

Запорізький державний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Німенко Ганна Романівна

УДК 615.213:615.21]:615.453.6.012.07

ДИСЕРТАЦІЯ

Розробка і стандартизація таблеток на основі карбамазепіну з тіотриазоліном

15.00.03 – стандартизація та організація
виробництва лікарських засобів
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Г. Р. Німенко

Науковий керівник: Кучеренко Людмила Іванівна, доктор фармацевтичних наук,
професор

Запоріжжя – 2017

АНОТАЦІЯ

Німенко Г.Р. Розробка і стандартизація таблеток на основі карбамазепіну з тіотриазоліном. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 «стандартизація та організація виробництва лікарських засобів». – Запорізький державний медичний університет; Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2017.

У розділі 1 проведений аналіз доцільності створення нового протиепілептичного лікарського засобу на основі фіксованої комбінації протиепілептичного препарату з антиоксидантом за рахунок чого нівелюються побічні ефекти першого, що значно розширює застосування в клініці нового комбінованого препарату. Проведено аналіз стану сучасного фармацевтичного ринку.

Розділ 2 присвячений опису характеристик об'єктів і методів дослідження, наведено матеріали та обладнання, які були використані при виконанні експериментальної частини дисертаційної роботи.

Розділ 3 присвячений розробці оптимального складу і технології таблеток «Карбатрил» на основі карбамазепіну з тіотриазоліном методом вологої грануляції. Обґрунтований склад комбінованого лікарського препарату «Карбатрил».

По-перше, були проведені морфометричні дослідження діючих речовин карбамазепіну та тіотриазоліну в результаті чого встановили розмір часток та зробили висновок, щодо можливості пресування таблеток тільки методом вологої грануляції, який найбільш поширений в нашій країні і в усьому світі.

В подальшому проведені дослідження з вибору раціональних допоміжних речовин з метою отримання таблеток на основі карбамазепіну з тіотриазоліном вологою грануляцією.

Були досліджені чотири групи допоміжних речовин (наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі, змазуючі), які володіють різними фізичними та технологічними властивостями.

Досліджували 16 сертифікованих допоміжних речовин як вітчизняного так і закордонного виробництва.

При складанні рецептури таблеток виходили із наступних співвідношень (на 1 таблетку): карбамазепіну - 0,150 г (42,25 %), тіотриазоліну – 0,100 г (28,17 %) наповнювача – 0,063 г (17,75 %), розпушувача – 0,035 г (9.86 %), зв'язуючого розчину – скільки потрібно до отримання пластичної маси та змазуючої речовини – 0,00355 г (1%).

При вивченні чотирьох якісних факторів використовували один із планів дисперсійного аналізу – чотирьохфакторний експеримент на основі греко-латинського квадрату. Досліди реалізовані у двох повторностях, що дозволило зменшити помилку експерименту. 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 таблетки: карбамазепіну – 0,150 г; тіотриазоліну – 0,100 г; МКЦ 101 – 0,063 г; крохмалю картопляного – 0,035 г; ПВП 5 % – Qs.; кальцію стеарату – 0,00355 г.

Отримані в лабораторних умовах таблетки за фармако-технологічними властивостями (однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стиранисть, розпадання, розчинення) відповідають вимогам ДФУ.

У розділі 4 проведені результати досліджень з розробки сучасних фізико-хімічних методик стандартизації фіксованого комбінованого препарату «Карбатрил» сучасними, високоточними методами. Спираючись на вже існуючу методику ВЕРХ для визначення лікарських форм тіотриазоліну, по-перше була спроба здійснити стандартизацію діючих речовин таблеток «Карбатрил» вище зазначеним методом. При цьому отримали негативний результат. В подальшому був здійснений вибір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ як в умовах ізократичного елюювання так і градієнтного елюювання. В ході досліджень була розроблена методика сумісного визначення діючих речовин

в модельній суміші. При визначенні діючих речовин в таблетковій масі була застосована видозмінена методика розроблена для модельної суміші.

Досліджувані таблетки «Карбатрил» являють собою таблетки білого або майже білого кольору.

В процесі дослідження була розроблена методика ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин в таблетках, за її основу взято модифікований метод стандартизації діючих речовин в таблетковій масі.

Методика ВЕРХ, розроблена та апробована на модельній суміші, таблетковій масі, а потім і таблетках. 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% це доводить, що розроблена методика визначення кількісного вмісту діючих речовин в таблетковій масі методом ВЕРХ є 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. Далі досліджували отримані таблетки «Карбатрил». Розробку методів стандартизації проводили на 6 серіях таблеток, виготовлених в лабораторних умовах. В ході роботи лабораторні серії таблеток «Карбатрил» досліджували за наступними показниками:

Середня маса. Середня маса таблеток «Карбатрил» має бути в межах від 337,0 мг до 373,0 мг. Було проведено дослідження на 6-ти серіях, отриманих в лабораторних умовах таблеток, та встановлено, що середня маса розроблених таблеток знаходиться у допустимих межах 339,0 мг до 369,9 мг, що 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.

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 фіксованого, комбінованого лікарського препарату «Карбатрил» було проведено тест «Розчинення». Визначення кількісного вмісту діючої речовини, яка перейшла у розчин, було здійснено за допомогою метода спектрофотометрії, який застосовували для аналізу субстанції і таблеткової маси.

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

Кількісне визначення. В результаті проведених фармако-технологічних досліджень розроблено таблетки «Карбатрил» з середньою масою 355,0 мг, із вмістом діючих речовин: карбамазепіну – 150,0 мг, тіотриазоліну – 100,0 мг. Попередньо була розроблена методика визначення діючих речовини в таблетковій масі методом ВЕРХ, який застосовується при постадійному контролю якості таблеток. Для проведення як ідентифікації, так і кількісного визначення діючих речовин в модельній суміші методом ВЕРХ використовували:

- Модульну систему для ВЕРХ BISCHOFF (BISCHOFF Analysentechnik GmbH, Німеччина) зі спектрофотометричним детектором Lambda 1010 на оберненій фазі;
- Колонку Zorbax SB-C18 розміром 250 × 4,6 мл, 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;

В результаті чого був визначений вміст діючих речовин в таблетковій масі, що становило карбамазепіну від 150,69 мг до 152,72 мг, тіотриазоліну від 100,17 мг до 101,83 мг, що відповідає вимогам ДФУ, які регламентують вміст карбамазепіну 150 мг \pm 7,5%, тіотриазоліну 100 мг \pm 10%. В подальшому розроблену методику планується використовувати для стандартизації карбамазепіну та тіотриазоліну в таблетках «Карбатрил», випущених як в заводських, так і в лабораторних умовах.

За результатами проведених досліджень розроблено проект МКЯ та специфікацію на таблетки «Карбатрил».

Далі була проведена валідація розроблених методик таблеток «Карбатрил». Валідація є гарантом достовірності та точності будь-яких методик. Її присутність гарантує аналітичним методикам гідне місце в системі забезпечення якості, а також відповідність своєму призначенню. ДФУ регламентує проведення валідації методик за такими показниками: специфічність, лінійність, діапазон застосування, точність, правильність та робастність. Тому саме за цими валідаційними характеристиками і аналізували методики стандартизації таблеток «Карбатрил». Крім того, була розрахована гранична розрахункова невизначеність методики кількісного визначення тіотриазоліну та карбамазепіну в таблетках «Карбатрил».

Визначення супутніх домішок карбамазепіну і тіотриазоліну в таблетках «Карбатрил» проводили методом ВЕРХ. Відповідно до ДФУ 2 вид. 5.3.N.2 «Валідація аналітичних методик і випробувань» для методики визначення супутніх домішок карбамазепіну і тіотриазоліну в препараті «Карбатрил» дослідження проведені за такими характеристиками:

- специфічність;
- правильність;
- прецизійність (збіжність);
- лінійність;
- діапазон застосування.

Додатково була розрахована гранична розрахункова невизначеність методики визначення домішок карбамазепіну і тіотриазоліну.

Після проведення валідації розробленої методики визначення кількісного вмісту діючих речовин, а також домішок в таблетках всі показники відповідали вимогам ДФУ.

Також було проведено дослідження стабільності створених таблеток «Карбатрил» 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 вищевказаних 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.

Розділ 5 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 безпечності (гостра токсичність (ЛД₅₀), фармакокінетичних показників та розробки аналітично-нормативної документації використані як субстанції лікарських препаратів, так і таблетки, а також фармакопейні та робочі стандартні зразки. 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.). Для проведення доклінічних досліджень в повному об'ємі були використані 120 білих безпородних щурів обох статей масою 140-160 г, отриманих з розплідника ДУ "Інститут фармакології та токсикології АМН України". В результаті проведеного експерименту встановлено, що таблетки «Карбатрил» не чинять негативного впливу на вищі функції ЦНС на відміну від карбамазепіну.

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

Список публікацій здобувача

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., Нищенко А. Р., Портная Е. А. Разработка методов контроля качества смеси карбамазепина и тиотриазолина. *Рецепт*. 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. *Рецепт*. 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. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).
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. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

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. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).
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. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).
14. Німенко Г. Р. Підбір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2016* : тези доп. Всеукр. наук.- практич. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю - 2016. Запоріжжя, 2016. С. 240-241. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).
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. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).
16. Кучеренко Л. И., Німенко А. Р. Стандартизація действующих веществ карбамазепина и тиотриазолина в модельной смеси. *Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 10-11 листоп. 2016 р.* Тернопіль, 2016. С. 182-184.

(Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

17. Німенко А. Р., Данильченко А. А. Стандартизація действующих веществ в таблеточной массе «Карбатрил» *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017* : тези доп. Всеукр. наук.- практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвячена дню науки - 2017. Запоріжжя, 2017. С. 153. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).
18. Кучеренко Л. І., Німенко 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. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).
19. Беленічев І. Ф., Кучеренко Л. І., Німенко А. Р. Сравнительная характеристика фармакологических свойств карбамазепина и таблеток «Карбатрил». *Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології* : Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 24-25 листоп. 2016 р. Запоріжжя, 2016. С. 19-20. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).
20. Кучеренко Л. І., Беленічев І. Ф., Німенко Г. Р. Фармакологічні властивості нового комбінованого препарату на основі карбамазепіну з тіотриазоліном – таблеток «Карбатрил». *Ліки - людині* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів», 30-31 бер. 2017 р. Х., 2017. С. 193. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

Інформаційний лист

21. Підвищення ефективності лікування епілепсії / Кучеренко Л. І., Беленічев І. Ф., Мамчур В. Й., Опришко В. І., Портна О. О., Німенко 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: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

ANNOTATION

Nimenko G.R. Development and standardization of carbamazepine-based tablets with thiotriazoline. - Qualifying academic paper as a manuscript.

Thesis for a candidate degree in pharmaceutical sciences in specialty 15.00.03 «Standardization and organization of production of medicinal products». – Zaporizhian State Medical University; National Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2017.

An analysis of the feasibility of creating a new antiepileptic drug was carried out in section 1 based on a fixed combination of antiepileptic drug with antioxidant; as a result the side effects of drug are reduced, which greatly extends the use of the new combined drug in the clinic. The analysis of modern pharmaceutical market was carried out too.

Section 2 is devoted to the description of the characteristics of objects and methods of study, materials and equipment that were used in the experimental part of thesis.

Section 3 is devoted to the development of optimal composition and technology of «Karbatriл» tablets based on carbamazepine and thiotriazoline by the method of wet granulation. The composition of the combined drug «Karbatriл» was substantiated.

First of all, morphometric studies of active substances of carbamazepine and thiotriazoline were conducted. The particles sizes were determined. We also have concluded that it is possible to compress the tablets only by the method of wet granulation, which is most common in our country and throughout the world.

Subsequently, studies have been conducted on the selection of rational excipients for the production of carbamazepine-based tablets with thiotriazoline by wet granulation.

Four groups of excipients (fillers, disintegrants, binders, lubricants) that have different physical and technological properties, were studied.

16 certified foreign and homemade excipients were studied.

In formulation of tablets the following ratios (per 1 tablet) were taken into account: carbamazepine - 0.150 g (42.25%), thiotriazoline - 0.100 g (28.17%), filler - 0.063 g (17.75%), disintegrant - 0.035 g (9.86%), binding solution - how much it takes to get the plastic mass and lubricant - 0.00355 g (1%).

In studying of four qualitative factors, one of the dispersion analysis plans was used - a four-factor experiment based on the Greco-Latin square. The experiments are implemented in two replicates, which allowed reducing the error of the experiment. According to the results of experimental studies, a dispersion analysis was carried out.

After pharmaco-technological studies and taking into account the results of the study of qualitative and quantitative correlation of excipients, the optimum composition of the tablet is proposed: carbamazepine - 0,150 g; thiotriazoline - 0.100 g; MCC 101 - 0,063 g; Solani amyllum - 0.035 g; Povidone 5% - Qs .; calcium stearate - 0.00355 g.

The tablets obtained in a lab environment under the pharmacological and technological properties (homogeneity of the mass, hardness, friability, decomposition, dissolution) meet the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU).

There are the results of study on the development of modern physico-chemical methods of standardization of the fixed combination drug «Karbatriil» by most advanced methods in Section 4. Relying on the already existing HPLC (High performance liquid chromatography) method for determining the dosage forms of thiotriazoline, the first attempt was made to standardize the active substances of «Karbatriil» tablets by the above method. The result was negative. Subsequently, a phase selection was made for the co-determination of carbamazepine and thiotriazoline in the model mixture by the HPLC method, both under isocratic elution and gradient elution. The method of co-determination of active substances in the model mixture was developed as part of the study. The modified method was developed for the model mixture was used In the determination of active substances in the tablet mass.

The studied «Karbatriil» tablets are of white or almost white color.

In the course of the study, a method for the identification and quantification of active substances in tablets was developed, based on the modified method of standardization of active substances in the tablet mass.

The HPLC method was developed and tested on a model mixture, tablet mass and then on tablets. It was found that in the studied series, the content of carbamazepine ranged from 148.18 mg to 150.19 mg, thiotriazoline - from 98.93 mg to 99.71 mg, that meet the requirements of the SPU, which regulates the content of carbamazepine - 150 mg \pm 7.5 %, thiotriazoline - 100 mg \pm 10%. It proves that the developed method for determining the quantitative content of active substances in the tablet mass by the HPLC method is accurate and reproducible. The development of standardization, specification and compilation methods on the basis of developed project of quality control methods was the next stage of the study. The purity of tablets was determined according to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine. Then the «Karbatriil» tablets were studied. The development of standardization methods was carried out on 6 series of tablets manufactured in a lab environment. The laboratory series of «Karbatriil» were studied on the following indicators:

Average mass. The average mass of «Karbatriil» tablets should be between 337.0 mg and 373.0 mg. A study was conducted on 6 series of tablets, obtained in a lab environment, and it was found that the average mass of the developed tablets is within the acceptable limits of 339.0 mg to 369.9 mg, that meets the requirements of the SPU, 2.9.5.

Homogeneity of mass for a unit of a dosage medicine, SPU, 2.9.5. (Deviation of the mass of each tablet from the average mass should be within 5%. Deviations from the average mass by more than 5% were not observed in testing of 6 series of tablets, 20 tablets in each series.

Decomposition, DFU, 2.9.1. The study was carried out at the Department of Pharmaceutical Chemistry of the ZSMU using a tester to determine the decomposition of ERWEKA tablets of the ZTx20 series. As a result of the study of 6 series of obtained tablets, the decomposition time did not exceed 15 minutes, that meets the requirements of the SPU.

Dissolution. It is known that in tablet formulations a lot of attention is paid to bioavailability. Therefore, a dissolution test was carried out for the fixed, combined «Karbatriil» drug. Determination of the quantitative content of the active substance that has

been transferred into the solution was found by means of the spectrophotometry method, which was used for the analysis of the substance and the tablet mass.

The obtained results of the study proved that the gram content of the active substance (carbamazepine), transferred to the solution of «Karbatriл» tablets, in 45 minutes, is 96.6%, which meets the requirements of the SPU.

Quantitation. The «Karbatriл» tablets with an average mass of 355.0 mg were developed as a result of the pharmaco-technological studies. Its active substances are: carbamazepine (150.0 mg) and thiotriazoline (100.0 mg). Previously, a method for determination of active substances in the tablet mass by the HPLC method was developed, which is used for the progressive quality control of tablets. The following items were used for both identification and quantitation of active substances in the model mixture by the HPLC method:

- Modular system for HIGH BISCHOFF (BISCHOFF Analysentechnik GmbH, Germany) with Lambda 1010 spectrophotometric detector in the reverse phase;
- Zorbax SB-C18 column of 250 × 4.6 ml, with a particle size of 5 μm or the like, which meet the requirements of the test ‘Checking the suitability of the chromatographic system’;
- Moving phase: mobile phase A: 0.01 M solution of tetrabutylammonium sulfate; mobile phase B: 60% methanol P: 40% 0.01 M solution of tetrabutylammonium sulfate in gradient mode degassed by any method;
- Moving phase speed 1 мл / хв;
- Wavelength of the detector 230 nm;
- Volume of the entered sample 20 мсl;
- Temperature of thermostat speaker + 25 °C;

As a result, the content of the active substances in the tablet weight was determined: carbamazepine - from 150.69 mg to 152.72 mg, thiotriazoline - from 100.17 mg to 101.83 mg, that meet the requirements of the SPU, which regulate the content of carbamazepine - 150 mg ± 7.5% , thiotriazoline - 100 mg ± 10%. In the future, the developed method is

planned to be used for the standardization of carbamazepine and thiotriazoline in «Karbatril»

tablets manufactured both in factory and in laboratory environment.

According to the results of the study, the project of quality control and the specification for «Karbatril» tablets have been developed.

Then validation of the developed methods of «Karbatril» tablets was carried out. Validation is the guarantor of the authenticity and accuracy of any methodology. It ensures the analytical methods a worthy place in the system of quality assurance, as well as compliance with its purpose. SPU regulates the validation of techniques according to the following indicators: specificity, linearity, range of application, accuracy, correctness and robustness. That is why the methods of standardization of «Karbatril» tablets were analyzed under these validation characteristics. In addition, the limiting calculated uncertainty of the procedure for quantitation of thiotriazoline and carbamazepine in «Karbatril» tablets was calculated.

The determination of the auxiliary impurities of carbamazepine and thiotriazoline in «Karbatril» tablets was performed by HPLC. According to the SPU 2, publ 5.3.N.2 “Validation of analytical methods and tests” for the method of determining the auxiliary impurities of carbamazepine and thiotriazoline in «Karbatril», the study was carried out on the following characteristics::

- specificity;
- correctness;
- precision (convergence);
- линейность;
- range of application.

In addition, the limiting calculated uncertainty of the procedure for determining carbamazepine and thiotriazoline impurities was calculated.

After carrying out the validation of the developed method for determining the quantitative content of active substances, as well as impurities in tablets, all indicators met the requirements of HFCs.

The stability of the created «Karbatriil» tablets was also studied to determine the shelf life and storage conditions. To determine the shelf life, the test samples of 27-month-old tablets were studied in a dry, dark place at a temperature of no higher than 25°C. The quality of the tablets that were stored under the above conditions was evaluated in accordance with Instruction 42-3.3:2004 “Quality Manual. Medications. Stability tests”, which provides recommendations for studying the stability of drugs. The obtained results showed the stability of the tablets and the shelf-life was determined: 2 years in a dry, dark place at a temperature of no higher than 25°C.

Section 5 is devoted to the comparative evaluation of the effect of carbamazepine and «Karbatriil» tablets on higher CNS functions under such indicators as reference and working memory, motion and search activity, as well as safety (acute toxicity (LD50), pharmacokinetic parameters, and development of analytical and normative documentation. Drug substances, tablets, pharmacopoeial and work standards were used. The study was carried out on the basis of Educational Medical Laboratory Center (head, Professor A.V. Abramov), as well as at the Department of Pharmacology and Medical Recipes of ZSMU (head of the department, Professor Belenichev I.F.). 120 white outbred rats of both sexes weighing 140-160 g obtained from nursery of the Institute of Pharmacology and Toxicology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine to conduct pre-clinical studies in full volume. As a result of the study, it was found that «Karbatriil» tablets have no negative effect on the superior CNS function, unlike carbamazepine.

Key words: carbamazepine, thiotriazoline, «Karbatriil», tablets, excipients, technology, wet granulation, standardization, HPLC, validation, auxiliary impurities, stability.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ КАРБАМАЗЕПІНУ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ І ЙОГО КОМБІНАЦІЙ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ_(Огляд літератури)	27
1.1 Визначення ринку лікарських засобів України з групи протиепілептичних препаратів.....	27
1.1.1 Аналіз фармакологічної групи за діючою речовиною	31
1.1.2 Аналіз фармакологічної групи за місцем виробництва	32
1.1.3 Аналіз фармакологічної групи за країною – виробником	33
1.1.4 Аналіз фармакологічної групи за лікарською формою.....	34
1.1.5 Аналіз протиепілептичних лікарських засобів вітчизняного виробництва	36
1.2 Деякі аспекти використання карбамазепіну в медичній практиці	38
1.3 Аналіз медичного застосування тіотриазоліну	39
1.4 Раціональне поєднання тіотриазоліну з іншими лікарськими засобами.....	41
1.5 Обґрунтування створення комбінованого лікарського засобу на основі карбамазепіну та тіотриазоліну.....	42
РОЗДІЛ 2 ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРІАЛІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ....	47
2.1 Об'єкти і методи досліджень	47
2.1.1 Характеристика діючих речовин як об'єктів дослідження.....	47
2.1.2 Характеристика допоміжних речовин як об'єктів дослідження	48
2.2 Характеристика методів дослідження.....	52
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК «КАРБАТРИЛ».....	55
3.1 Обґрунтування складу комбінованого лікарського препарату «Карбатрил»	55
3.2 Вивчення фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей субстанцій карбамазепіну та тіотриазоліну	58

3.3 Вибір допоміжних речовин для отримання таблеток на основі карбамазепіну з тіотриазоліном методом вологої грануляції.....	60
Висновки до розділу 3.....	84
РОЗДІЛ 4 РОЗРОБКА МЕТОДИК СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТАБЛЕТОК «КАРБАТРИЛ»	86
4.1 Розробка методик стандартизації карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші.....	86
4.1.1 Підбір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну у модельної суміші методом ВЕРХ.....	86
4.1.2 Вибір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ (градієнтне елюювання)	91
4.1.3 Розробка методів кількісного визначення діючих речовин в модельній суміші.....	96
4.2 Кількісне визначення діючих речовин в таблетковій масі «Карбатрил»	99
4.3 Визначення доброякісності таблеток «Карбатрил»	105
4.4 Валідація розроблених методик кількісного визначення таблеток «Карбатрил»	115
4.5 Визначення супутніх домішок карбамазепіну та тіотриазоліну в таблетках «Карбатрил»	133
4.6 Встановлення умов зберігання і терміну придатності таблеток «Карбатрил» ...	149
Висновки до розділу 4.....	150
РОЗДІЛ 5 ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ	154
5.1 Визначення гострої токсичності таблеток «Карбатрил» при внутрішньошлунковому введенні мишам та крисам.....	157
5.2 Порівняльна оцінка впливу карбамазепіну і таблеток «Карбатрил» на вищі функції ЦНС.....	161
Висновки до розділу 5.....	167
ВИСНОВКИ.....	170
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	173
ДОДАТКИ.....	197

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АлТ	–	аланінамінотрансфераза;
АсТ	–	аспартатамінотрансфераза;
ВЕРХ	–	високоєфективна рідинна хроматографія;
ГДК	–	гранично допустима концентрація;
ГПМЦ	–	гідроксипропілметилцелюлоза;
ДФУ	–	державна фармакопея України;
ДФЦ	–	державний фармакопейний центр;
ДР	–	допоміжні речовини;
ЕЕГ	–	електроенцефалографія;
ЛП	–	лікарський препарат;
МКЦ	–	мікрокристалічна целюлоза;
МЦ	–	метилцелюлоза;
МКЯ	–	методи контролю якості;
ПВП	–	полівінілпіролідон;
РСЗ	–	робочій стандартний зразок;
ССС	–	серцево судинна система;
ФСЗ	–	фармакопейний стандартний зразок;
ФСП	–	фармакопейна стаття підприємства.

