під умовною назвою «Карбатрил». *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. № 2. С. 162-167. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

7. Кучеренко, Л. І., Німенко Г. Р., Моряк З. Б. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток на основі карбамазепіну з тіотриазоліном методом вологої грануляції. Повідомлення 1. *Фармац. часопис*. 2017. № 2. С. 52–58. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

8. Кучеренко Л. І., Німенко Г. Р., Моряк З. Б. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток на основі карбамазепіну з тіотриазоліном методом вологої грануляції. Повідомлення 2. *Фармац. часопис*. 2017. № 3. С. 39–46. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

#### Тези

9. Німенко Г. Р. Щодо створення нового протиепілептичного лікарського засобу «Карбатрил» / Німенко Г. Р. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук* : тези доп. наук.-практ. конф., 29 листоп. 2014 р. Запоріжжя, 2014. С. 109.

10. Німенко Г. Р. Щодо перспективи створення нового комбінованого препарату з протисудомною дією. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : зб. матеріалів 1 Міжнародної наук.-практ. інтернет-конф., 7-8 листоп. 2014 р. Харків, 2014. С. 132.

11. Німенко Г. Р. Щодо доцільності створення нового комбінованого протиепілептичного лікарського засобу «Карбатрил». *Сучасні аспекти медицини та фармації – 2015* : зб. Всеукраїнської наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена дню науки, 14-15 травня. 2015 р. Запоріжжя, 2015. С. 158-159. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

12. Німенко Г. Р. Доцільність створення нового комбінованого протиепілептичного лікарського засобу. *Буковинський міжнар. мед. конгрес* : зб. тез, 2-4 квіт. 2015 р. Чернівці, 2015. С. 385.

13. Німенко Г. Р. Визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в штучній суміші методом ВЕРХ. *Буковинський міжнар. мед. конгрес* : зб. тез, 2-4 квіт. 2016 р. Чернівці, 2016. С. 587.

14. Німенко Г. Р. Підбір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ. *Сучасні аспекти медицини та фармації - 2016* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю - 2016. Запоріжжя, 2016. С. 240-241.

15. Кучеренко Л. І., Німенко Г. Р. Підбір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ (градієнтне елюювання). *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : VIII Нац. з'їзд фармацевтів України, 13-16 вер. 2016 р. Х., 2016. С. 197.



16. Кучеренко Л. И., Нищенко А. Р. Стандартизация действующих веществ карбамазепина и титотриазолина в модельной смеси. *Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 10-11 листоп. 2016 р.* Тернопіль, 2016. С. 182-184.

17. Кучеренко Л. І., Ніщенко Г. Р., Беленічев І. Ф. Доцільність комбінації протисудомних препаратів з лікарськими засобами які проявляють виражену антиоксидантну дію. *Ліки - людині : матеріали XXXIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю між нар. спеціалістів, 08 квіт. 2016 р. Х., 2016.* С. 108–109.

18. Нищенко А. Р., Данильченко А. А. Стандартизация действующих веществ в таблеточной массе «Карбатрил» *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017 : тези доп. Всеукр. наук.- практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. Учасстю, присвячена дню науки - 2017.* Запоріжжя, 2017. С. 153.

Крім того опубліковано ще дві тези доповіді.

#### Інформаційний лист

19. Підвищення ефективності лікування епілепсії / Кучеренко Л. І., Беленічев І. Ф., Мамчур В. Й., Опришко В. І., Портна О. О., Ніщенко Г. Р. К., 2015. 4 с. – (Інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я / Укрмедпатентінформ; № 225-2015, Вип. 19 з проблеми «Фармація»). (Особистий внесок: узагальнення результатів, підготовка до публікації).

### АНОТАЦІЯ

**Ніщенко Г. Р. Розробка і стандартизація таблеток на основі карбамазепіну з тіотриазоліном. – 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, 2018.

Дисертація присвячена розробці складу та стандартизації нового комбінованого протиепілептичного лікарського препарату «Карбатрил» 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 «Карбатрил» методом вологої грануляції.

Для отриманих таблеток розроблено методики стандартизації діючих речовин. На основі досліджень розроблено проект методик контролю якості на таблетки «Карбатрил». Також проведена валідація методики кількісного визначення карбамазепіну з тіотриазоліном та визначення домішок в таблетках «Карбатрил».