ВСТУП

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:

1. 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;
2. 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;
3. 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»;
 4. 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, стиранисть, 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.

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.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ КАРБАМАЗЕПІНУ ТА
ТІОТРИАЗОЛІНУ І ЙОГО КОМБІНАЦІЙ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ
ЗАСОБАМИ
(Огляд літератури)

1.1 Визначення ринку лікарських засобів України з групи протиепілептичних препаратів

Незалежно від етнічних та географічних ознак епілепсія зустрічається у 1-2% людей. Приблизно у 5% людей протягом життя має місце хоча б один епілептичний напад [13, 67, 68, 69]. Були проведені маркетингові дослідження групи протиепілептичних лікарських засобів, що представлені на ринку України. Аналіз ринку України згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів України (на 20.09.2015 р.) був проведений для засобів, які впливають на центральну нервову систему, а саме, протиепілептичні лікарські засоби (табл. 1.1). Ця група налічує 64 препарати різноманітних виробників під різними торговими марками [14, 26, 66, 75, 108, 150].

Міністерство охорони здоров'я

Департамент регулярної політики у сфері обігу лікарських засобів та продукції
у системі охорони здоров'я ДП «Державний фармакологічний центр»

«Державний реєстр лікарських засобів України» станом на 29.09.2015

Результат пошуку за кодом АТС: починається з «N03A» протиепілептичні
лікарські засоби

Торгова назва	Діюча речовина	Виробник країна
1	2	3
Таблетки вкриті оболонкою		
Фенобарбітал IC (Phenobarbital IC)	Фенобарбітал	СП ВАТ ІнтерХім (Україна, Одеса)
Бензонал (Benzonal)	Бензобітал (бензобарбітал)	Татхімфармпрепарати (Росія)
Бензонал IC® (Benzonal IC)	Бензобарбітал	СП ВАТ ІнтерХім (Україна, Одеса)
Дифенін® (Dipheninum®)	Дифенін	ПАТ «Київський вітамінний завод», (м. Київ, Україна)
Дифенін (Dipheninum)	Дифенін	Луганський ХФЗ ВАТ (м. Луганськ, Україна)
Клоназепам (Clonazepam)	Клоназепам	СП ВАТ ІнтерХім (Україна, Одеса)
Клоназепам IC (Clonazepam IC)	Клоназепам	СП ВАТ ІнтерХім (Україна, Одеса)
Карбалекс (Carbalex)	Карбамазепін	ГЛ Фарма, ГмбХ, (Австрія)
Мезакар® SR (Mezascar SR)	Карбамазепін	Кусум Хелтхкер Пвт. Лтд. (Індія)
Мезакар® таблетки (Mezascar ® tablets)	Карбамазепін	Кусум Хелтхкер Пвт. Лтд. (Індія)
Тегретол® (Tegretol®)	Карбамазепін	Новартіс Фарма (Італія)
Фінлепсин ретард (Finlepsin retard)	Карбамазепін	Тева Оперейшнз Поланд (Польща)
Зептол (Zeptol)	Карбамазепін	Сан Фармас'ютікал Індастріз Лтд (Індія)

Продовж. табл. 1.1

1	2	3
Карбамазепін (Carbamazepinum)	Карбамазепін	ПрАТ Технолог (м. Умань, Україна)
Карбамазепін- астрафарм (Carbamazepinum- astrapharm)	Карбамазепін	ТОВ Астрафарм (Вишневе, Україна)
Карбамазепін- дарниця (Carbamazepinum- darnitsa)	Карбамазепін	Дарниця ЗАТ (м. Київ, Україна)
Карбамазепін- здоров'я (Carbamazepin- zdorovie)	Карбамазепін	ТОВ Здоров'я (Україна, Харків)
Карбамазепін здоров'я форте (Carbamazepin- zdorovie forte)	Карбамазепін	ТОВ Здоров'я (Україна, Харків)
Карбамазепін-ФС (Carbamazepin-FS)	Карбамазепін	ТОВ Фарма Старт (м. Київ, Україна)
Карбапін (Karbarin)	Карбамазепін	Хемофарм АД (Сербія)
Тимоніл® 300 Ретард (Timonil® 300 Retard)	Карбамазепін	Деситін Арцнейміттель ГмБХ (Германія)
Фінлнпсин® (Finlepsin)	Карбамазепін	Тева Оперейшнз Поланд (Польща)
Оксапін® (Oxarin®)	Окскарбазепін	Кусум Хелтхкер Пвт. Лтд. (Індія)
Трилептал (Trileptal)	Окскарбазепін	Делфарм Х'юнінг (Франція)
Вальпроком 300 хроно/Вальпроком 500 хроно	Натрія вальпроат	ТОВ Фарма Старт (м. Київ, Україна)
Конвульсофін® (Convulsofin)	Кальція вальпроат	Меркле ГмБХ (Германія)
Вальпроат оріон (Valproat Orion)	Натрія вальпроат	Оріон Корпорейшн (Фінляндія)
Енкорат хроно (Encorate Chrono)	Натрія вальпроат	Сан Фармас'ютікал Індастріз Лтд (Індія)

Продовж. табл. 1.1

1	2	3
Ламіктал™ (Lamictal™)	Ламотриджин	ГлаксоСмітКляйн Фармас'ютікалз С.А. (Польща)
Ламотрин (Lamotrin)	Ламотриджин	ТОВ Фарма Старт (м. Київ, Україна)
Латригіл® (Latrigil)	Ламотриджин	СТАДА Арцнайміттель АГ (Германія)
Ламітор (Lavitor)	Ламотриджин	Торрент Фармас'ютікалс Лтд (Індія)
Ламітрил (Lamitril)	Ламотриджин	Фармасайнс Інк. (Канада)
Ламотриджин (Latriginum)	Ламотриджин	ПАТ «Київський вітамінний завод», (м. Київ, Україна)
Епілептал (Epileptal)	Ламотриджин	ПАТ Фармак (м.Київ, Україна)
Епіміл (Erimil)	Ламотриджин	Тева Чех Індастріз (Чеська Республіка)
Топіромакс (Topiromax)	Топірамат	ТОВ Фарма Старт (м. Київ, Україна)
Епірамат® (Epiramat)	Топірамат	ТЕВА Фармацевтікал Індастріз Лтд (Ізраїль)
Топілекс (Topilex)	Топірамат	ГЛ Фарма, ГмбХ (Австрія)
Топілепсин (Topilepsiin)	Топірамат	ТОВ Здоров'я (Україна, Харків)
Топірамін (Topiramín)	Топірамат	Фармасайнс Інк. (Канада)
Левіцитам таблетки (Levicitam tablets)	Леветирацетам	ТОВ Фарма Старт (м. Київ, Україна)
Кеппра® (Keppra)	Леветирацетам	НекстФарма САС (Франція)
Леветирацетам люпін (Levetiracetam Lupin)	Леветирацетам	Люпін Лімітед (Індія)
Нормег (Normeg)	Леветирацетам	Зентива, ООО (Чеська Республіка)
Вімпат® (Vimpat)	Лакосамід	ЮСБ Фарма СА (Бельгія)
Депакін (Depakine)	Натрія вальпроат	Юнітер Ліквід Мануфекчурінг (Франція)
Конвулекс (Convulex)	Натрія вальпроат	ГЛ Фарма, ГмбХ (Австрія)
Капсули		
Неогабін (Neogabin)	Прегабалін	ТОВ Фарма Старт (м. Київ, Україна)

Продовж. табл. 1.1

1	2	3
Лірика (Lyrica®)	Прегабалін	Пфайзер Менюфекчурінг Дойчленд ГмбХ (Германія)
Нейралгін (Neuralgin)	Габапентин	Фармасайнс Інк. (Канада)
Габапентин (Gabapentinum)	Габапентин	ПрАТ Технолог (м. Умань, Україна)
Габалепт (Gabalept)	Габапентин	Мікро Лабс Лтд (Індія)
Габагама® (Gabagama®)	Габапентин	Верваг Фарма ГмбХ (Германія)
Тебантин® (Tebantin)	Габапентин	Гедеон Ріхтер, ОАО (Венгрія)
Медітан (Meditan)	Габапентин	ПАТ Фармак (м.Київ, Україна)
Габантин 300 (Gabantin 300)	Габапентин	ТОВ Фарма Старт (м. Київ, Україна)
Топамакс® (Торатах®)	Топірамат	Сілаг АГ (Швейцарія)
Кшнвулекс (Convulex)	Кислота вальпроєва	ГЛ Фарма, ГмбХ (Австрія)
Суспензія		
Мезакар® суспензія (Mezacar® suspension)	Карбамазепін	ТОВ Кусум Фарм (м. Суми, Україна)
Сироп		
Конвулекс (Convulex)	Натрія вальпроат	ГЛ Фарма, ГмбХ (Австрія)
Депакін (Depakine)	Натрія вальпроат	Юнітер Ліквід Мануфекчурінг (Франція)
Розчин оральний		
Левіцитам р-н оральний (Levicitam oral solution)	Леветирацетам	ТОВ Фарма Старт (м. Київ, Україна)
Розчин для ін'єкцій		
Конвулекс (Convulex)	Натрія вальпроат	ГЛ Фарма, ГмбХ (Австрія)

Аналіз табл. 1.1 показав, що більшість ЛП є закордонними, що спонукає до створення нових протиепілептичних препаратів вітчизняного виробництва.

1.1.1 Аналіз фармакологічної групи за діючою речовиною

Аналіз фармакологічної групи за діючою речовиною. Препарати даної фармакологічної групи представлені 15 діючими речовинами, більшість з них становить карбамазепін, а саме, він є діючою речовиною 16 (25,0%) препаратів. Також треба відмітити, що майже всі з них це таблетковані лікарські форми (15 найменувань), та одна суспензія. Наступною діючою речовиною є ламотриджин та натрія вальпроат. Вони входять до складу 8 (12,5%), габапентин – 7 (10,9%), топірамат - 6 (9,4%), а леветірацетам тільки 5 (7,8%) препаратів з групи протиепілептичних лікарських засобів. У свою чергу такі діючі речовини як бензобарбітал, дифенін, клоназепам, окскарбазепін та прегабалін є основними діючими речовинами всього лише 2 (3,1%) препаратів з даної групи, а лакосамід, кальція вальпроат, фенобарбітал та вальпроєва кислота входять до складу тільки 1(1,6%) лікарського засобу (рис. 1.1).

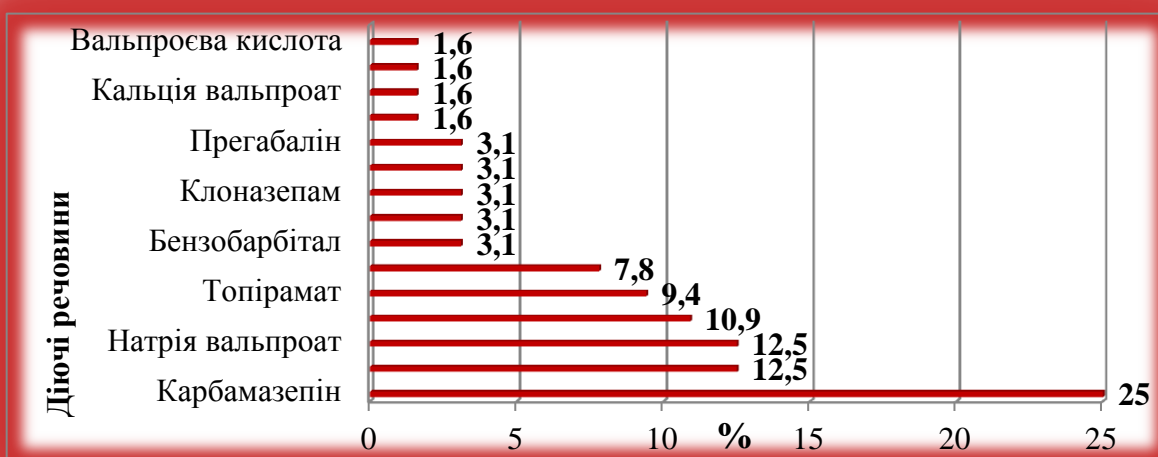


Рис. 1.1 Аналіз діючих речовин, які входять до складу протиепілептичних препаратів ринку України.

1.1.2 Аналіз фармакологічної групи за місцем виробництва

Аналіз фармакологічної групи за місцем виробництва. Роблячи аналіз цього критерію дійшли висновку, що основний асортимент формується за рахунок лікарських засобів закордонного виробництва: на їх частку припадає 61,0%, вітчизняні препарати займають на ринку відповідно 39,0% асортименту протиепілептичних лікарських засобів (рис. 1.2).

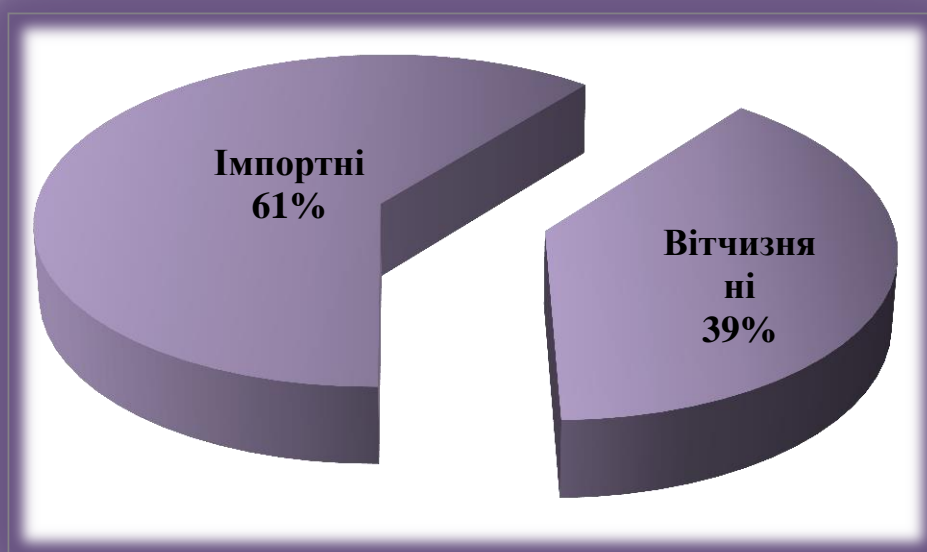


Рис. 1.2 Доля вітчизняних препаратів на ринку України

1.1.3 Аналіз фармакологічної групи за країною – виробником

Аналіз фармакологічної групи за країною – виробником. Встановлено, що перше місце за кількістю протиепілептичних лікарських засобів серед країн - виробників займає Україна, яка виробляє 39,1% (25 найменувань). За нею йде Індія 12,5% (8 найменувань), Австрія 9,3% (6 найменувань), Німеччина 7,8% (5 найменувань), Франція 6,2% (4 найменування). Далі Польща та Канада які у свою чергу виробляють по 4,6% (3 найменування). Чеська Республіка лише 2

найменування – 3,1%, а Росія, Бельгія, Італія, Сербія, Фінляндія, Венгрія, Ізраїль та Швейцарія тільки по 1 препарату – 1,6% (рис. 1.3).

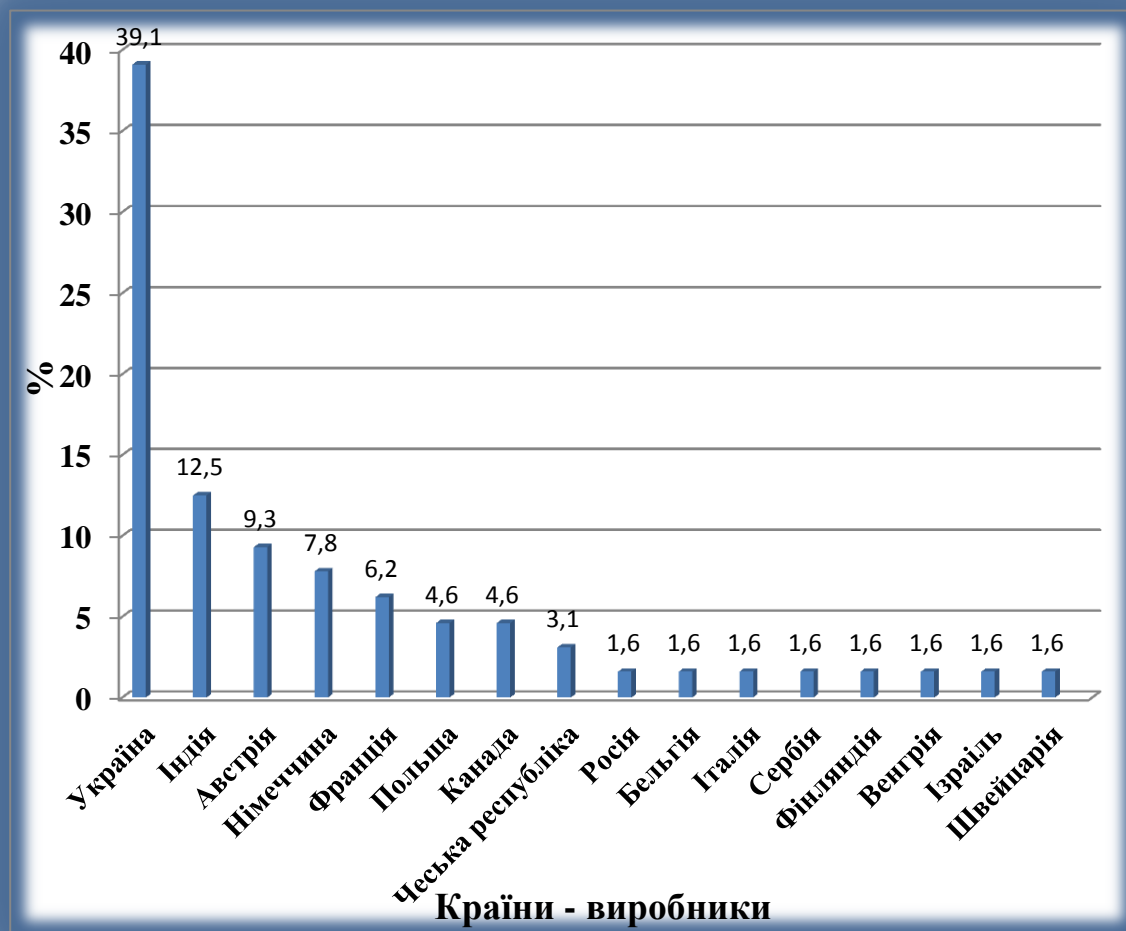


Рис. 1.3 Доля притиєпілептичних препаратів різних країн – виробників на ринку України

1.1.4 Аналіз фармакологічної групи за лікарською формою

Аналіз фармакологічної групи за лікарською формою. Вивчені протиепілептичні препарати представлені у наступних лікарських формах: таблетки вкриті оболонкою (75,0%), капсули (17,1%), сироп (3,1%), суспензія (1,6%), розчин для ін'єкцій(1,6%), розчин оральний (1,6%). З усього вище зазначеного можна

зробити висновок, що усі аналізовані країни – виробники випускають тверді лікарські форми, а саме, таблетки окрім Венгрії та Швейцарії, які виробляють тільки капсули. Україна випускає окрім таблеток, капсули та суспензію оральну, Австрія – сироп, капсули, Франція – сироп. У свою чергу Індія, Німеччина, Канада випускають не тільки таблетки, а ще і капсули (рис. 1.4). Також треба відзначити, що таблетки як лікарська форма займають перше місце через такі фактори:

- точність дозування лікарських речовин, що входять у таблетку;
- портативність таблеток, що забезпечує зручність їх відпускання, зберігання і транспортування;
- тривала цілісність лікарських речовин у спресованому стані;
- для речовин недостатньо стійких — можливість нанесення захисних оболонок;
- можливість маскування неприємних органолептичних властивостей (смак, запах, забарвлення), що, досягається нанесенням покриттів;
- поєднання лікарських властивостей, несумісних за фізико-хімічними властивостями в інших лікарських формах;
- пролонгування дії лікарських речовин (нанесенням певних покриттів, використанням спеціальної технології і складу таблеток-ядер);
- регулювання послідовного всмоктування декількох лікарських речовин з таблетки у визначені проміжки часу (багатошарові таблетки);
- запобігання помилок при відпусканні і прийманні ліків завдяки нанесенню на поверхні таблеток відповідних написів.

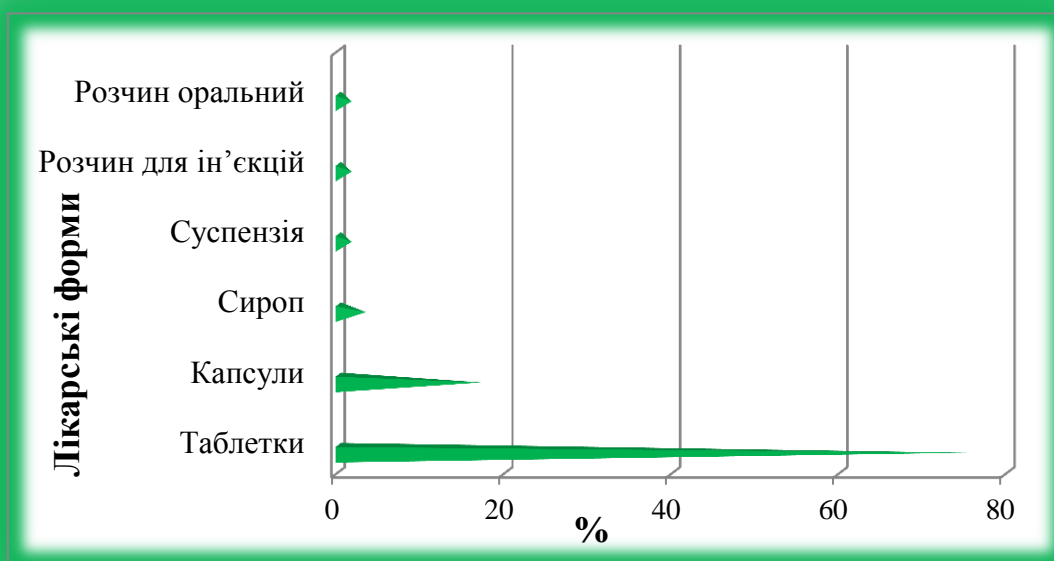


Рис. 1.4 Лікарські форми протиепілептичних препаратів на ринку України

1.1.5 Аналіз протиепілептичних лікарських засобів вітчизняного виробництва

Розглянувши дані табл. 1.2 можливо зробити висновок, що серед вітчизняних виробників протиепілептичних препаратів беззаперечним лідером є ТОВ Фарма Старт, який реалізує на фармацевтичний ринок України 8 протиепілептичних препаратів (32,0%). СП ВАТ ІнтерХім реалізує 4 препарати (16,0%), ТОВ Здоров'я 3 (12,0%) лікарських засоби. По 2 препарати (8,0%) реалізують: ПАТ Фармак, ПрАТ Технолог, ПАТ «Київський вітамінний завод». Усі інші вітчизняні виробники, які представлені у табл. 1.2 реалізують по одному препарату (4,0%).

Таблиця 1.2

Асортимент протиепілептичних препаратів вітчизняного виробництва

Виробник	Кількість наіменувань	P*, %
СП ВАТ ІнтерХім (Україна, Одеса)	4	16,0%
ПАТ «Київський вітамінний завод», (м. Київ, Україна)	2	8,0%
Луганський ХФЗ ВАТ (м. Луганськ, Україна)	1	4,0%
ТОВ Кусум Фарм (м.Суми, Україна)	1	4,0%
ПрАТ Технолог (м. Умань, Україна)	2	8,0%
ТОВ Астрафарм (Вишневе, Україна)	1	4,0%
Дарниця ЗАТ (м. Київ, Україна)	1	4,0%
ТОВ Здоров'я (Україна, Харків)	3	12,0%
ТОВ Фарма Старт (м. Київ, Україна)	8	32,0%
ПАТ Фармак (м.Київ, Україна)	2	8,0%
Всього	25	100%

Примітка: P*,% - питома вага %

Отже проаналізувавши ринок протиепілептичних лікарських засобів станом на 29.09.2015 р. можливо зазначити, що він налічує 64 зареєстрованих в Україні препарати, шести лікарських форм (таблетки, капсули, сироп, суспензія, розчин для ін'єкцій, розчин оральний), 16 країн – виробників. Частка вітчизняних виробників у структурі реалізації цієї групи лікарських засобів нижче у порівнянні з імпортованими протиепілептичними лікарськими засобами, які представлені на українському фармацевтичному ринку. Збільшення кількості лікарських засобів, виготовлених українськими виробниками як найкраще сприятиме їх доступності та росту обсягів

реалізації, що позитивно вплине на вітчизняну фармацевтичну промисловість та населення [174, 175, 218].

1.2 Деякі аспекти використання карбамазепіну в медичній практиці

У психіатричній практиці карбамазепін широко використовується вже більше 40 років. Успішно застосовується препарат для лікування епілепсії і судом: парціальних нападів зі складною симптоматикою (психомоторні, скроневі), генералізованих тоніко-клонічних нападів (*grand mal*); в США і Європі карбамазепін відносять до препаратів першого вибору для лікування пацієнтів з парціальними випадками. Японські автори Takezaki і Nanaoka в 1971 році вперше повідомили про антиманіакальну властивість карбамазепіну. Лише в 1980-і роки з'явилися повідомлення про результати рандомізованих клінічних випробувань карбамазепіну при біполярному розладі [29, 184, 196].

Однак не втратив свого значення і перший напрям терапії, за яким застосували карбамазепін, - лікування нейропатичного болю. Основний механізм дії карбамазепіну зводиться до блокади потенціалзалежних натрієвих каналів. Карбамазепін ослаблює вираженість болю у 70-80% пацієнтів при невралгії трійчастого нерва, частота розвитку побічних ефектів становить 25-50%, для нього характерне найвище співвідношення ефективність / безпека в порівнянні з іншими препаратами (рівень доказовості А, препарат першого вибору при лікуванні невралгії трійчастого нерва). При больовій формі діабетичної полінейропатії: він ослаблює вираженість болю у 30-50% пацієнтів, частота розвитку побічних ефектів становить 25-50%, співвідношення ефективність / безпека є нижчим, ніж у багатьох інших лікарських засобів (препарат третьої лінії терапії при лікуванні больової форми діабетичної полінейропатії). При інших синдромах нейропатичного болю карбамазепін або погано досліджений, або малоефективний / неефективний [199, 203, 217].

Виходячи з усього вище зазначеного можна зробити висновки:

1. Карбамазепін є протиепілептичним засобом, який використовують також для лікування нейропатичного болю. Основний механізм дії карбамазепіну зводиться до блокади потенціалзалежних натрієвих каналів.

2. При невралгії трійчастого нерву карбамазепін ослаблює вираженість болю у 70-80% пацієнтів, частота розвитку побічних ефектів становить 25-50%. Для карбамазепіну характерно найвище співвідношення ефективність / безпека в порівнянні з іншими препаратами, тому карбамазепіну привласнений рівень доказовості А відносно застосування при даній патології. Карбамазепін є препаратом першого вибору при лікуванні невралгії трійчастого нерва [77].

3. При больовій формі діабетичної полінейропатії карбамазепін ослаблює вираженість болю у 30-50% пацієнтів, частота розвитку побічних ефектів становить 25-50%. Співвідношення ефективність / безпека в карбамазепіна при лікуванні больової форми діабетичної полінейропатії є більш низьким, ніж у багатьох інших лікарських засобів, тому карбамазепін використовують як препарату третьої лінії терапії при лікуванні даної патології.

4. При інших синдромах нейропатичного болю карбамазепін або погано досліджений, або малоефективний / неефективний.

1.3 Аналіз медичного застосування тіотриазоліну

Візитною карткою української фармакології є тіотриазолін - відчизняний оригінальний лікарський препарат, який був створений в Запорізькому державному медичному університеті під керівництвом професора Мазура І. А.

Проявляє тіотриазолін мембраностабілізуючу, антиоксидантну, протиішемічну, імуномодулюючу, антиаритмічну, протизапальну, гепатопротекторну, кардіопротекторну, нейропротекторну активність. У зв'язку з цим його використовують у кардіології, гепатології, неврології, педіатрії, гінекології, та хірургії для комплексної терапії інфаркту міокарда, інсульту, стенокардії, гепатитів різного генезу та ін. [30, 33,74].

Також підтверджено ефективність застосування тіотриазоліну при різноманітних ураженнях печінки і дисфункції жовчного міхура, у першу чергу в комплексному лікуванні хворих на цироз, запобіганню проявам цитолізу, при лікуванні ерозивно-виразкових ушкоджень слизової оболонки шлунка. Не слід забувати, що тіотриазолін включають в комплексну терапію хронічного гастродуоденіту і виразкової хвороби дванадцятипалої кишки [76, 104, 109, 110].

Вплив який він зумовлює на обмін речовин, призводить до можливості застосування препарату для лікування дистрофічних процесів в печінці, міокарді та інших органах. А саме, проявляє регулюючий вплив на ліпідний, білковий, вуглеводневий обмін речовин, збільшує компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, енергетичний, зменшує пригнічення процесів окислення в циклі Кребса, сприяє збереженню АПФ в тканинах [33, 113, 115, 165, 166].

Втрата м'язової маси, збільшення сили м'язевих скорочень та підвищення функціональної спроможності хворих, всього цього дозволяє уникнути застосування тіотриазоліну хворими на ревматоїдний артрит. В гінекологічній практиці даний препарат застосовують при лікуванні пієлонефриту у вагітних та для лікування шийки матки.

Слід відзначити, що використання тіотриазоліну в комплексній терапії адренергічного дисбалансу при бронхіальній астмі дозволяє інтенсивно покращити порушену адренорецепторну функцію еритроцитарних мембран, а в патогенній терапії інфільтрантного туберкульозу легенів у фазі розпаду сприяє зниженню інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) при економному використанні ендogenous антиоксидантів [30, 74, 76, 166].

Підсумувавши всі вище наведені дані слід вказати на те, що застосування тіотриазоліну в медичній практиці є перспективним, а отже сміливо можна зазначити, що проведення досліджень із створення оптимальних лікарських форм є актуальною проблемою фармації.

1.4 Раціональне поєднання тіотриазоліну з іншими лікарськими засобами

В медичній практиці тіотриазолін широко застосовують у вигляді різних лікарських форм та його комбінованих лікарських препаратів: "Тіоцетам", "Індотрил", "Тіодарон". Також розроблена комбінація ізоніазиду з тіотриазоліном для лікування туберкульозу.

Ми звернути свою увагу на фіксований, комбінований лікарський засіб, властивості якого зумовлені його складовими - аміодароном гідрохлоридом та тіотриазоліном – «Тіодарон». На сьогодні встановлено взаємопотенціуюча дія аміадорону і тіотриазоліну, а також зменшення токсичної дії аміодарону за рахунок гепатопротекторних властивостей тіотриазоліну - є безпосередньо фармакологічною перевагою такого комбінованого препарату в порівнянні з аміодароном [33, 74, 115].

Створений фіксований комплексний препарат індометацину з тіотриазоліном («Індотрил») застосовується для лікування запальних захворювань, остеоартрозу, артриту та ревматоїдного артриту. На теперішній час «Індотрил» зареєстрований на Україні і готується до серійного випуску [76, 166].

У роботах Громова Л.А., Опришко В.Й., Беленічева І.Ф. експериментально обґрунтовано, що перспективним підходом до підвищення ефективності і зниження побічної дії антиконвульсантів є їх комбіноване використання з антиоксидантами, що обґрунтовується з'явившимися в останні роки даними про важливу роль оксидативного стресу в патогенезі епілепсії. Для наших досліджень ми обрали тіотриазолін - оригінальний український препарат з вираженими антиоксидантними, протиішемічними, кардіопротективними і гепатопротективними активностями при низькій токсичності та високому ступеню безпеки. З огляду на той факт, що при епілепсії гіперпродукція активних форм кисню та азоту в осередку підвищеної активності є фактором патогенезу, а її обмеження або усунення - безперечно, ефективний засіб терапії, додавання тіотриазоліну до антиконвульсанту має призводити до посилення і його протисудомної активності, а також дозволяє зменшити побічні ефекти за рахунок зниження дози антиконвульсанту і забезпечити високу лікувальну дію [29, 33, 104, 165].

Крім того враховуючи фармакологічну дію тіотриазоліну можна стверджувати, що його можливості до комбінування з іншими лікарськими засобами стане поштовхом для створення нових комбінованих лікарських форм різних напрямків дії.

1.5 Обґрунтування створення комбінованого лікарського засобу на основі карбамазепіну та тіотриазоліну

До недавнього часу лікування епілепсії було направлено в основному на ліквідацію нападів. У той час відомо, що тяжкість епілепсії визначається не тільки кількістю і характером її пароксизмів, але і ступенем психічних змін у хворого [171, 172, 182, 192, 194, 198, 200, 201]. Епілепсія, яка проявляється малими нападами, скронева епілепсія психомоторної, психосенсорної семіології та епілептичні напади автоматизму часто супроводжуються емоційними розладами: тривогою, страхом, напругою, невротичними явищами, порушенням пам'яті, що в свою чергу може призводити до епілептичного слабоумства і деградації особистості [29, 106, 176].

Первинним завданням протисудомних засобів є пригнічення постійних епілептичних розрядів, що дезорганізують роботу інтеграційних систем мозку [202, 204, 205, 206, 207, 209, 211, 212]. Серед різних протиепілептичних засобів одним з найбільш активних і добре зарекомендувавших себе на практиці є карбамазепін (Carbamazepine) або Тегретол, стазепін, тионов, финлепсин (відповідно різним торговим назвам).

Карбамазепін виявляє позитивний вплив при різних формах випадків: як найпростіших (без зміни свідомості), так і складних (поєднаних з порушенням свідомості), що свідчить про його ефективність як при симптоматичній, так і при криптогенній епілепсії [118]. Перевагою карбамазепіну є його безпосередня дія при локалізації вогнища збудження в скроневої області, що нерідко призводить до дефектів психічної сфери. Карбамазепін запобігає або редукує частоту епілептичних нападів, нормалізує ЕЕГ хворих. Є дані про ефективність препарату при гіперкінезах різного походження. Зазначалося вибіркоче гальмування

карбамазепіном пентілентетразолових клонічних судом. Поряд з антиконвульсантною активністю він володіє такими психотропними властивостями як антидепресивна, тимолептична і нормотимічна дія. Тому його призначають при афективних розладах. Позитивна дія відзначається при терапії карбамазепіном маніакально-депресивного стану. Слід відзначити особливу ефективність препарату при маніакальній фазі захворювання, проте він також проявляє протекторну дію відносно депресивного стану [184, 203].

Призначають карбамазепін для терапії абстинентного синдрому, алкогольної і бензодіазепінової залежності, а також для ослаблення кокаїнової наркоманії. Є дані про ефективність карбамазепіну при афективних і шизоафективних психозах.

У той же час відомо, що антиконвульсанти або самотійно, або за участю своїх метаболітів можуть надавати не тільки саногенний, але й патологічний вплив на різні ланки обміну. Зокрема, карбамазепін, особливо вживаний у великих дозах, може послаблювати когнітивні процеси, зменшувати обсяг пам'яті і швидкість відтворення енграм, істотно знижувати інтелектуальний індекс (IQ). Поєднання декількох антиконвульсантів викликає ще більш гнітючу дію на функцію пам'яті.

Поряд з цим, тривалий прийом протиепілептичних препаратів призводить до зниження дихальної активності тканин мозку, роз'єднання дихання з фосфорилуванням, що посилює метаболічні порушення, викликані епілептичним процесом. Саме ці механізми часто визначають непароксизмальні прояви хвороби, які залишаються за межами терапевтичного впливу.

Продуктивним підходом до підвищення ефективності і зниження побічної дії антиконвульсантів є їх комбіноване використання з антиоксидантами, що обґрунтовується з'явившимися в останні роки даними про важливі ролі вільно-радикальних процесів у патогенезі епілепсії [10, 12, 19, 72, 121, 134, 135, 140, 161].

Тому й доцільно поєднувати протиепілептичні препарати з препаратами, що впливають на окислювально-відновні процеси, нормалізують метаболізм ЦНС, підвищують енергозабезпечення тканин. Такими препаратами є нейрометаболічні засоби, що володіють здатністю захищати мозок і підвищувати резистентність

організму до екстремальних впливів (гіпоксія → ішемія, травма мозку, епілепсія та ін.) [37, 59, 60, 89, 105, 122, 123, 136, 169].

Позитивним моментом застосування антиоксидантів при епілепсії є їх здатність підвищувати стійкість мозку до гіпоксії (судоми), активувати пластичні процеси в ЦНС (конвульсії викликають апоптоз), посилювати інтегративні механізми мозку [10, 12, 62, 72, 102, 132, 137, 148, 154].

Карбамазепін володіє, поряд з протиепілептичною дією, і анальгетичними властивостями. У той же час відомо, що больові подразнення є активними факторами стимуляції процесів пероксидації. Тому, використання препаратів зі значною антиоксидантною здатністю може вважатися цілком логічним і доцільним для боротьби з больовими станами, а значить, може бути перспективним при спільному застосуванні з карбамазепіном при лікуванні невропатичного болю [61, 78, 183, 186, 195]. Відомим вітчизняним антиоксидантним препаратом є тіотриазолін - високоефективний лікарський засіб з широким спектром дії, що володіє антиоксидантною, протиішемічною, мембраностабілізуючою, імуномодулюючою, антиаритмічною, протизапальною, холатостимулюючою, протівірусною та стимулюючою регенерацію клітин активністю. Його широко застосовують в кардіології, терапії, неврології, хірургії, гінекології, педіатрії, офтальмології та інших медичних сферах. Він посилює компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, знижує пригнічення процесів окислення в циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинного фонду АТФ [15, 111, 145, 173, 210, 213].

Додавання тіотриазоліну до основної діючої речовини - карбамазепіну дає можливість зменшити його побічні ефекти за рахунок зниження дози антиконвульсанту і забезпечити високу лікувальну дію [120, 128, 130, 131, 141, 149, 158].

Можна припустити, що одночасне введення тіотриазоліну з карбамазепіном буде приводити до більш вираженого зниження процесів пероксидації та інгібіції наростання патологічних зрушень в мозку при епілепсії, поліпшенню функціональних і морфологічних характеристик мозкової тканини, посиленню репаративних процесів, насамперед у корі головного мозку і гіпокампі, де

визначаються сильніші зрушення процесів ПОЛ. Враховуючи той факт, що при епілепсії активація ПОЛ у вогнищі підвищеної активності є фактором патогенезу, а її обмеження або усунення - безперечно, ефективний засіб терапії, приєднання антиконвульсанту до антиоксиданту повинно призводити до посилення його протисудомної активності [12, 72, 102, 105, 129, 132, 135, 136].

Таким чином, можна вважати доцільною розробку комбінованого лікарського препарату, який поєднує виражений протисудомний ефект карбамазепіну, з потужною антиоксидантною дією тіотриазоліну.

Виходячи з вище наведеного можна зробити висновок, що розробка нового, вітчизняного, оригінального лікарського засобу для лікування епілепсії, а саме, комбінованого, таблеткованого лікарського препарату на основі карбамазепіну з антиоксидантом широкого спектра дії - тіотриазоліном є своєчасним завданням вітчизняної медицини та фармації.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в наступних публікаціях:

1. 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. – Запоріжжя, 2014. – С. 109. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

2. Німенко, Г. Р. Щодо перспективи створення нового комбінованого препарату з протисудомною дією / Німенко Г. Р. // Зб. матеріалів 1 Міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії», 7-8 листоп. 2014 р. – Харків, 2014. – С. 132. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

3. Німенко, Г. Р. Щодо доцільності створення нового комбінованого протиепілептичного лікарського засобу «Карбатрил» / Німенко Г. Р. // Зб.

Всеукраїнської наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена дню науки «Сучасні аспекти медицини та фармації - 2015», 14-15 травня. 2015 р. – Запоріжжя, 2015. – С. 158-159. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

4. Німенко, Г. Р. Доцільність створення нового комбінованого протиепілептичного лікарського засобу / Німенко Г. Р. // Буковинський міжнар. мед. конгрес : зб. тез, 2-4 квіт. 2015 р. – Чернівці, 2015. – С. 385. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

5. Підвищення ефективності лікування епілепсії / Кучеренко Л. І., Бєленічев І. Ф., Мамчур В.Й., Опришко В.І., Портна О.О., Німенко 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: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

РОЗДІЛ 2

ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРІАЛІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкти і методи досліджень

Усі використані в дослідженнях основні та допоміжні речовини за якісними та кількісними показниками відповідали вимогам нормативно-технічної документації.

2.1.1 Характеристика діючих речовин як об'єктів дослідження

Карбамазепін (ДФУ, 2 Вид., 2 Том, с. 350) – 5Н Дибензо [b,f] азепін-5-карбоксамід (рис. 2.1) кристалічний порошок білого або майже білого кольору, дуже мало розчинний у воді Р, легко розчинний у метиленхлориді Р, помірно розчинний в ацетоні Р і 96 % спирті Р [51].

М.м. 236,3

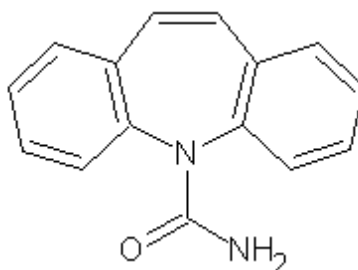


Рис. 2.1 Хімічна формула карбамазепіну

В дослідженні була використана субстанція карбамазепіну (виробник: Jubilant Organosys Ltd, Індія). В якості робочого стандартного зразку використовували стандартний зразок (СЗ): карбамазепіну - фірми «ZHEJIANG LIUHOU PHARMACEUTICAL CO, LTD» Китай, серія: 130223342 (СЗ карбамазепіну отримано з АТ «Лекхім» м. Харків).

Тіотриазолін (ДФУ, 2 Вид., Доп. 1, с. 318)– морфоліній-3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат (рис. 2.2) кристалічний порошок білого кольору або білого з жовтуватим або сіруватим відтінком, із слабким специфічним запахом, легко

розчинний у воді, помірно розчинний у 96% спирті, практично нерозчинний в ацетоні, хлороформі, гексані Р [50].

М.м. 260,0

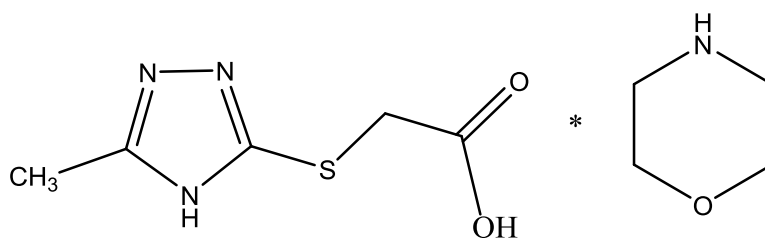


Рис. 2.2 Хімічна формула тіотриазоліну

В дослідженні використовували субстанцію тіотриазоліну (виробник: Державне підприємство «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України). В якості робочого стандартного зразку використовували стандартний зразок (СЗ): тіотриазоліну – виробник: Державне підприємство «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України, серія: 410609.

2.1.2 Характеристика допоміжних речовин як об'єктів дослідження

Для створення оптимального складу таблеток «Карбатрил» методом вологої грануляції були вивчені наступні групи допоміжних речовин: наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі, змазуючі.

Вивчалися допоміжні речовини, як вітчизняного так і закордонного виробництва, які присутні на фармацевтичному ринку для отримання таблеток методом вологої грануляції [32, 58, 162, 167, 214-216].

Таблиця 2.1

Допоміжні речовини, які вивчалися при розробці таблеток «Карбатрил»

Торгова назва допоміжної речовини (хімічна), фірма-виробник, країна. НТД.	Характеристика	Функціональне призначення
1	2	3
Цукор-пудра Pfeifer & Langen., Польща Є.Ф. 01/2002:0204	Гранульована сахароза з розміром частинок 0,1-0,6 мм	Наповнювачі
МКЦ 101 (мікрокристалічна целюлоза) Microcel® MC 101 Blanver Farmaquimica Ltda, Бразилія Є.Ф. 01/2004:0316	Дрібний порошок МКЦ з середнім розміром часток 50 мікрон, вологістю до 7 % , об'ємна щільність рівна 0,26-0,45 г/см ³ , кут насипу менше 45°	Наповнювачі
МКЦ 102 (мікрокристалічна целюлоза) Microcel® MC 102 Blanver Farmaquimica Ltda, Бразилія Є.Ф. 01/2004:0316	Дрібний порошок МКЦ з середнім розміром часток 100 мікрон, вологістю до 7 % та насипною густиною 0,28-0,33 г/см ³ , кут насипу менше 42°	Наповнювачі
<i>Лактоза моногідрат 200 (молочний цукор) – Sinoway Industrial Co., Ltd: ЄФ. 2004 01/2004, С. 0187</i>	Кристалічний порошок без кольору, розчинний у воді.	Наповнювачі

Продовж. табл. 2.1

1	2	3
Крохмаль картопляний (Фірма «Avebe», Німеччина)ЄФ 2003, 01/2003:0355:	Білий, хрусткий, аморфний і дуже гігроскопічний порошок без смаку і запаху. Нерозчинний у холодній воді, естері, спирті; у гарячій воді набухає, і утворює колоїдний розчин-крохмальний клейстер.	Зв'язуючі розчини, розпушувач
Метилцеллюлоза (МЦ) Zhongbao Chemicals Co., LTD (Китай)	Високоочищена метилцелюлоза, продукт нетваринного походження з високою мікробіологічною та хімічною стабільністю.	Зв'язуючі розчини
Гідроксипропілметилцелюл оза марки Pharmacoat 603 (Фірма Syntapharm, Німеччина) ДФУ Доп.1. с. 400 Japanese Pharmacopoeia Excipients Handbook	Білі або майже білі порошкоподібні пластівці або гранульований порошок, без запаху або з легким кислуватим запахом і ледве помітним смаком.	Зв'язуючі розчини
<i>ПВП низькомолекулярний</i> ТОВ "АК Синт-Віта", Росія ФС 42-1194-98:	Порошок білого або білого із злегка жовтуватим відтінком кольору із слабким специфічним запахом. Гігроскопічний. Легко розчиний у воді Р, спирті Р, хлороформі, практично нерозчиний в ефірі.	Зв'язуючі розчини

Продовж. табл. 2.1

1	2	3
<p>Натрію кроскармелоза, Solutab®A, Blanver Farmaquimica Ltda, Бразилія ЄФ 01/2005:0985</p>	<p>Подрібнений порошок без запаху, білого або білого з сіруватим відтінком кольору, не розчинний у воді Р</p>	<p>Розпушувач</p>
<p><i>Кросповідон ХЛ -USP30- NF25, P. 1107, PhEur, BP:</i></p>	<p>Не розчинний у воді Р синтетичний зшитий гомополімер N-вініл-2- піролідінон, від білого до світло-кремового кольору, тонко подрібнений, сипкий, практично без смаку та запаху гігроскопічний порошок.</p>	<p>Розпушувач</p>
<p>Кислота стеаринова ТОВ НВП «Електрогазохім», Україна. ТУ У 22942814. 004 - 2000</p>	<p>Білий порошок, нерозчинний у воді, розчинний у ефірі</p>	<p>Змазуючі</p>
<p>Натрій лаурилсульфат ТУ У 22942814. 004 - 2000</p>	<p>Білий з жовтуватим відтінком порошок, розчинний у воді</p>	<p>Змазуючі</p>
<p><i>Магнію стеарат – USP30 – NF25, P. 1151, Ph Eur:</i></p>	<p>Являє собою дрібний порошок світло-білого кольору з характерним смаком і слабким запахом стеаринової кислоти. Практично не розчинний в етанолі 96 % Р, етері Р та воді Р; помірно розчинний у підігрітих спирті етиловому Р та бензені Р.</p>	<p>Змазуючі</p>

Продовж. табл. 2.1

1	2	3
<i>Кальцію стеарат USP30-NF25, P. 1077, PhEur:</i>	Являє собою дрібнодисперсний жирний на дотик порошок білого або жовтувато-білого кольору з незначним запахом. Практично не розчинний в етанолі 96 % P, хлороформі P, ацетоні P та воді P; помірно розчинний у підігрітих етанолі P та рослинних мінеральних оліях P.	Змазуючі

2.2 Характеристика методів дослідження

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

Зовнішній вигляд таблеток. Згідно ДФУ (2 Вид., 1 Том, с. 1121). Зовнішній вигляд таблеток визначали візуально при денному освітленні, розглядаючи їх на білому фоні, відбираючи пробу з 20 таблеток. Контролювали форму, колір таблеток і рівномірність поверхні [50].