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

**Ключові слова:** карбамазепін, тіотриазолін, таблетки «Карбатрил», епілепсія, допоміжні речовини, волога грануляція, технологія, стандартизація, супровідні домішки, стабільність.

## АННОТАЦИЯ

**Нименко А. Р. Разработка и стандартизация таблеток на основе карбамазепина с тиотриазолином. - 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, 2018.

Целью диссертационной работы является создание и стандартизация нового более эффективного противоэпилептического препарата, который будет проявлять выраженные антидепрессивные, ноотропные, нейропротективные и антиоксидантные свойства на основе фиксированной комбинации карбамазепина с тиотриазолином, что позволит также значительно уменьшить объем побочных эффектов.

В работе проанализированы данные научной литературы по лечению эпилепсии, методическим подходам к созданию таблетированных лекарственных форм, а также перспективам применения препаратов, разработанных на основе антиоксидантов с целью уменьшения побочных эффектов, что подтвердило актуальность создания нового комбинированного лекарственного препарата в виде таблеток, в состав которого входит карбамазепин и тиотриазолин.

Впервые методом математического планирования эксперимента научно обоснованы состав и технология нового комбинированного препарата «Карбатрил» в таблетках.

Проведены исследования по выбору оптимальных вспомогательных веществ с целью получения таблеток на основе карбамазепина и тиотриазолина методом влажной грануляции. 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 «Карбатрил» методом влажной грануляции были отобраны оптимальные вспомогательные вещества исходя из результатов анализа. Разработана технологическая схема производства таблеток «Карбатрил» методом влажной грануляции, которая апробирована на базе АО «Лекхим - Харьков».

Разработали методику для качественного и количественного определения действующих веществ в модельной смеси: карбамазепина и тиотриазолина одним из современных методов ВЖХ. Для проведения анализа этим методом были подобраны подвижная и неподвижная фаза, а также оптимальные условия проведения исследования: колонка, элюент, скорость подвижной фазы, длина волны детектора, температура и объем введенной пробы.

Разработана и апробирована методика ВЖХ для стандартизации действующих веществ в таблеточной массе «Карбатрил», при этом установлено, что предложенная методика ВЖХ является высокочувствительной и воспроизводимой, которая в дальнейшем была использована для стандартизации действующих веществ в

таблетках. По результатам проведенных исследований разработана спецификация и проект МКК на таблетки «Карбатрил».

Разработана методика количественного определения и определения примесей действующих веществ в таблетках «Карбатрил», которая была валидирована и проверена по таким показателям как специфичность, линейность, диапазон применения, правильность и сходимость.

Изучена стабильность созданных таблеток «Карбатрил» 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 «Карбатрил».

**Ключевые слова:** карбамазепин, тиотриазолин, таблетки «Карбатрил», эпилепсия, вспомогательные вещества, влажная грануляция, технология, стандартизация, примеси, стабильность.

## ANNOTATION

**Nymenko G.R. Development and standardization of carbamazepine-based tablets with thiotriazolin. - On the rights of the manuscript.**

The dissertation for obtaining the scientific degree of the candidate of pharmaceutical sciences in the specialty 15.00.03 - standardization and organization of the production of medicinal products. - National Pharmaceutical University, Kharkiv, 2018.

The dissertation is devoted to the development of the composition and standardization of the new combined antiepileptic drug "Karbatril" in the form of the tablets.

Based on the results of the physicochemical and pharmaco-technological properties of the active substance using the method of mathematical planning of the experiment, the composition and technological scheme of the production of "Karbatril" tablets were developed by the method of wet granulation.

For the received tablets the methods of standardization of active substances are developed. On the basis of research, a project for quality control methods for "Karbatril" tablets was developed. Validation of the method of quantitative determination of carbamazepine with thiotriazolin and determination of impurities in "Karbatril" tablets were also carried out.

The stability of "Karbatril" tablets in the process of storage was studied and the term and conditions of their storage were determined. Pharmacological studies have been carried out for "Karbatril" tablets.

**Key words:** carbamazepine, thiotriazolin, "Karbatril" tablets, epilepsy, excipients, wet granulation, technology, standardization, adjuvants, stability.