Визначення середньої маси таблеток. Згідно ДФУ (2 Вид., 1 Том, п. 2.9.5, с. 409-410). Зважували 20 таблеток окремо, розраховували середню масу. Для таблеток даної маси припустиме відхилення складає $\pm 5\%$ [50].

Визначення стійкості таблеток до роздавлювання. Випробування таблеток на стійкість до роздавлювання проводили згідно методики ДФУ (2 Вид., п. 2.9.8 с. 411-412) на приладі моделі ТВТ фірми “Ервека” (Німеччина). Для таблеток, діаметром 10 мм стійкість до роздавлювання повинна бути не менше 30 Н [50].

Однорідність маси. Випробовування проводили згідно ДФУ (2 Вид., 1 Том, п. 2.9.5, с. 409-410). При цьому зважували 20 таблеток окремо, розраховували середню масу, жодна індивідуальна маса не має відхилитися від середньої на $\pm 5\%$ [50].

Кристалографічні дослідження. Кристалографічні властивості порошків визначали згідно з ДФУ (Доп. 2, п. 2.9.37, С. 175-177) з урахуванням методики, розробленої в ДП «ДНЦЛЗ», за допомогою оптичної кристалографії та мікрофотографування з використанням мікроскопу Ulab XY-B2BLED [50].

Визначення стираності таблеток. Згідно з ДФУ (2 Вид., 1 Том, п. 2.9.7, с.410-411). Випробування проводили з метою з'ясування стійкості таблеток до дії механічного удару або стирання. При визначенні стираності використовували пристрій барабанного типу з однією лопаттю PHARMA TEST AG Siemensstrasse 5 D-63512 Hainburg (Germany) [50].

Визначення розпадання таблеток. Дослідження розпадання таблеток проводили згідно ДФУ (2 Вид., 1 Том, п. 2.9.1. с. 395-398) на лабораторному тесторі для визначення розпадання ZT x20 ERWEKA [50].

Розчинення таблеток. Випробування на цей тест проводилось згідно з методикою, наведеною в ДФУ (2 Вид., 1 Том, п. 2.9.3, с.399-406). Був використаний прилад з лопаттю «PHARMA TEST» PTWS120D (Germany). Згідно з методикою за 45 хв у розчин має перейти не менше 75 % і не більше 115 % діючої речовини від вмісту, зазначеного у складі [50].

Рідинна хроматографія - визначення діючих речовин згідно ДФУ (2 Вид., п. 2.2.29, с.86-88) [50].

Тонкошарова хроматографія – визначення домішок згідно ДФУ (2 Вид., п.2.2.27, с. 82) [50].

Вивчення біодоступності, порівняльна оцінка впливу карбамазепіну і таблеток «Карбатрил» на вищі функції ЦНС за такими показниками як референтна і робоча пам'ять, рухова і пошукова активність, а також безпечності (гостра токсичність (LD_{50})), фармакокінетичних показників та розробки аналітично-нормативної документації використані як субстанції лікарських препаратів, так і таблетки, а також фармакопейні та робочі стандартні зразки. Для проведення

доклінічних досліджень в повному об'ємі були використані 120 білих безпородних щурів обох статей масою 140-160 г, отриманих з розплідника ДУ "Інститут фармакології та токсикології АМН України" [12, 81, 146].

Статистична обробка

Статистичну обробку проводили методами математичної статистики з використанням пакетів прикладних програм "Биостатистика для Windows, версія 4.03" і "Microsoft Excel 2002" (ліцензія, SerialnumberAXXR712D833214FAN5, Netid 15L9U, CD-KEIVANCVVNMU7BCJRUTV9KC). Для кожної ознаки, що досліджувалась, визначали показники середнього арифметичного (M) і стандартної помилки середнього арифметичного (m). Нормальність розподілення перевіряли з використанням тесту Колмогорова-Смирнова. За умови відповідності нормальності розподілу достовірність отриманих відмінностей величин, що порівнювались, оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Достовірність відмінностей відносних величин оцінювалась з використанням критерію χ^2 . Достовірними вважали відмінності з рівнем значимості більше 95% ($p < 0,05$). (Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях з використанням EXCEL. – К. : «МОРИОН», 2002. – 640 с.) [95].

Референс (стандартні препарати)

Як референс-препарат використано:

- карбамазепін-Дарниця, табл. 200 мг №20.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК «КАРБАТРИЛ»

3.1 Обґрунтування складу комбінованого лікарського препарату «Карбатрил»

Розробка та створення високоефективних та безпечних лікарських засобів – актуальна задача сучасної медицини та фармації. Відкриттям останніх десятиліть було встановлено, що більшість розповсюджених захворювань людини, які зменшують тривалість життя та знижують соціальну активність, особливо патологія ССС, дихальних шляхів, нейродегенеративні захворювання, злоякісні новоутворення в своєму патогенезі мають чітко виражену вільно-радикальну фазу. Здатність антиоксидантів сповільнювати розвиток оксидативного стресу, стабілізувати структуру та функції клітинних мембран та створювати оптимальні умови для гомеостазу клітин та тканин, дає патогенетичне обґрунтування для їх застосування в комплексному лікуванні інфаркту міокарду, мозкових інсультів, гепатиту, атеросклерозу та інших з ціллю потенціювання ефективності засобів базової терапії.

Останнім часом простежується створення лікарських засобів на основі фіксованих комбінацій, що містять сумісні за фізико-хімічними та фармакологічними характеристиками антиоксиданту та препарату базової терапії, що визначає їх більш високу в порівнянні з застосуванням в вигляді окремих компонентів комплексного лікування, терапевтичну ефективність та безпечність.

Найбільш перспективним антиоксидантним компонентом фіксованих комбінацій є тіотриазолін. Він володіє воістину унікальними антиоксидантними властивостями, які підтверджуються численними експериментальними та клінічними дослідженнями як в Україні так і за її межами. Тіотриазолін володіє метаболітотропною дією направленою на збереження окислювальної продукції енергії, зменшення вираженості мітохондріальної дисфункції та апоптозу. [165, 166, 190] Метаболітотропні та гепатопротективні властивості тіотриазоліну

забезпечують безпеку майбутніх комбінацій за рахунок зниження токсичності та побічних ефектів. Таким чином створення вискоелективних лікарських засобів на основі фіксованих комбінацій з антиоксидантом, тіотриазоліном дозволяє не тільки посилити основні властивості базового компонента (ноотропні, нейропротективні, протисудомні, протизапальні, антиаритмічні, антиангінальні ті ін.), але значно знижувати вираженість їх побічних ефектів.

В даний час карбамазепін є головним препаратом у лікуванні фокальних епілепсій. Однак, доведена ефективність карбамазепіну тільки при великих судомних нападах, а також яскраво проявляються побічні ефекти, які обмежують його застосування в клініці. Рішенням цієї проблеми є створення нового більш ефективного протиепілептичного препарату, який виявляє виражені антидепресивні, ноотропні, нейропротективні та антиоксидантні властивості на основі фіксованої комбінації карбамазепіну з тіотриазоліном, що дозволить також значно зменшити обсяг побічних ефектів [185, 193].

Спільно з фармакологами Дніпропетровської медичної академії під керівництвом Опришко В. І. вивчалися наступні комбінації діючих речовин в таких співвідношеннях (за одиницю вважали 100 мг):

- Карбамазепіну та тіотриазоліну 1:1
- Карбамазепіну та тіотриазоліну 2:1
- Карбамазепіну та тіотриазоліну 3:1
- Карбамазепіну та тіотриазоліну 4:1
- Карбамазепіну та тіотриазоліну 1:2
- Карбамазепіну та тіотриазоліну 2:2
- Карбамазепіну та тіотриазоліну 2:3
- Карбамазепіну та тіотриазоліну 2:4
- Карбамазепіну та тіотриазоліну 3:1
- **Карбамазепіну та тіотриазоліну 3:2 (1,5:1)**
- Карбамазепіну та тіотриазоліну 3:4
- Карбамазепіну та тіотриазоліну 4:1

- Карбамазепіну та тіотриазоліну 4:2
- Карбамазепіну та тіотриазоліну 4:3
- Карбамазепіну та тіотриазоліну 4:4

На основі доклінічних досліджень запропонований склад діючих речовин: 150 мг карбамазепіну, 100 мг тіотриазоліну (3:2). В даному співвідношенні діючі речовини проявляють більш виражені протиепілептичні, антидепресивні та анальгетичні властивості; також виявлені нові фармакологічні властивості, що дозволяють розширити його застосування на відміну від карбамазепіну та інших протисудомних засобів, а саме - антиоксидантна, нейропротективна, ноотропна, протиішемічна і актопротективна. Всі вище зазначені ефекти дозволяють знизити гибель нейронів на піку судомного нападу і відновити нейрометаболичні реакції, а також значно зменшити прояви когнітивного дефіциту в період після судомного нападу.

На сьогоднішній день часто використовують для купування приступу епілепсії лікарські засоби у вигляді таблеток. Таблетковані лікарські форми мають наступні переваги: легкість у застосуванні та транспортуванні, а також економічний чинник тому найчастіше хворі віддають перевагу саме таблеткам. І саме на ці показники ми спиралися в ході досліджень з підбору лікарської форми для нового комбінованого лікарського засобу «Карбатрил».

В процесі таблетування та зберігання комбінованих таблеток між діючими речовинами, які входять до їх складу, можлива хімічна взаємодія. Це може привести до псування лікарського засобу та неможливості їх зберігання, що приводить до неможливості створення таких комбінованих таблеток. Для підтвердження можливості створення таблеткованої комбінованої лікарської форми і проводять квантово-хімічні розрахунки діючих речовин. Дослідження були проведені на базі Державної наукової установи Науково-технологічного комплексу "Інститут монокристалів" НАН України (м. Харків) під керівництвом Шишкіної С. В.

Встановлено, що у найбільш стабільному комплексі (рис. 3.1) молекули тіооцтової кислоти та карбамазепіну пов'язані двома водневими зв'язками, утвореними між амідним фрагментом і карбоксильною групою. Молекула

морфоліну є акцептором двох водневих зв'язків - N-H...N зв'язки з атомом азоту триазольного циклу тіооцтової кислоти і C-H...O зв'язки з атомом вуглецю бензольного кільця молекули карбамазепіну.

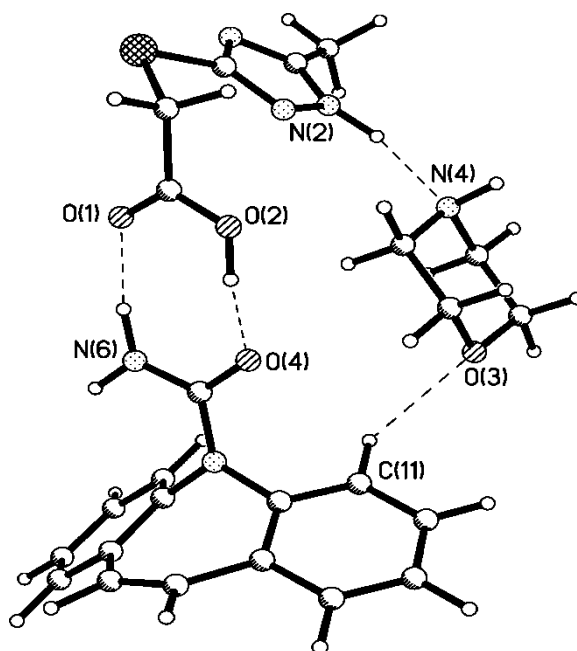


Рис. 3.1 Найбільш стабільний комплекс молекули тіооцтової кислоти та карбамазепіну

Усі вивчені дані 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.

3.2 Вивчення фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей субстанцій карбамазепіну та тіотриазоліну

З метою вибору оптимального способу отримання таблеток нами вивчені фізико-хімічних та технологічні властивості субстанцій, їх співвідношення в складі таблеток, середню масу таблеток.

Дослідження форми та розміру часток проводили за допомогою електронно-мікроскопічних методів з використанням комп'ютерної програми Inter Video WinDVR.

Карбамазепін відноситься до дрібнодисперсних порошків, з яких можливо отримати таблетки тільки методом вологої грануляції. За даними кристалографії субстанція карбамазепіну – це кристалічний порошок білого кольору, середнє значення ширини часток порошку – 268 мкм, середнє значення довжини часток порошку карбамазепіну – 387 мкм (рис. 3.2).

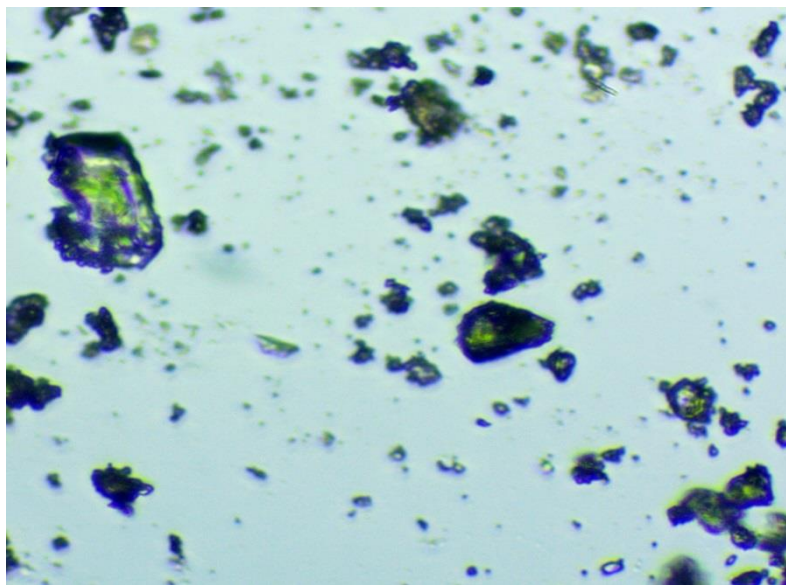


Рис. 3.2 Мікрофотографія порошку субстанції карбамазепіну (масштаб 1:400)

Тіотриазолін завдяки технологічним властивостям можливо віднести до речовин з яких отримують таблетки прямим пресуванням. Субстанція тіотриазоліну представляє собою полідисперсний кристалічний порошок у вигляді пластинчастих багатогранників та їх уламків. Домінуюча фракція представлена ізодіаметричними частинками неправильної форми, середнє значення ширини часток - 158 мкм, середнє значення довжини часток порошку тіотриазоліну – 241 мкм (рис.3.3).

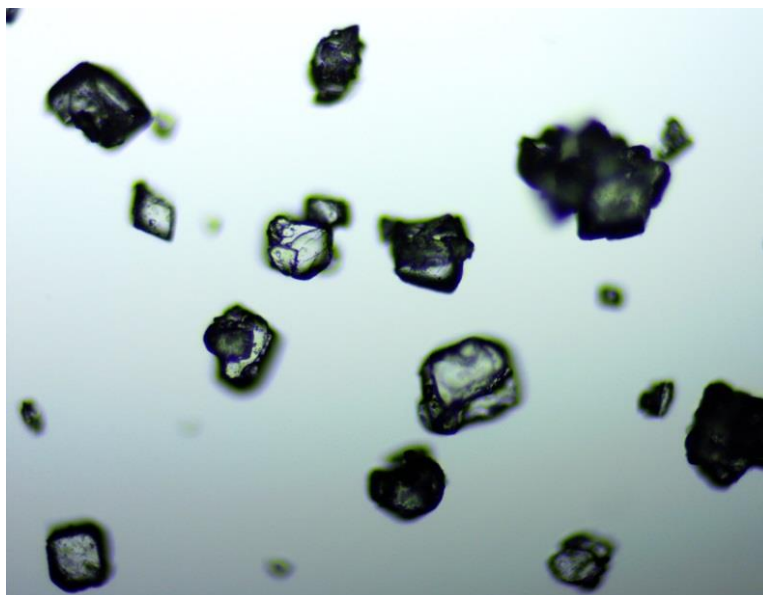


Рис. 3.3 Мікрофотографія порошку субстанції тіотриазоліну (масштаб 1:400)

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.

3.3 Вибір допоміжних речовин для отримання таблеток на основі карбамазепіну з тіотриазоліном методом вологої грануляції

При спільній присутності карбамазепіну і тіотриазоліну (1,5:1) отримати таблетки прямим пресуванням навіть при використанні значних кількостей допоміжних речовин (ДР) не вдалось [87, 88, 90, 91]. Тому проведені дослідження з отримання таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном методом вологої грануляції. Були вивчені чотири групи ДР, перелік яких наведено в табл. 3.1 [156].

Таблиця 3.1

Фактори та їх рівні, які вивчалися при створенні таблеток тіотриазоліну з карбамазепіном

Фактори	Рівні факторів
А – Наповнювачі	a ₁ – лактоза моногідрат a ₂ – цукрова пудра a ₃ – МКЦ 101 a ₄ – МКЦ 102
В – Розпушувачі	b ₁ – крохмаль картопляний b ₂ – натрію кроскармелоза b ₃ – кросповідон ХЛ 10 b ₄ – крохмаль прежелатинізований
С – 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
Д – Змазуючі речовини	d ₁ – магнію стеарат d ₂ – кальцію стеарат d ₃ – кислота стеаринова d ₄ – натрій лаурилсульфат

Склад діючих та допоміжних речовин на 1 таблетку становив:

Карбамазепін	0,1500
Тіотриазолін	0,1000
Наповнювачі (фактор А)	0,0630
Розпушуючі (фактор В)	0,0350
Зв'язуючі (фактор С)	Qs
Змазуючі (фактор D)	0,0035

Таблетки карбамазепіну з тіотриазоліном готували за класичною схемою, яка використовується для отримання таблеток методом вологої грануляції [17, 18, 23, 24, 53, 93, 168]. При цьому, порошок карбамазепіну, тіотриазоліну і наповнювача (фактор А) старанно перемішували, додавали розпушувач (фактор В), знову старанно перемішували і додавали зв'язуючий розчин (фактор С) в кількості, необхідній для отримання пластичної гомогенної маси. Вологу масу протирали через сито з розміром отворів 3 мм і висушували в сушильній шафі при температурі 60 °С до залишкової вологи не більше 0,50%. Сухі гранули регранулювали через сито з розмірами отворів 1 мм, опудрювали змазуючою речовиною (фактор D), старанно перемішували і пресували таблетки.

Для вивчення чотирьох якісних факторів використовували греко-латинський квадрат 4x4 [25, 107, 133, 143]. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном наведені в табл. 3.2.

**Чотирьохфакторний експеримент на основі 4x4 греко-латинського квадрату та результати дослідження таблеток
карбамазепіну з тіотриазоліном**

№ серії	A	B	C	D	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	y ₄	y ₄ '	y ₅	y ₅ '	y ₆	y ₆ '	y ₇	y ₇ '
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	5	5	5	5	3,96	3,86	81	85	0,29	0,22	12,4	14,2	5	5
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₄	4	4	4	4	3,19	3,11	116,6	113,3	0,13	0,11	7,3	7,38	2	2
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₂	4	5	4	5	3,39	3,30	115,3	113	0,15	0,13	16,0	16,2	3	4
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₃	5	5	5	5	2,37	2,29	87,3	87,6	0,21	0,27	15,3	14,1	5	5
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	4	4	4	5	2,14	2,07	92	90	0,13	0,18	16,5	17,4	4	5
6	a ₂	b ₂	c ₁	d ₂	4	4	4	4	4,77	4,52	64,3	58,3	0,26	0,33	5,2	7,4	3	4
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₄	5	4	5	4	4,25	4,39	108,3	112,6	0,16	0,17	14,1	18,4	4	4
8	a ₂	b ₄	c ₃	d ₁	5	5	4	5	3,30	3,49	60	63,7	0,44	0,35	11,0	11,2	4	5
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₂	5	5	5	5	3,66	3,45	59,3	58,3	0,14	0,18	10,3	9,4	5	4
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	4	5	4	4	2,45	2,54	82,5	87,6	0,22	0,29	6,5	7,2	3	4
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₃	5	4	5	4	2,56	2,72	47,3	51	0,13	0,18	8,1	8,1	4	4
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₂	5	5	5	5	3,61	3,54	90,6	92,3	0,13	0,19	14,3	15,0	5	5

Продовж. табл. 3.2

13	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	4	4	5	4	2,78	2,93	58,6	64	0,15	0,21	25,3	27,4	5	4
14	a ₄	b ₂	c ₃	d ₃	4	4	4	4	2,99	2,75	46,3	49,3	0,45	0,50	4,1	5,0	4	4
15	a ₄	b ₃	c ₂	d ₁	5	4	5	4	4,12	5,31	83,3	76,6	0,26	0,19	7,1	7,5	4	4
16	a ₄	b ₄	c ₁	d ₄	4	4	4	4	2,94	2,34	48,5	51,2	0,40	0,48	14,5	15,1	4	4

Примітка: * y_1 і y_1' - процес пресування таблеток першої і другої серії дослідів, бали; y_2 і y_2' - зовнішній вигляд поверхні таблеток після виготовлення першої і другої серії дослідів, бали; y_3 і y_3' - однорідність дозування маси таблеток першої і другої серії дослідів, \pm %; y_4 і y_4' - стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії дослідів, Н; y_5 і y_5' - стиранність таблеток першої і другої серії дослідів, %; y_6 і y_6' - розпадання таблеток першої і другої серії дослідів, хв.; y_7 і y_7' - зовнішній вигляд поверхні таблеток після 6-ти місяців зберігання першої і другої серії дослідів, бали.

Таблетки карбамазепіну з тіотриазоліном пресували на лабораторній таблетковій машині з діаметром пуансонів 10 мм. Процес пресування таблеток оцінювали за 5-ти бальною шкалою. Встановлено, що у всіх 16-ти серіях дослідів процес пресування проходив добре. У більшості серій дослідів процес пресування був оцінений на 5 балів. В тих серіях дослідів, де спостерігалось легке прилипання таблеток до пуансонів без погіршення їх поверхні процес пресування був оцінений на 4 бали. Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних (y_1 і y_1') показав, що статично значущими виявились фактори А і В (табл. 3.1). Вплив факторів С і D виявився статистично незначущим. Це означає, що при використанні будь-якої із вивчених ДР цих груп отримаємо близький за значенням результат щодо процесу пресування таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном.

Вплив природи наповнювачів на процес пресування таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном наведений на рис. 3.4.

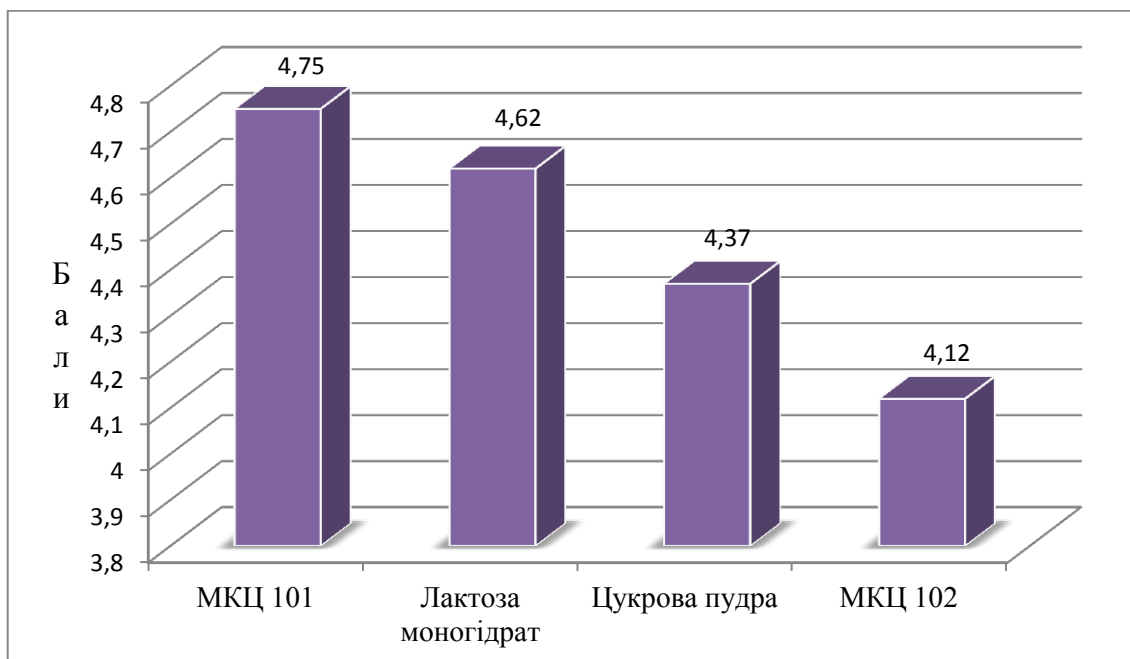


Рис. 3.4 Вплив природи наповнювачів на процес пресування таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном

Як видно з рис. 3.4, найкраще процес пресування таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном проходив при використанні в якості наповнювача МКЦ 101 (середнє

значення 4,75 бали), яка має переваги над лактозою моногідратом (4,62 бали), цукровою пудрою (4,37 бали) та МКЦ 102 (4,12 бали).

Вплив розпушувачів на процес пресування таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном зображено на рис 3.5.

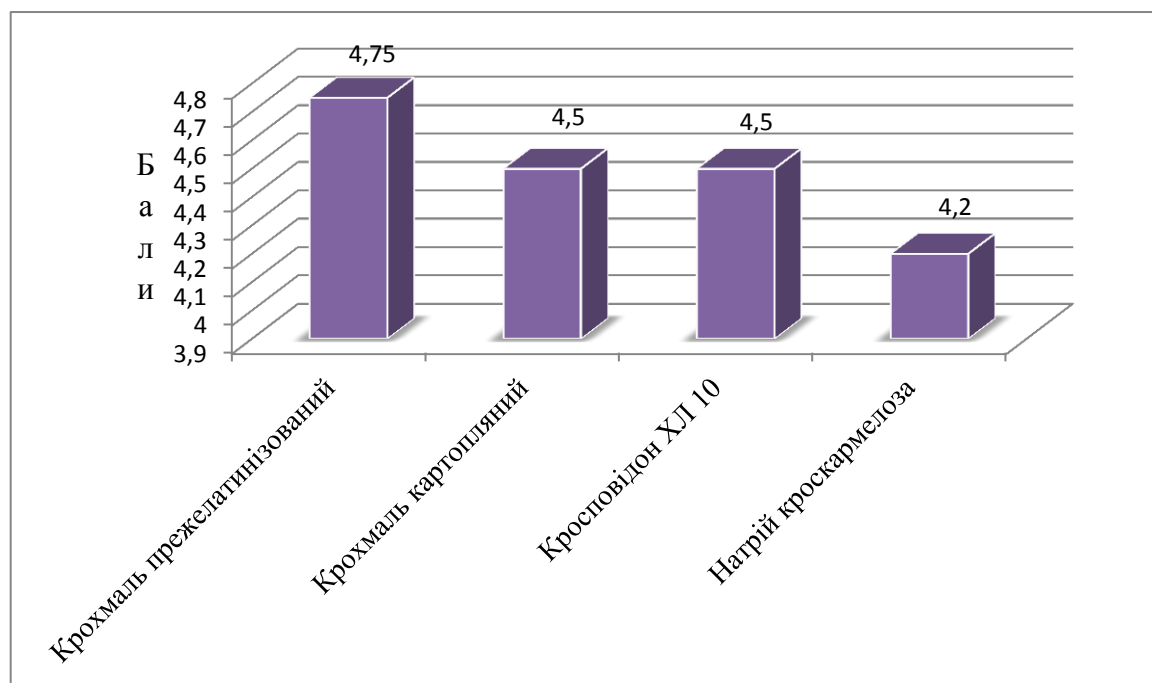


Рис. 3.5 Вплив природи розпушувачів на процес пресування таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном

Найкраще процес пресування таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном проходив при використанні в якості розпушувача крохмалю прежелатинізованого (4,75 балів), якому дещо поступаються крохмаль картопляний та кросповідон XL 10 (по 4,50 балів) і суттєво поступається натрій кроскармелоза (4,2 бали).

Отримані таблетки карбамазепіну з тіотриазоліном оцінювали на якість поверхні (y_2 і y_2') після виготовлення таблеток. При цьому враховували блискучість всієї поверхні таблеток, наявність ознак адгезії до прес-інструменту та білизну (жовтизну) спресованих таблеток. Дисперсійний аналіз експериментальних даних з оцінки поверхні таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном (y_2 і y_2') показав статистичну значущість фактора В – природи розпушувача. Рівні інших трьох факторів практично однаково впливають на зовнішній вигляд таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном.

Вплив природи розпушувачів на якість поверхні спресованих таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном наведено на рис. 3.6.

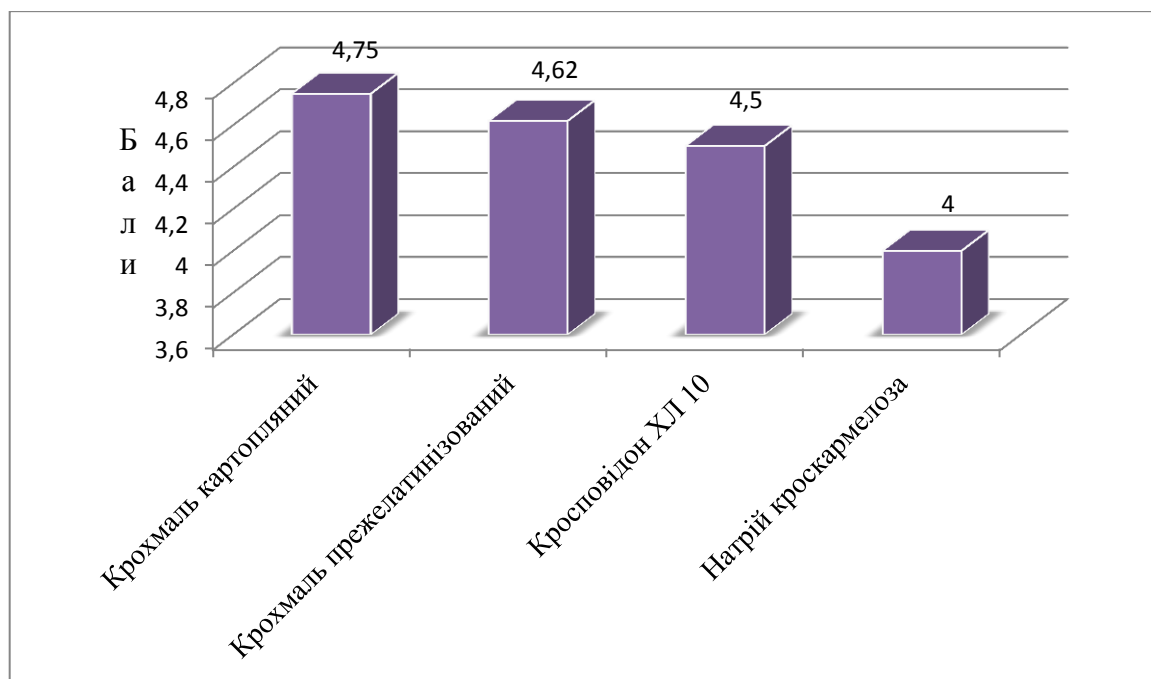


Рис. 3.6 Вплив природи розпушувачів на зовнішній вигляд таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном

Найкраща якість поверхні спресованих таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном спостерігається при використанні крохмалю картопляного (4,75 бали), наступні місця займають крохмаль прежелатинізований (4,62 бали) і кросповідон XL 10 (4,50 бали). При використанні в якості розпушувача натрій кроскармелози якість поверхні таблеток була гіршою (4 бали) і в деяких серіях дослідів спостерігалась жовтизна поверхні.

Зпресовані таблетки карбамазепіну з тіотриазоліном досліджували на однорідність дозування. Дисперсійний аналіз експериментальних даних за вказаним відгуком показав статистичну значущість залишку (взаємодії) та лінійних факторів: $res > D > B > A > C$. Фізичний зміст взаємодії (res) означає, що в залежності від зміни рівнів одного із факторів змінюється поведінка рівнів інших факторів. Наприклад, для рівня a_1 фактора А найкраще поєднання є з рівнем c_2 фактора С, а для рівня a_2 фактора А – рівень c_4 фактора С.

Вплив природи змазуючих речовин на однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном зображено на рис. 3.7.

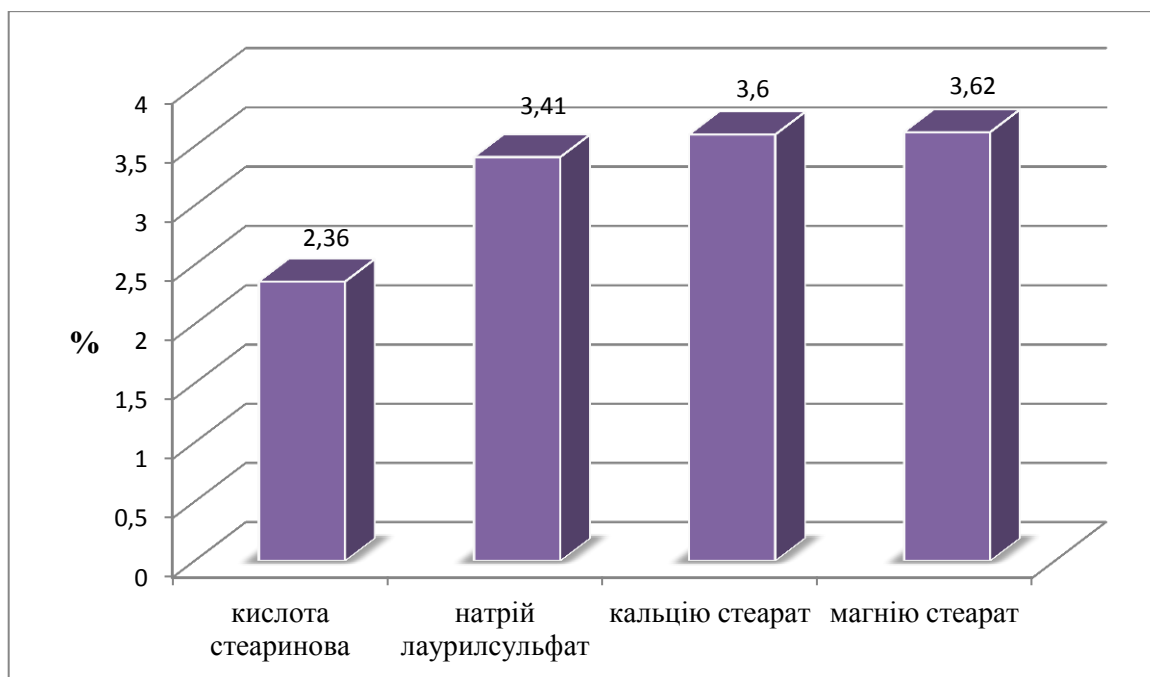


Рис. 3.7 Вплив природи змазуючих речовин на однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном

Як видно з рис. 3.7, вплив змазуючих речовин на однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном можна проілюструвати наступним рядом переваг: кислота стеаринова > натрій лаурилсульфат > кальцію стеарат > магнію стеарат.

Вплив розпушувачів на однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном зображено на рис. 3.8.

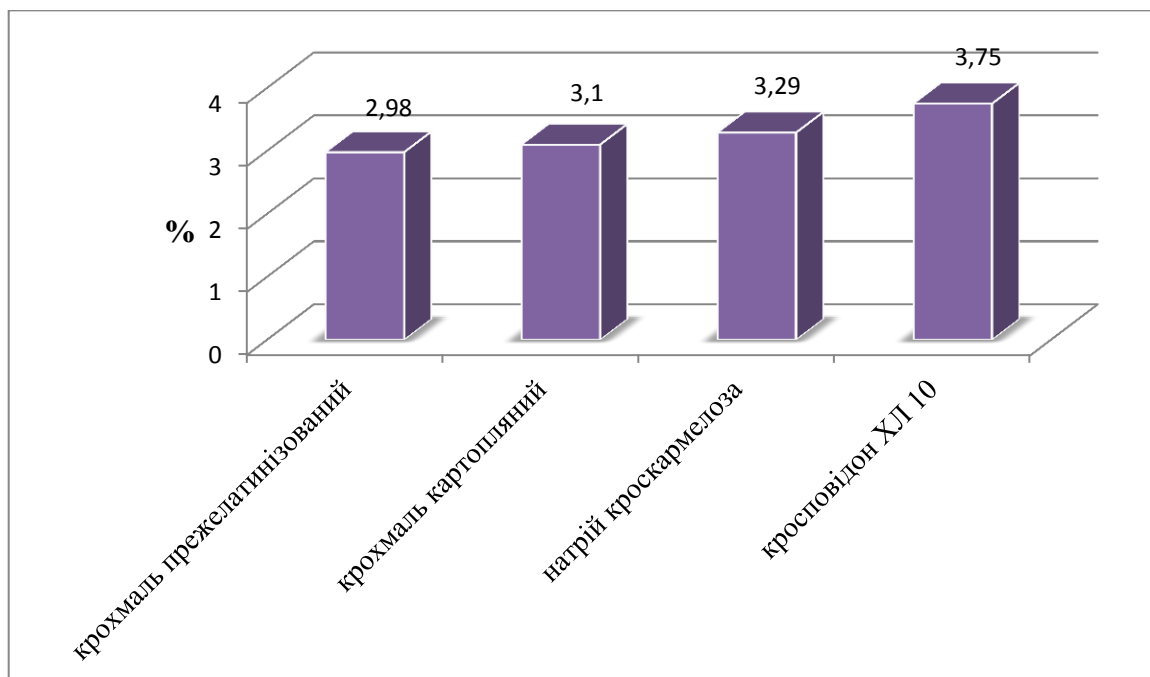


Рис. 3.8 Вплив розпушувачів на однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном

Як видно з рис. 3.8, найкращу однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном отримували при використанні в якості розпушувача крохмалю прежелатинізованого ($\pm 2,98\%$), якому незначно поступається крохмаль картопляний ($\pm 3,1\%$) і суттєво поступаються натрій кроскармелоза, ($\pm 3,29\%$) та кросповідон ХЛ 10 ($\pm 3,75\%$).

Вплив наповнювачів на однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном зображено на рис. 3.9.

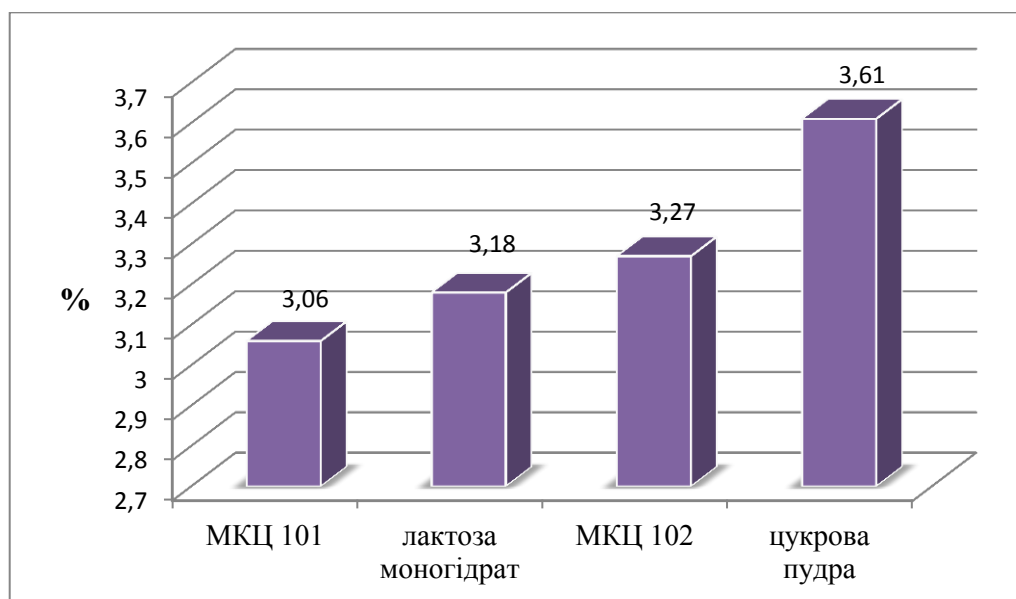


Рис. 3.9 Вплив наповнювачів на однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном

З рис. 3.9 видно, що при використанні в якості наповнювача МКЦ 101 однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном найкраща ($\pm 3,06$ %), наступні місця в ряду переваг займають лактоза моногідрат ($\pm 3,18$ %), МКЦ 102 ($\pm 3,27$ %) та цукрова пудра ($\pm 3,61$ %).

Вплив зв'язуючих розчинів на однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном зображено на рис. 3.10.

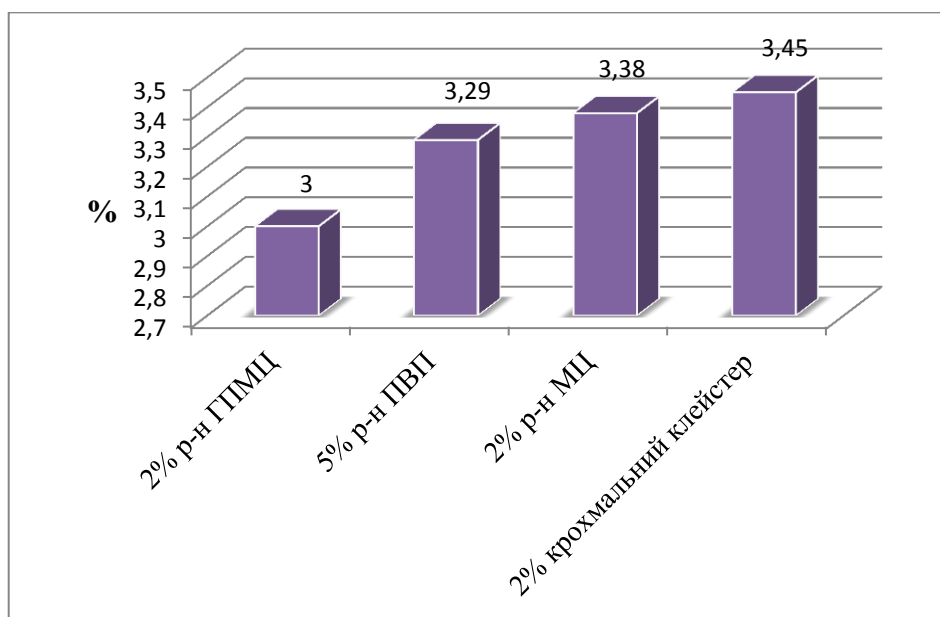


Рис. 3.10 Вплив зв'язуючих розчинів на однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном

Ефективність дії природи зв'язуючих розчинів на однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном ілюструє наступний ранжирований ряд переваг: 2% розчин ГПМЦ ($\pm 3,0\%$) > 5% розчин ПВП ($\pm 3,29\%$) > 2% розчин МЦ ($\pm 3,38\%$) > 2% крохмальний клейстер ($\pm 3,45\%$).

При дослідженні таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном на стійкість до роздавлювання на підставі дисперсійного аналізу експериментальних даних встановлено, що вивчені якісні фактори можна розмістити в наступній послідовності: A > C > D > B > res.

Вплив природи наповнювачів на стійкість таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном до роздавлювання зображено на рис. 3.11.

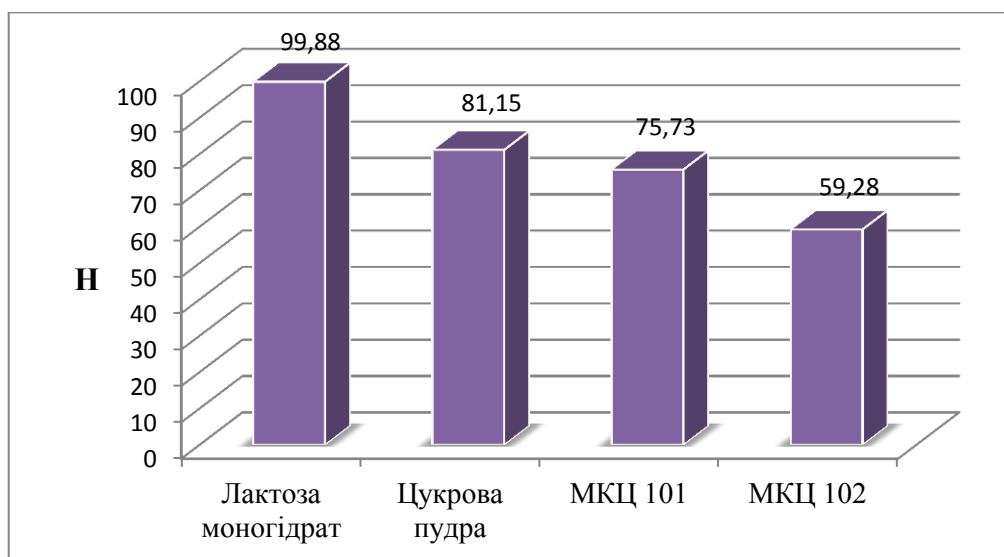


Рис. 3.11 Вплив природи наповнювачів на стійкість таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном до роздавлення

З рис. 3.11 видно, що найбільш стійкі до роздавлення таблетки карбамазепіну з тіотриазоліном були отримані при використанні в якості наповнювача лактозу моногідрат (99,88 Н), яка має перевагу над цукровою пудрою (81,15 Н), МКЦ 101 (75,73 Н) і МКЦ 102 (59,28).

Вплив природи зв'язуючого розчину на стійкість таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном до роздавлення зображено на рис. 3.12.

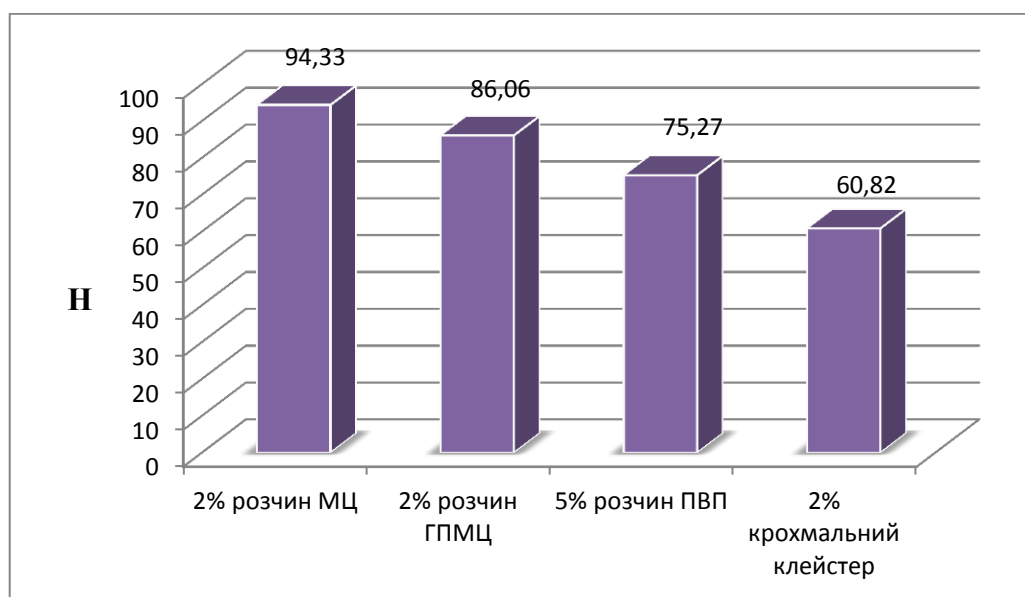


Рис. 3.12 Вплив природи зв'язуючого розчину на стійкість таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном до роздавлення

2% розчин МЦ 15 дозволяє отримати таблетки карбамазепіну з тіотриазоліном з найбільшою стійкістю до роздавлювання (94,33 Н) і має переваги над 2% розчином ГПМЦ (86,06 Н), 5% розчином ПВП (75,27 Н) та 2% крохмальним клейстером (60,82 Н).

Вплив змазуючих речовин на стійкість таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном до роздавлювання зображено на рис. 3.13.

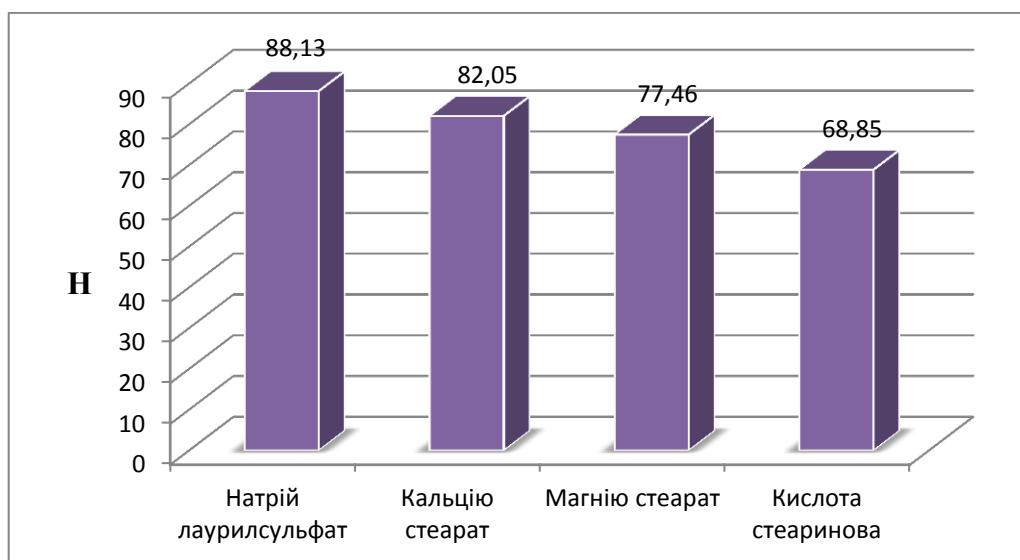


Рис. 3.13 Вплив змазуючих речовин на стійкість таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном до роздавлювання

З рис. 3.13 видно, що найбільш стійкі до роздавлювання таблетки карбамазепіну з тіотриазоліном отримували при використанні в якості змазуючої речовини натрію лаурилсульфату (88,13 Н), який має переваги над кальцію стеаратом (82,05 Н), магнію стеаратом (77,46 Н) і кислотою стеариною (68,85 Н).

Вплив розпушувачів на стійкість таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном до роздавлювання зображено на рис. 3.14.

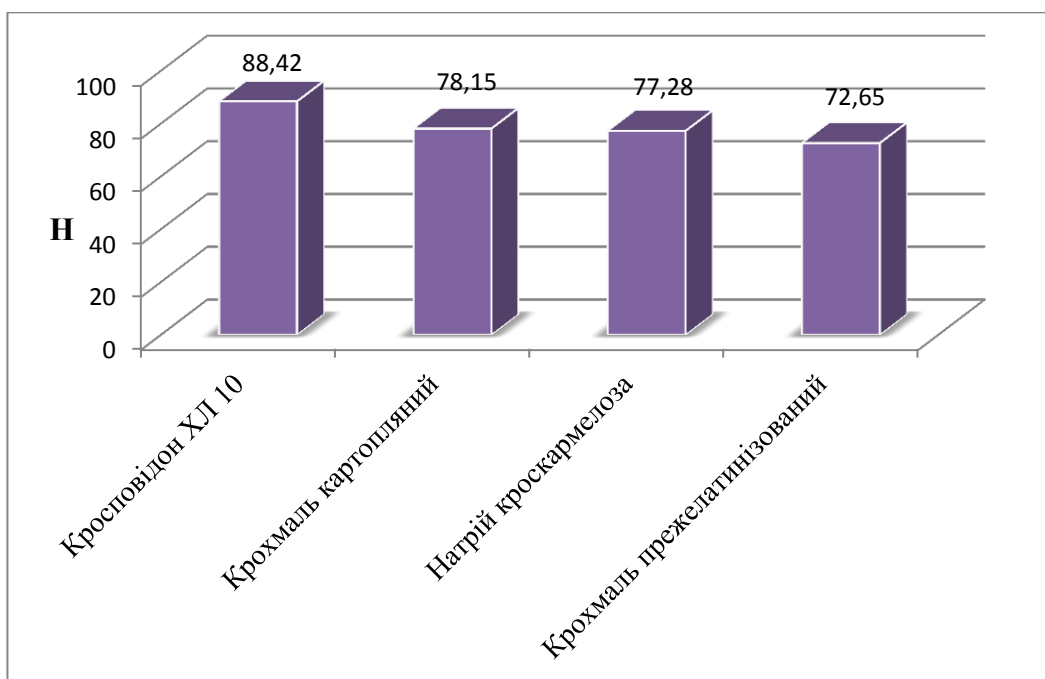


Рис. 3.14 Вплив розпушувачів на стійкість таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном до роздавлювання

Найбільш стійкими до роздавлювання таблетки карбамазепіну з тіотриазоліном отримували при використанні кросповідону ХЛ 10 (88,42 Н), який має перевагу над крохмалем картопляним (78,15 Н), натрію кроскармелозою (77,28 Н) і крохмалем прежелатинізованим (72,65 Н).

Первинні результати та значення середніх величин показали, що вдалося отримати таблетки карбамазепіну з тіотриазоліном з достатньою стійкістю до роздавлювання.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що вплив вивчених факторів на стіраність таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном можливо зобразити наступним рядом переваг: $B > A > C > D$.

Вплив розпушувачів на стіраність таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном зображено на рис. 3.15.

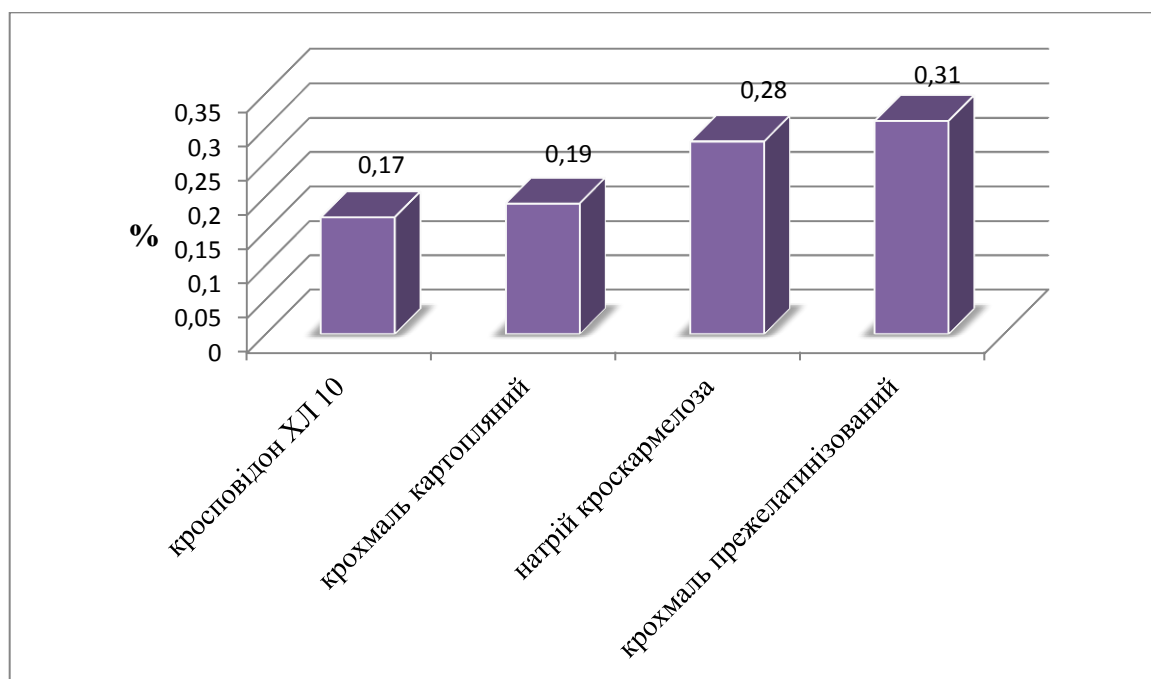


Рис. 3.15 Вплив розпушувачів на стираність таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном

Найменша стираність таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном спостерігається при використанні в якості розпушувачів кросповідону ХЛ 10 (0,17 %) і крохмалю картопляного (0,19 %). Вказані ДР мають перевагу над натрій кроскармелозою (0,28 %) і крохмалем преджелатанізованим (0,31 %).

Вплив наповнювачів на стираність таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном зображено на рис. 3.16.

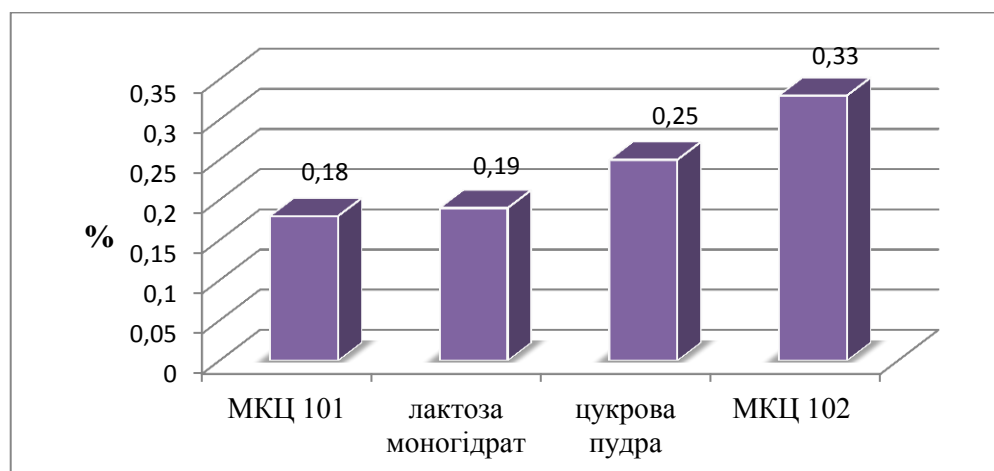


Рис. 3.16 Вплив наповнювачів на стираність таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном

Найменша стираність таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном була отримана при використанні МКЦ (0,18 %) та лактози моногідрату (0,19 %). При використанні цукрової пудри (0,25 %) та МКЦ 102 (0,33 %) стираність таблеток була більшою.

Вплив зв'язуючих розчинів на стираність таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном зображено на рис. 3.17.

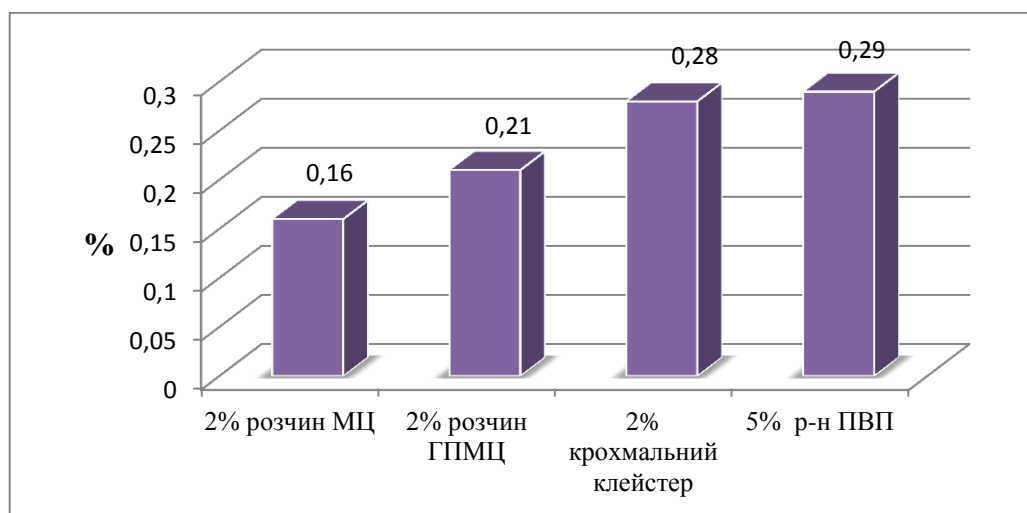


Рис. 3.17 Вплив зв'язуючих розчинів на стираність таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном

Вплив змазуючих речовин на стираність таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном зображено на рис. 3.18.

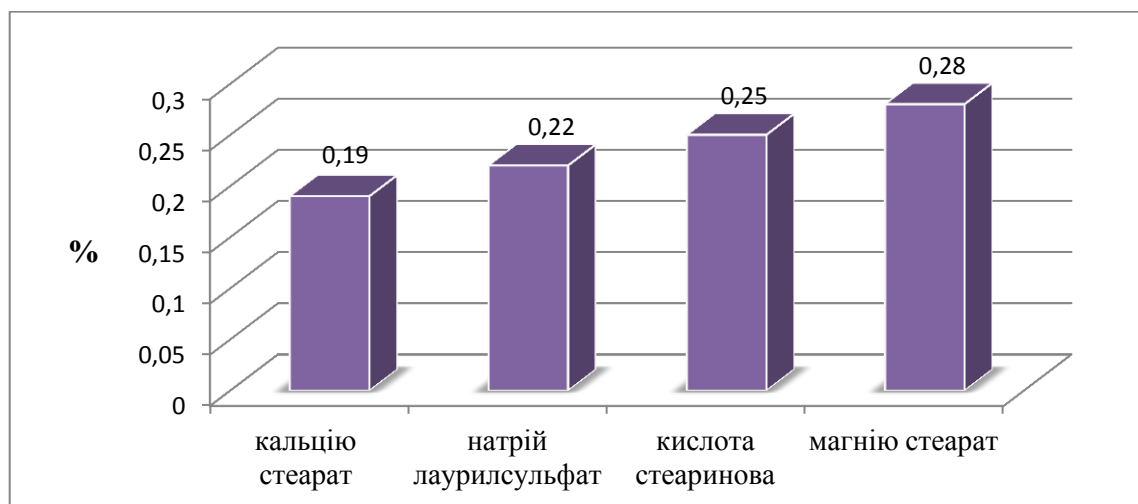


Рис. 3.18 Вплив змазуючих речовин на стираність таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном

З рис. 3.18 видно, що найменша стираність таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном спостерігається при використанні кальцію стеарату (0,19 %), наступні місця займають натрій лаурилсульфат (0,22 %), кислота стеаринова (0,25 %) та магнію стеарат (0,28 %). Зазначимо, що отримані таблетки карбамазепіну з тіотриазоліном у всіх серіях дослідів були стійкими до стирання і первинні результати не перевершували 0,50 %.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що вплив вивчених факторів на час розпадання таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном можливо зобразити наступним рядом переваг: $B > D > C > res$ при статистичній незначущості фактора А.

Вплив розпушувачів на розпадання таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном зображено на рис. 3.19.

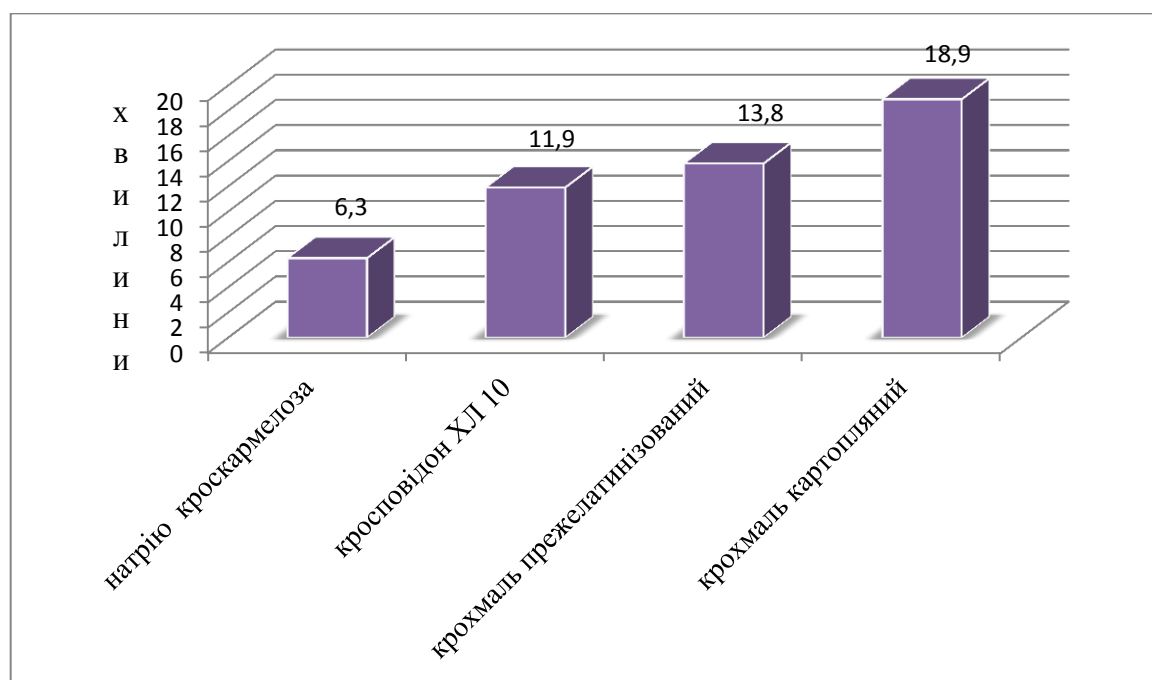


Рис. 3.19 Вплив розпушувачів на розпадання таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном

Порівняння середніх значень рівнів фактора В показало, що найшвидше розпадалися таблетки карбамазепіну з тіотриазоліном при використанні в якості розпушувача натрій кроскармелози (6,3 хв). Вказаний розпушувач має суттєву

перевагу над кросповідоном ХЛ 10 (11,9 хв), крохмалем прежелатинізованим (13,8 хв) та крохмалем кортопляним (18,9 хв). Зауважимо, що тільки при використанні в якості розпушувача крохмалю картопляного середнє значення часу розпадання таблеток перевершувало вимоги ДФУ (більше 15 хв).

Вплив змазуючих речовин на розпадання таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном зображено на рис. 3.20.

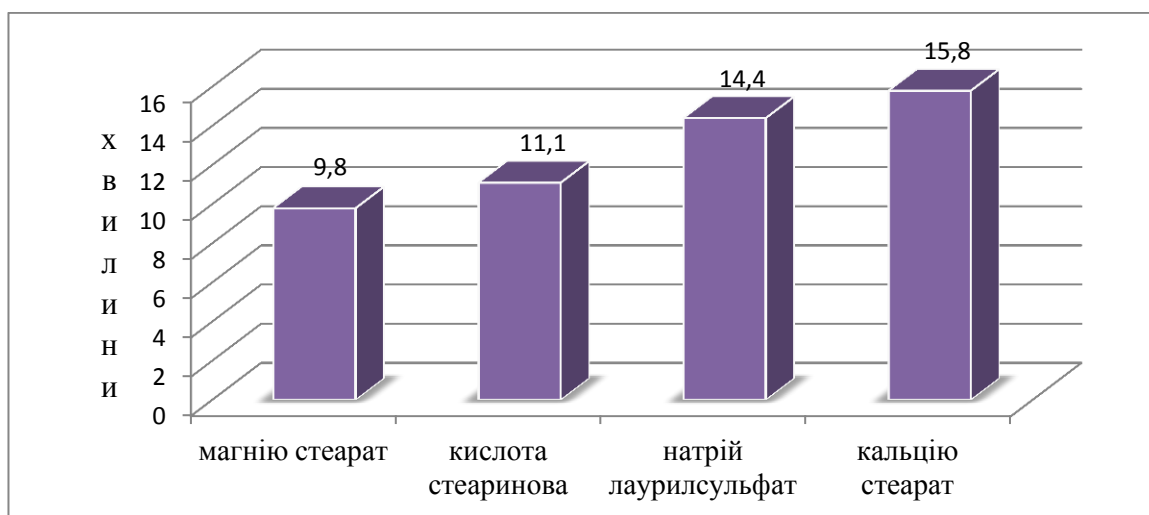


Рис. 3.20 Вплив змазуючих речовин на розпадання таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном

Вплив зв'язуючих розчинів на розпадання таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном зображено на рис. 3.21.

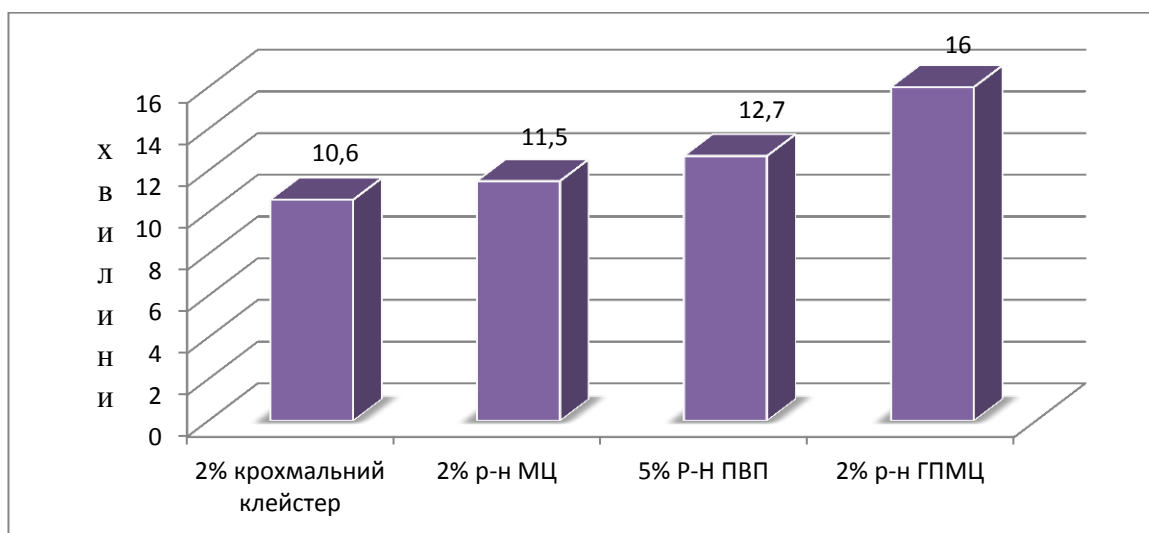


Рис. 3.21 Вплив зв'язуючих розчинів на розпадання таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном

Таблетки карбамазепіну з тіотриазоліном оцінювали на зміну зовнішнього вигляду після 6-ти місяців зберігання. Встановлено, що на цей показник впливають наступні фактори: $A > res > D$ при статистичній незначущості факторів A і C . На відміну від результату оцінки поверхні таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном після виготовлення таблеток, коли статистично значущий виявився тільки фактор B (природа розпушувачів).

Вплив розпушувачів на зовнішній вигляд таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном зображено на рис. 3.22.

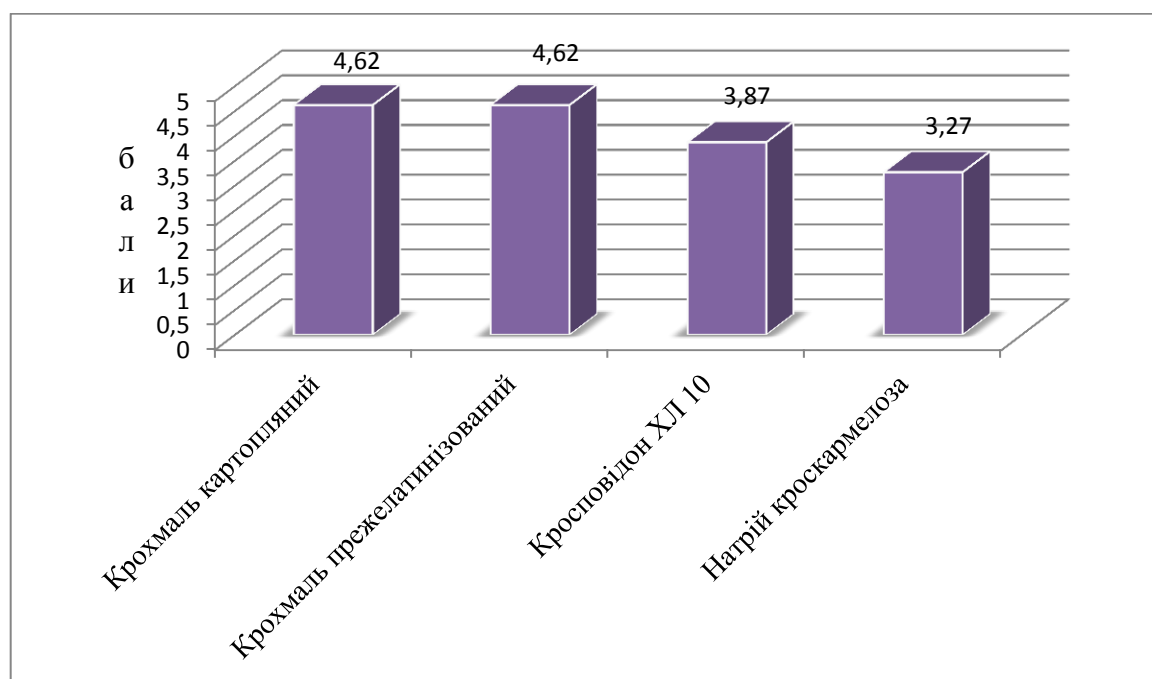


Рис. 3.22 Вплив природи розпушувачів на зовнішній вигляд таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном після 6-ти місяців зберігання

Як видно з рис. 3.22, ефективність розпушувачів за впливом на якість поверхні таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном можливо зобразити наступним рядом переваг: крохмаль картопляний (4,62 бали) > крохмаль прежелатинізований (4,62 бали) > кросповідон ХЛ 10 (3,87 бали) > натрій кроскармелоза (3,27 бали). Зауважимо, що при використанні крохмалю картопляного і крохмалю преджелатанізованого зовнішній вигляд таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном майже не змінився, тоді як при використанні кросповідону ХЛ 10 і натрій

кроскармелози якість поверхні таблеток після 6-ти місячного зберігання зменшилась на 0,63 і 0,73 бали відповідно.

Вплив природи змазуючих речовин на зовнішній вигляд таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном після 6-ти місяців зберігання зображено на рис. 3.23.

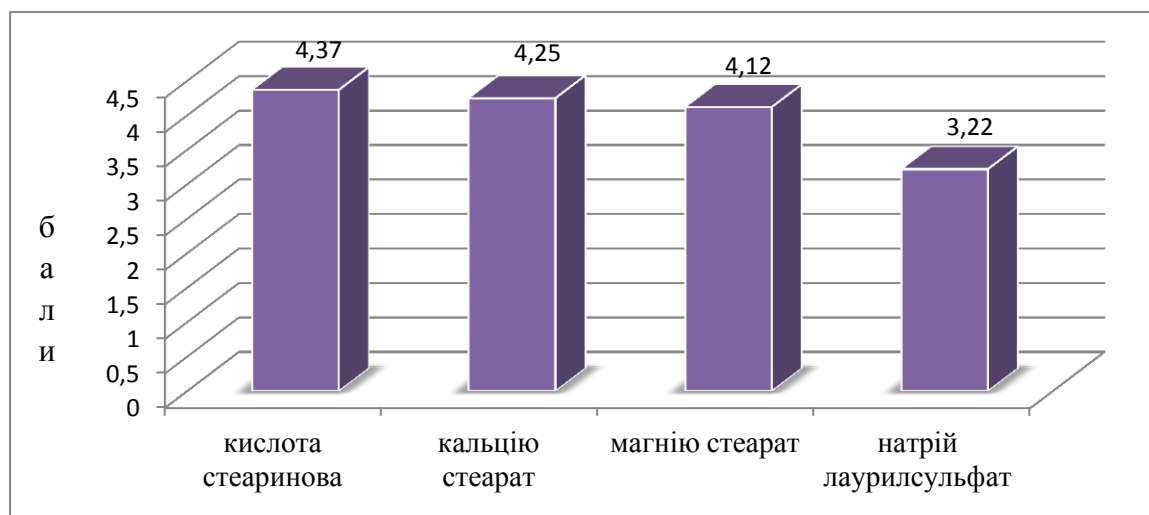


Рис. 3.23 Вплив змазуючих речовин на зовнішній вигляд таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном після 6-ти місяців зберігання

Найкращу якість поверхні таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном після 6-ти місяців зберігання забезпечує кислота стеаринова (4,37 бали), яка дещо поступається кальцію стеарату (4,25 бали), магнію стеарату (4,12 бали) і суттєво поступається натрій лаурилсульфату (3,22 бали).

Проведені дослідження дозволили вивчити вплив основних груп ДР, які найчастіше використовуються при створенні таблеток методом вологої грануляції. За дослідженими фармако-технологічними показниками отримані позитивні результати щодо більшості із вивчених ДР. При виборі кращих ДР для створення оптимального складу таблеток «Карбатрил» приймали до уваги усі досліджені відгуки [80, 82].

Серед вивчених наповнювачів найкращім раціонально вважати МКЦ 101, за допомогою якого забезпечується найкращий процес пресування (y_1), однорідність маси таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном (y_3) та стійкість до стирання (y_5).

Заслуговує уваги також лактоза моногідрат за допомогою якої забезпечується найбільша стійкість таблеток до роздавлювання (y_4).

Серед вивчених розпушувачів слід виключити кросповідон ХЛ 10 та натрій кроскармелозу. За допомогою вказаних ДР отримували таблетки карбамазепіну з тіотриазололіном з найменшим часом розпадання, однак зміна кольору поверхні таблеток (від білого до ледь жовтуватого), а також зменшення кількості діючих речовин в процесі зберігання таблеток спонукало нас вилучити вказані допоміжні речовини. Заслуговує уваги вивчення кількості крохмалю прежелатинізованого та крохмалю картопляного в складі таблеток карбамазепіну з тіотриазололіном.

Серед зв'язуючих розчинів немає вираженого «лідера» за всіма фармако-технологічними показниками таблеток карбамазепіну з тіотриазололіном. Встановлено, що найбільш однорідна та гомогенна таблеткова маса виходила при використанні розчину ПВП. Заслуговує також уваги МЦ. Серед змазуючих речовин відібраний кальція стеарат.

Спираючись на проведені дослідження був запропонований наступний склад таблеток який наведений в табл. 3.3.

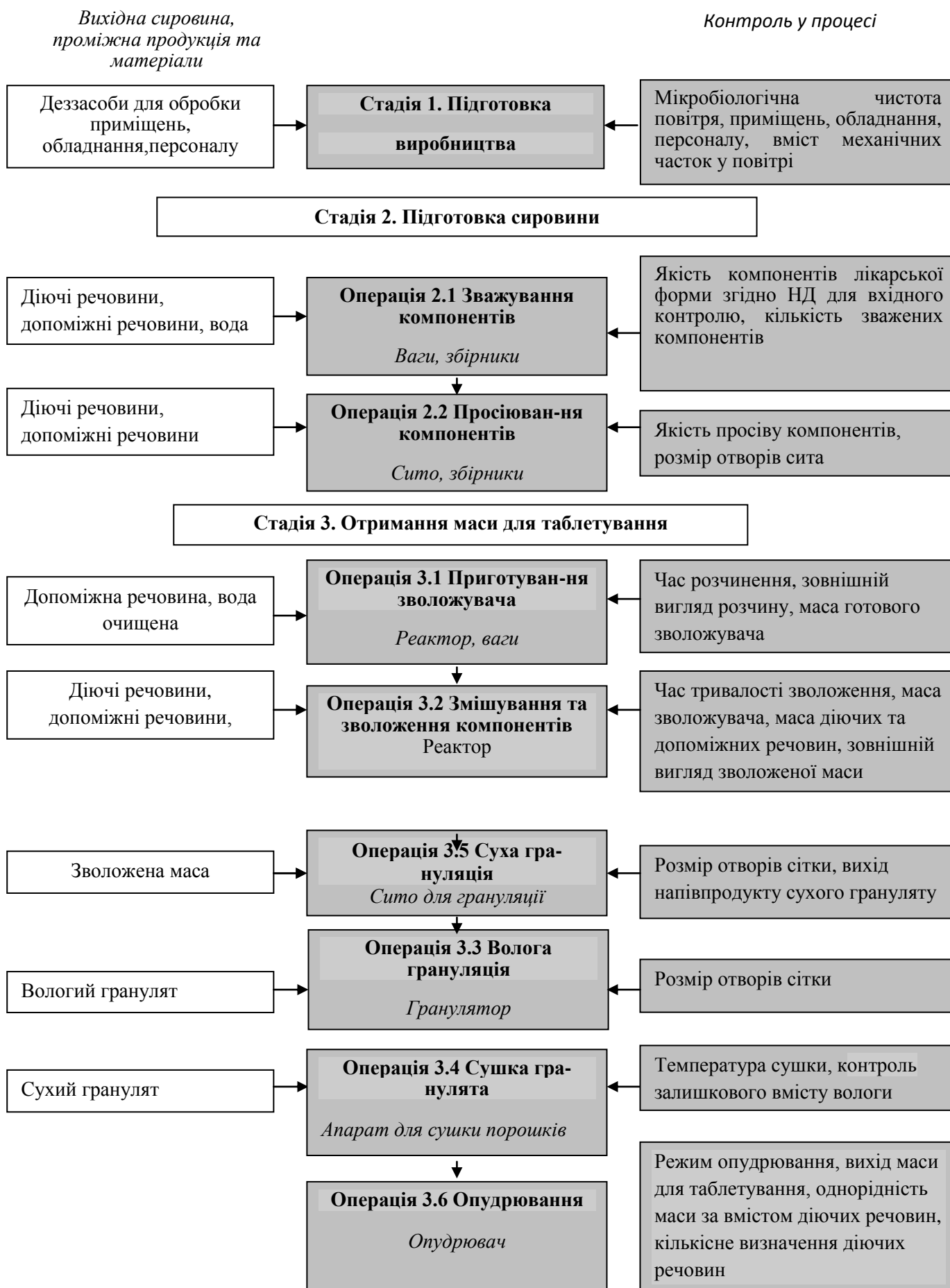
Таблиця 3.3

Склад таблеток «Карбатрил»

Діюча речовина	Грамований вміст речовини в одній таблетці	Відсотковий вміст речовини в одній таблетці
Карбамазепін	0,1500	42,25%
Тіотриазолін	0,1000	28,17%
МКЦ 101	0,0630	17,75%
ПВП 5%	Qs	-
Крохмаль картопляний	0,0350	9,86%
Кальцію стеарат	0,00355	1,0%

В ході досліджень була розроблена технологічна схема отримання таблеток методом вологої грануляції (рис. 3.24) , яку апробовано на базі АТ «Лекхім - Харків» (Акт апробації наведено у додатку Д).

Розроблена технологічна схема виробництва таблеток «Карбатрил»



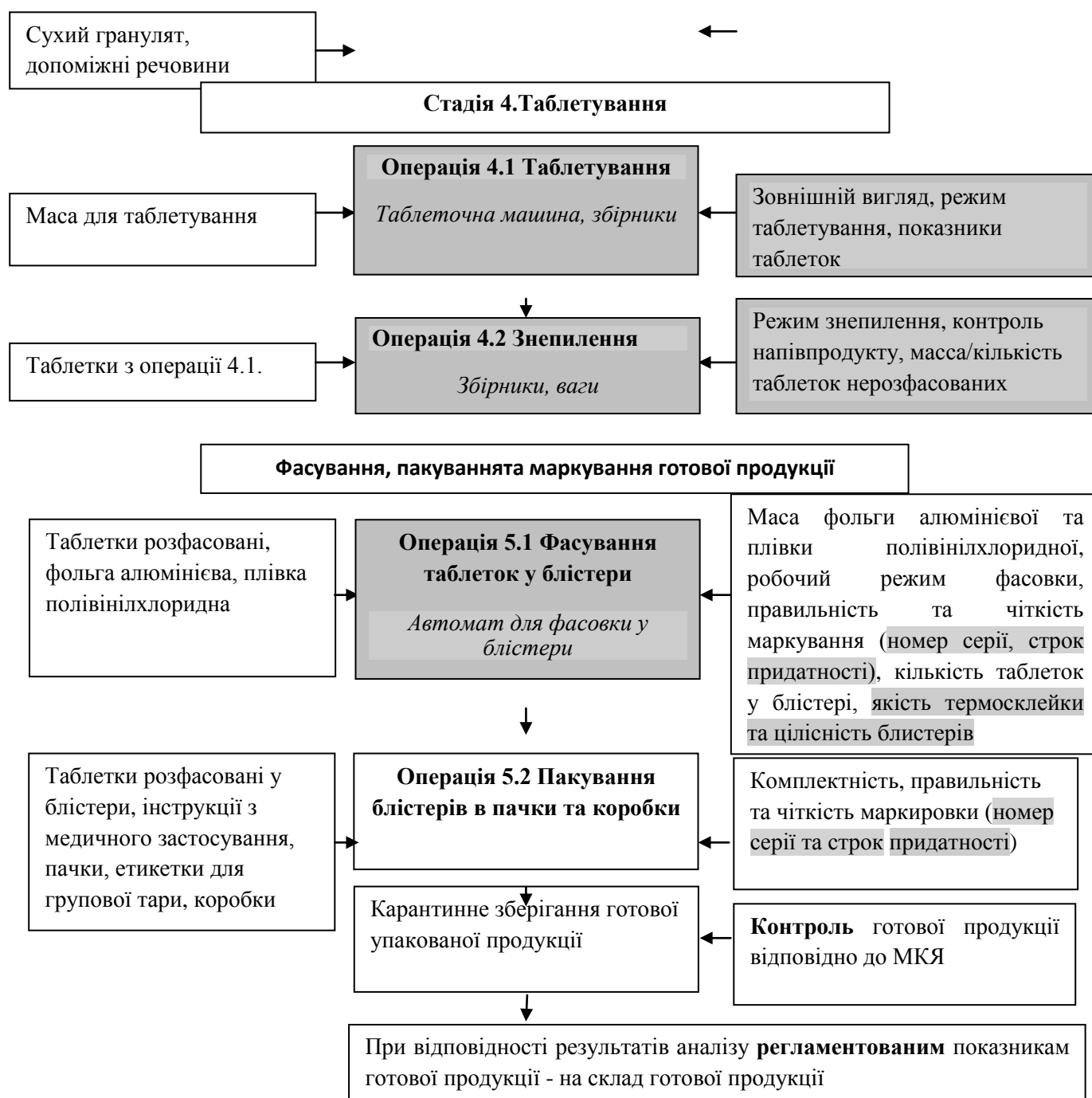


Рис. 3.24 Технологічна схема виробництва таблеток «Карбатрил» методом вологої грануляції (сірим кольором відмічені критичні стадії і критичні точки контролю в процесі виробництва)

Результати дослідження впроваджені в науково-педагогічну діяльність кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (Додаток Е) та кафедри управління та

економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (Додаток Ж).

Висновки до розділу 3

1. В ході проведених фармакологічних досліджень (п'ятнадцять співвідношень) встановлено, що оптимальним є співвідношення діючих речовин: карбамазепіну і тіотриазоліну 3:2 (1,5:1).

2. Проведено аналіз квантово-хімічних досліджень в результаті було виявлено, що між діючими речовинами не виникають стійкі хімічні зв'язки, а тільки водневі. Все вище сказане дає можливість поєднання карбамазепіну та тіотриазоліну в одній лікарській формі у вигляді таблеток.

3. Проведені морфометричні дослідження субстанцій карбамазепіну і тіотриазоліну, що дозволили запропонувати в якості отримання таблеток метод вологої грануляції.

4. Для створення нового комбінованого таблеткованого лікарського засобу, що містить карбамазепін та тіотриазолін методом вологої грануляції досліджено 16 допоміжних речовин (наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі, змазуючі). Відібрано оптимальні ДР, які забезпечують всі фармако-технологічні вимоги, які висуваються до таблеткованої лікарської форми згідно вимог ДФУ.

5. Результати дослідження впровадженні в науково-педагогічну діяльність кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика та на кафедрі управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

6. Розроблено технологічну схему виробництва таблеток «Карбатрил», яку апробовано на базі АТ «Лекхім – Харків» (акт апробації та впровадження у виробництво від 04.10.2017р.).

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

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

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

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА МЕТОДИК СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТАБЛЕТОК «КАРБАТРИЛ»

4.1 Розробка методик стандартизації карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші

Все частіш для визначення органічних діючих речовин, як в моно так і в комбінованих лікарських формах використовується метод ВЕРХ [1, 2, 139, 159, 160, 197]. Цей метод у відповідних умовах дозволяє одночасно ідентифікувати та кількісно визначити діючі речовини в лікарських засобах, тому для визначення діючих речовин у новому фіксованому, комбінованому лікарському засобі «Карбатрил» був запропонований саме цей метод [34]. По-перше свою увагу звернули на вже існуючу методику стандартизації тіотриазоліну методом ВЕРХ [36, 142, 152, 179]. Були проведені дослідження на оберненій фазі (С18) в умовах ізократичного елюювання з використанням елюентів, що представляють собою водно-метанольні суміші. При ізократичному елююванні не вдалося вдало підібрати умови одночасного визначення цих речовин, в яких об'єм утримання тіотриазоліну істотно відрізнявся би від мертвого об'єму колонки. Для вирішення цього питання було використане градієнтне елюювання при необхідних для нього умовах.

4.1.1 Підбір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну у модельної суміші методом ВЕРХ

Для розробки оптимального методу стандартизації нового комбінованого лікарського засобу була виготовлена модельна суміш до складу якої входять карбамазепін і тіотриазолін в співвідношенні 1,5:1 (виробники використаних діючих речовин представлені у розділі 2).

Для проведення аналізу одним з найсучасніших методів, яким є ВЕРХ, було необхідно здійснити спробу підбору елюенту: в першому випадку це метанол та

фосфатний буфер, а у другому метанол та 0,01 М р-н тетрабутиламоній гідросульфату (ТВАНС).

Дослідження проводили з використанням модульної системи для ВЕРХ BISCHOFF (BISCHOFF Analystechnik GmbH, Німеччина) зі спектрофотометричним детектором Lambda 1010 на зверненій фазі.

Колонки:

- Prontosil Eurobond C18 (250 x 4.6 mm, діаметр часток 5 мкм);
- Hypersyl ODS (C-18) u5 (250 x 4.6 mm, діаметр часток 5 мкм).
- Рухомі фази:
 - 50% метанолу – 50% фосфатний буфер (рН 3);
 - 50% метанолу – 50% 0,01М р-ну ТВАНС;
 - 45 % метанолу – 55 % 0,01М р-ну ТВАНС;
 - 40% метанолу – 60% 0,01М р-ну ТВАНС.
- Швидкість рухомої фази 1 мл/хв.;
- Аналітична довжина хвилі детектора 230 нм;
- Температура колонки +25°C;
- Об'єм введеної проби: 20 мкл.

В ході дослідження встановлено, що одночасне визначення вмісту діючих речовин у модельній суміші карбамазепіну і тіотриазоліну ускладнюється:

1. відмінністю в розчинності цих речовин: карбамазепін, на відміну від тіотриазоліну не розчиняється у воді та у свою чергу легко розчиняється в спиртах;
2. значною різницею у хроматографічній рухливості аналітів – сильно полярного тіотриазоліну і мало полярного карбамазепіну.

Виходячи з вище зазначеного було зроблено припущення, що елюент для спільного визначення тіотриазоліну та карбамазепіну повинен містити більшу кількість метанолу (близько 50%) порівняно з елюентом для визначення тіотриазоліну (фосфатний буфер та метанол у співвідношенні 90:10), але відомо, що у таких елюентах значно зменшується час утримання тіотриазоліну, що також ускладнює підбір умов визначення діючих речовин у модельній суміші.

Приготування розчинів

Робочий розчин А: 0,015 г (точна наважка) карбамазепіну і 0,010 г (точна наважка) тіотриазоліну (або 0,025 г модельної суміші) вносять у мірну колбу на 25 мл, розчиняють у невеликій кількості метанолу та доводять метанолом до мітки.

Досліджуваний розчин В: 1 мл робочого розчину А переносять у мірну колбу на 10 мл та доводять елюентом (в кожному окремому випадку різноманітні) до мітки і перемішують.

Розчин використовують свіжоприготований.

20 мкл випробуваного розчину В хроматографують на рідинному хроматографі з УФ детектором, отримуючи не менше п'яти хроматограм.

При аналізі модельної суміші карабамазепіну та тіотриазоліну з використанням у якості елюенту 50% суміші метанолу і фосфатного буферу, що містить 0,68 г/л дигідрофосфату калію і фосфорну кислоту (рН 3). Колонка Prontosil Eurobond C-18. Об'єм утримання тіотриазоліну в цих умовах близько 2,6 мл, карбамазепіну - близько 12,8 мл. Коефіцієнт розділення піків дорівнює 11, симетрія піків задовільна, але пік карбамазепіну уширений. Ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком карбамазепіну близько 3000 теоретичних тарілок. Зразок хроматографії модельної суміші наведений у табл. 4.1 п.1

В подальших дослідженнях поступово збільшували вміст метанолу з 50 до 80 % - для зменшення об'єму утримання карбамазепіну, але при цьому було встановлено, що тіотриазолін в цих умовах має малий об'єм утримання (близький до мертвого об'єму колонки), тому використовувати більшу кількість метанолу не є доцільним та для аналізу не підходить.

Для збільшення об'єму утримання тіотриазоліну застосували іон-парне елюювання. Однак елюент, що містить 50% метанолу і 50% 0,01 М розчину тетрабутиламоній гідросульфату (ТВАHS) (колонка Hypersyl ODS (C-18) u5) тільки незначно збільшує об'єм утримання тіотриазоліну (табл. 4.1 п 2) до ~ 2,9 мл (поблизу мертвого об'єму колонки). Об'єм утримання карбамазепіну в цих умовах - близько 7,5 мл. Коефіцієнт розділення піків дорівнює 6, піки затягнуті. Ефективність

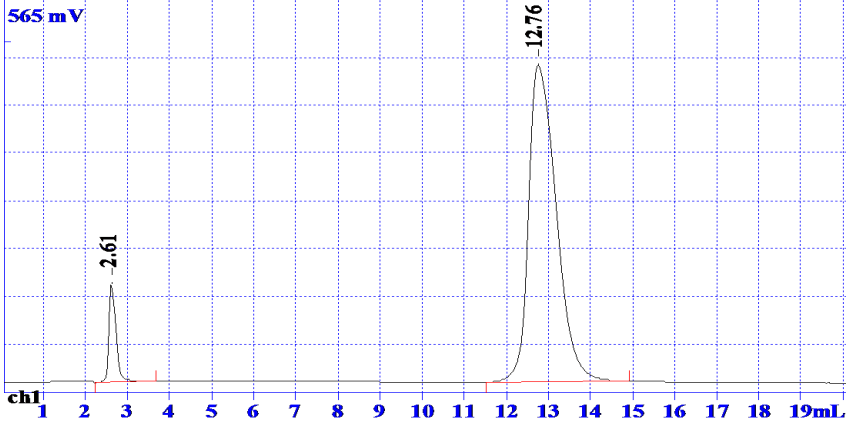
хроматографічної колонки, розрахована за піком карбамазепіну близько 4000 теоретичних тарілок.

Ослаблення елюенту шляхом зменшення вмісту у ньому метанолу до 45 і 40% не відбилося на об'ємі утримання тіотриазоліну, але значно збільшило об'єм утримання карбамазепіну (до ~ 12 мл і ~ 18 мл відповідно), та погіршило форму піку, що є не доцільним для проведення фармацевтичного аналізу. В першому випадку при застосуванні 45% метанолу коефіцієнт розділення піків дорівнював 10, при цьому піки затягнуті, ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком карбамазепіну близько 3000 теоретичних тарілок (табл. 4.1 п 3). В другому випадку при застосуванні 40% метанолу коефіцієнт розділення піків дорівнював 16, при цьому піки затягнуті, ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком карбамазепіну близько 3000 теоретичних тарілок (табл. 4.1 п 4).

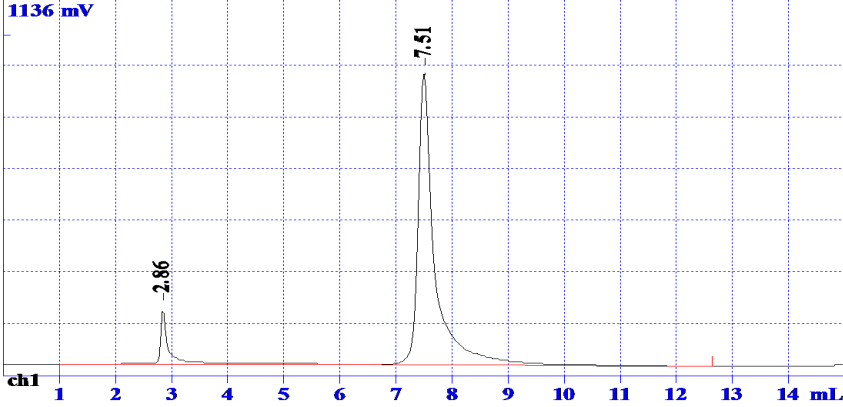
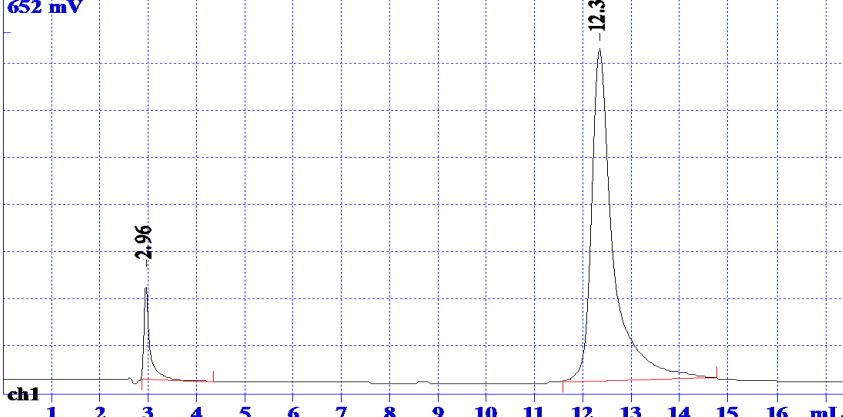
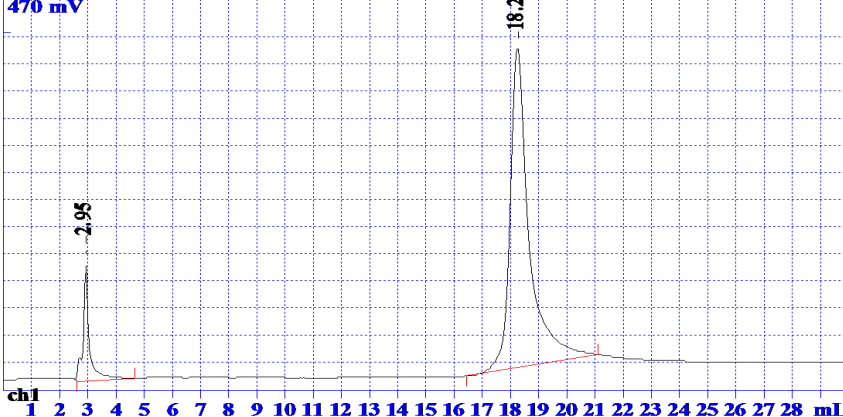
Виходячи з вищезазначеного ми вважаємо, що подальше вдосконалення методики одночасного визначення тіотриазоліну та карбамазепіну в модельній суміші можливо при використанні градієнтного елюювання.

Таблиця 4.1

ВЕРХ модельної суміші карбамазепіну з тіотриазоліном

Елюент, колонка, час виходу	Хроматограма
1	2
Елюент 50% метанолу – 50% фосфатний буфер (рН 3), колонка Prontosil Eurobond C-18, об'єм утримання: тіотриазоліну 2,6 мл, карбамазепіну 12,8 мл.	 <p>The chromatogram displays two distinct peaks. The first peak is labeled with a retention time of 2.61 minutes and the second, larger peak is labeled with 12.76 minutes. The x-axis represents time in minutes, ranging from 1 to 19. The y-axis represents signal intensity in millivolts (mV), with a scale of 565 mV indicated. The baseline is relatively flat, showing good resolution between the two peaks.</p>

Продовж. табл. 4.1

1	2
<p>Елюент 50% метанолу – 50% 0,01М р-ну ТВАНС, колонка Hypersyl ODS (C-18) u5, об'єм утримання: тіотриазоліну 2,9 мл, карбамазепіну 7,5 мл.</p>	 <p>Chromatogram showing two peaks at retention times 2.86 and 7.51 minutes. The y-axis is labeled 1136 mV and the x-axis is mL (1 to 14).</p>
<p>Елюент 45 % метанолу – 55 % 0,01М р-ну ТВАНС, колонка Hypersyl ODS (C-18), об'єм утримання: тіотриазоліну 2,96 мл, карбамазепіну 12,34 мл.</p>	 <p>Chromatogram showing two peaks at retention times 2.96 and 12.34 minutes. The y-axis is labeled 652 mV and the x-axis is mL (1 to 16).</p>
<p>Елюент 40% метанолу – 60% 0,01М р-ну ТВАНС, колонка Hypersyl ODS (C-18), об'єм утримання: тіотриазоліну 2,9 мл, карбамазепіну 18,3 мл.</p>	 <p>Chromatogram showing two peaks at retention times 2.95 and 18.27 minutes. The y-axis is labeled 470 mV and the x-axis is mL (1 to 28).</p>

В ході дослідження було здійснено підбір фаз для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну методом ВЕРХ. Для цього були використані різноманітні обернені фази та елюенти, вивчено можливість хроматографічного визначення діючих речовин в модельній суміші. При цьому 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 фармацевтичного аналізу [84, 125, 180].

Результати дослідження впроваджені в науково-педагогічну діяльність кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (Додаток К).

4.1.2 Вибір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ (градієнтне елюювання)

Для розробки оптимальних методик стандартизації модельної суміші на основі карбамазепіну з тіотриазоліном було використане градієнт іон – парне елюювання. Для цього в лабораторних умовах на кафедрі фармацевтичної хімії ЗДМУ була виготовлена модельна суміш карбамазепіну та тіотриазоліну в оптимальному співвідношенні 1,5:1. В подальшому дослідженні був здійснений підбір елюентів, що містять метиловий спирт (MeOH), трифтороцтову кислоту (TFA), 0.01M водний розчин тетрабутиламоній гідросульфату (ТВАНС) у різних співвідношеннях та комбінаціях.

Дослідження проводили з використанням модульної системи для ВЕРХ BISCHOFF (BISCHOFF Analystechnik GmbH, Німеччина) зі спектрофотометричним детектором Lambda 1010 на оберненій фазі.

Колонки:

- Prontosil Eurobond C18 (250 x 4.6 mm, діаметр часток 5 мкм);
- Hypersyl ODS (C-18) u5 (250 x 4.6 mm, діаметр часток 5 мкм).

Рухомі фази:

1 - елюент А: 10% метанол - 90% 0.05M TFA - вода; елюент В: 80% метанол - 20% 0.05M TFA - вода;

2 - елюент А: 20% метанол - 80% 0.05M TFA - вода; елюент В: 80% метанол - 20% 0.05M TFA - вода;

3 - елюент А: 0.01M розчин тетрабутиламоній гідросульфату (ТВАНС) (3.4 г/л) у воді; елюент В: 60% метанол - 40% 0.01M ТВАНС;

4 - елюент А: 0.01М ТВАНС у воді; елюент В: 60% метанол - 40% 0.01М ТВАНС у воді;

5 - елюент А: 0.01М ТВАНС у воді; елюент В: 60% метанол - 40% 0.01М ТВАНС у воді.

Швидкість рухомої фази - 1 мл/хв.;

Аналітична довжина хвилі детектора - 220, 230 нм;

Температура колонки + 25°C;

Об'єм введеної проби - 20 мкл.

Приготування розчинів

Робочий розчин А: модельну суміш діючих речовин близько 0,025 г (0,015 г тіотриазоліну та 0,01 г карбамазепіну) (точна наважка) вносять у мірну колбу місткістю 25 мл, розчиняють у невеликій кількості метанолу, перемішують та доводять метанолом до позначки.

Досліджуваний розчин В: 1 мл робочого розчину А переносять у мірну колбу місткістю 10 мл та доводять елюентом А до позначки.

В ході аналізу штучної суміші карабамазепіну та тіотриазоліну в якості елюентів використовували: елюент А: 10% метанолу - 90% 0.05М ТФА - вода; елюент В: 80% метанолу - 20% 0.05М ТФА - вода.

Колонка Prontosil Eurobond C-18, градієнт кислий буфер.

Об'єм утримання тіотриазоліну в цих умовах близько 4,8 мл, карбамазепіну - близько 9,7 мл. Зразок хроматографії штучної суміші наведений у табл. 4.2 п.1. Спостерігається дрейф нульової лінії, коефіцієнт розділення піків дорівнює 3, пік тіотриазоліну уширений, ефективність хроматографічної колонки, що розрахована за піком карбамазепін, близько 3500 теоретичних тарілок.

У наступному дослідженні збільшили концентрацію метанолу на першій ступені, при цьому спостерігали зменшення дрейфу нульової лінії. Крім цього об'єм утримання тіотриазоліну зменшився до 2,7 мл (табл. 4.2 п 2), що близько до мертвого об'єму колонки, хоча коефіцієнт розділення піків і збільшився до 10.

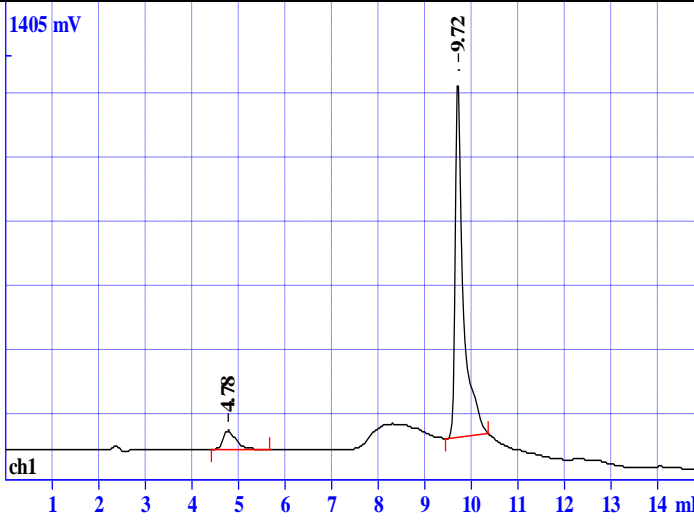
В подальшому застосували градієнтне елюювання з використанням іон-парного реагенту: елюент А: 0.01М розчин тетрабутиламоній гідросульфату

(ТВАНС) (3.4 г/л) у воді; елюент В містив: 60% метанолу та 40% 0.01М ТВАНС (колонка Hypersyl ODS (C-18) u5). При цьому спостерігається зменшення дрейфу нульової лінії, об'єм утримання тіотриазоліну збільшився від 4,35 до 5,18 (табл. 4.2 п 3,4) коефіцієнт розділення піків дорівнює 3,5, симетрія піків задовільна.

Проведення останнього аналізу було здійснено при довжині хвилі детектора 230 нм, елюенти: А: 0.01М ТВАНС у воді; В: 60% метанол - 40% 0.01М ТВАНС у воді (колонка Hypersyl ODS (C-18) u5). Це призвело до зменшення різниці між складом елюенту на початку і наприкінці хроматографування та, відповідно, збільшення швидкості зміни концентрації елюенту. При цьому зменшилась приблизно в 1,5 рази чутливість за обома компонентами та в той же час вирівнялася фонові лінія (див. табл. 4.2 п 5).

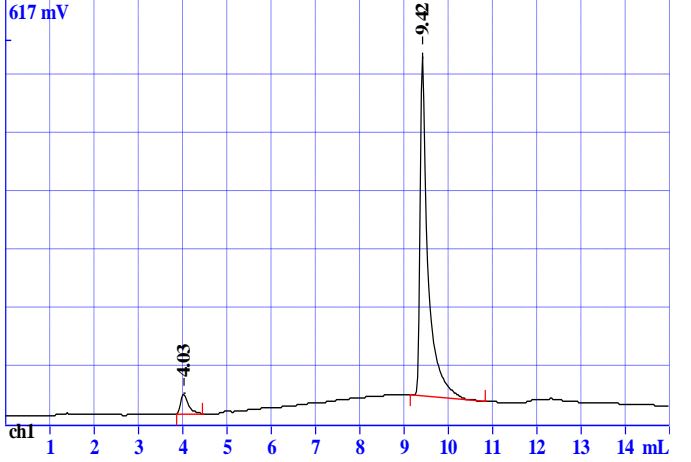
Таблиця 4.2

ВЕРХ модельної суміші карбамазепіну з тіотриазоліном

Колонка, елюент, час виходу	Хроматограма
1	2
Колонка Prontosil Eurobond C18, елюент А: 10% MeOH - 90% 0.05% TFA - H ₂ O; елюент В: 80% MeOH - 20% 0.05% TFA - H ₂ O. Градієнт: 1) 0 хв - 10% В; 2) 4 хв - 10% В; 3) 5 хв - 100% В; 4) 15 хв - 100% В, Об'єм утримання: тіотриазоліну - 4,78 мл, карбамазепіну - 9,72 мл	 <p>The chromatogram displays two distinct peaks. The first peak is labeled with a retention time of 4.78 minutes and the second, much larger peak is labeled with 9.72 minutes. The baseline is relatively flat with a slight upward trend starting around 8 minutes. The x-axis represents volume in mL, ranging from 1 to 14. The y-axis represents signal intensity in mV, with a scale of 1405 mV shown.</p>

Продовж. табл. 4.2

1	2
<p>Колонка Prontosil Eurobond C18, елюент А: 20% MeOH - 80% 0.05% TFA - H₂O; елюент В: 80% MeOH - 20% 0.05% TFA - H₂O. Градiєнт: 1) 0 хв - 20% В; 2) 5 хв - 20% В; 3) 7 хв - 100% В; 4) 15 хв - 100% В, Об'єм утримання: тiотриазолiну - 2,73 мл, карбамазепiну -10,09 мл</p>	
<p>Колонка Hypersil ODS (C18) 5 μ, елюент А: 0.01М розчин тетрабутиламонiю гидросульфату (ТВАНС) (3.4 г/л) у водi; елюент В: 60% MeOH - 40% 0.01М ТВАНС. Градiєнт: 1) 0 хв - 10% В; 2) 4 хв - 10% В; 3) 5 хв - 100% В; 4) 15 хв - 100% В; 5) 20 хв - 0% В, об'єм утримання: тiотриазолiну 5,18 мл, карбамазепiну 9,24 мл.</p>	
<p>Колонка Hypersil ODS (C18) 5 μ, елюент А: 0.01М ТВАНС у водi; елюент В: 60% MeOH - 40% 0.01М ТВАНС у водi. Градiєнт: 1) 0 хв - 20% В; 2) 5 хв - 100% В; 3) 12 хв - 100% В; 4) 15 хв - 0% В, Об'єм утримання: тiотриазолiну - 4,35 мл, Карбамазепiну - 9,83 мл</p>	

1	2
Колонка Hypersil ODS (C18) 5 μ , елюент А: 0.01М ТВАНС в воді; елюент В: 60% MeOH - 40% 0.01М ТВАНС у воді. Градієнт: 1) 0 хв - 25% В; 2) 4 хв - 100% В; 3) 11 хв - 100% В; 4) 12 хв - 0% В, Об'єм утримання: тіотриазоліну - 4,03 мл, карбамазепіну - 9,42 мл.	 <p>The chromatogram displays two distinct peaks. The first peak is labeled with a retention time of 4.03 minutes and the second, much larger peak is labeled with 9.42 minutes. The baseline is relatively flat with a slight upward trend after 10 minutes. The x-axis represents time in minutes (ml) from 1 to 14, and the y-axis represents signal intensity in millivolts (mV), with a scale marker at 617 mV.</p>

Наведені вище дані дозволяють зробити висновок, що в умовах іон-парного градієнтного елюювання можливо вирішити поставлену перед 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 можливо при використанні елюентів, які представляють собою суміш ацетонітрилу та води [181].

Виходячи з вище наведеного нами доведена можливість одночасного визначення діючих речовин в модельній суміші тіотриазоліну та карбамазепіну (1,5:1) методом ВЕРХ з використанням градієнтного елюювання.

Результати дослідження впроваджені в науково-педагогічну діяльність кафедри фармацевтичної хімії та фармакогнозії Київського медичного університету (Додаток Л).

4.1.3 Розробка методів кількісного визначення діючих речовин в модельній суміші

Як вже вище було зазначено нами були підібрані елюенти та колонка за допомогою якої в конкретних умовах можливо провести одночасне визначення як карбамазепіну, так і тіотриазоліну [84, 180, 181].

В ході дослідження були використані субстанції карбамазепіну та тіотриазоліну, а також ФСЗ виробники яких зазначені вище [96, 97, 98, 99].

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 Analysentechnik GmbH, Німеччина) зі спектрофотометричним детектором Lambda 1010 на оберненій фазі;
- Колонку Zorbax SB-C18 розміром $250 \times 4,6$ мл, 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 $+ 25^{\circ}\text{C}$;

Приготування розчину модельної суміші карбамазепіну з тіотриазоліном

Близько 250 мг (точна наважка) модельної суміші поміщають в мірну колбу місткістю 25,0 мл, додають 15,0 мл метанолу Р, збовтують на протязі 15 хв, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки.

1,0 мл отриманого фільтрату поміщають в мірну колбу місткістю 100,0 мл, доводять об'єм розчину рухомою фазою А до мітки та перемішують.

Приклад хроматограми робочого розчину модельної суміші карбамазепіну з тіотриазоліном наведено на рис. 4.1.

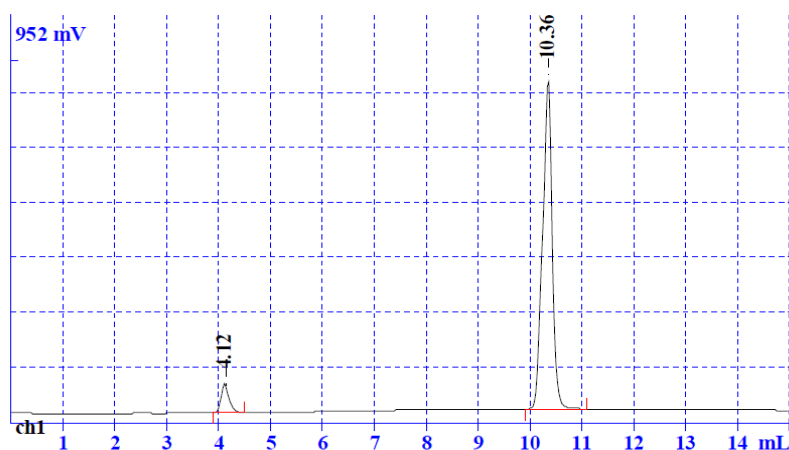


Рис. 4.1 Хроматограма робочого розчину модельної суміші карбамазепіну з тіотриазоліном

В ході дослідження робочого розчину модельної суміші карбамазепіну з тіотриазоліном в якості елюенту використовували: елюент А: 0,01 М розчин тетрабутиламонію сульфату; елюент В: 60% метанолу Р, 40% 0,01 М розчин тетрабутиламонія сульфату. Колонку Zorbax SB-C18 розміром 250 × 4,6 мл, з розміром часток 5 мкм. Об'єм утримання тіотриазоліну в цих умовах близько 4,1 мл, карбамазепіну близько 10,4 мл. Приклад хроматограми модельної суміші представлений на рис. 4.1. Коефіцієнт розділення піків дорівнює 6.

Приготування розчину порівняння (стандартного розчину)

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

1,0 мл отриманого розчину поміщають в мірну колбу місткістю 100,0 мл, доводять об'єм розчину рухомої фази А до мітки та перемішують.

Розчин використовують одразу після приготування.

Приклад хроматограми стандартного розчину модельної суміші карбамазепіну з тіотриазоліном наведений на рис. 4.2.

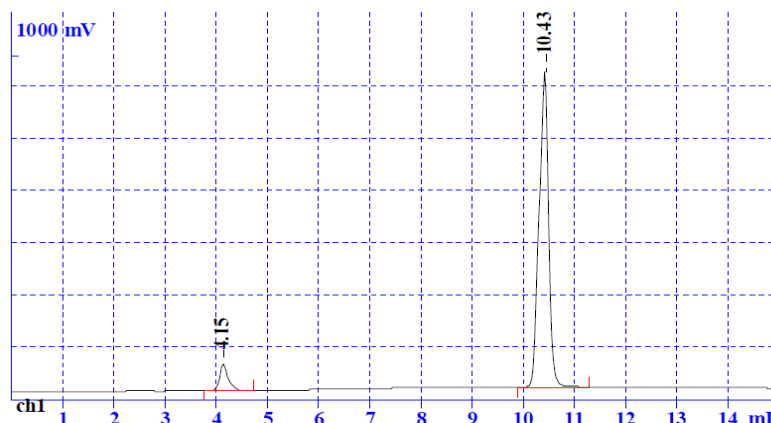


Рис. 4.2 Хроматограма робочого стандартного розчину модельної суміші карбамазепіну та тіотриазоліну

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

$$X_1 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 25 \cdot 100 \cdot b \cdot P}{S_0 \cdot 25 \cdot 100 \cdot m_1 \cdot 1 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot b \cdot P}{S_0 \cdot m_1 \cdot 100} \quad (4.1)$$

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 міліграмах;

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

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

b – середня маса діючих речовин, у міліграмах.

Результати проведених досліджень, кількісного вмісту діючих речовин модельної суміші серії 1 наведені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

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

№	Карбамазепін				Тіотриазолін			
	Площа піку	Середня площа піку	Знайдено, мг	Статистика	Площа піку	Середня площа піку	Знайдено мг	Статистика
1	2759761	2759775	151,04	$\bar{x}=150.12$ $s_x = 0.96$ $t(0.95, 5) = 2.02$ $\Delta_x=0,96*2.02 = 1.94$	474289	474302	101,19	$\bar{x}=100.62$ $s_x = 0.73$ $t(0.95, 5) = 2.02$ $\Delta_x= 1.46$
	474307							
	474313							
2	2757216	2757223	151,18	$\Delta_x^- = 1.94/\sqrt{6} = 0.79$	476553	476560	100,71	$\Delta_x^- = 0.60$ $\bar{x} \pm \Delta_x^- = 100.62 \pm 0.60$ $\varepsilon_x^- = 0.59\%$
	476559							
	476568							
3	2765083	2765090	150,75	$\bar{x} \pm \Delta_x^- = 150.12 \pm 0.79$ $\varepsilon_x^- = 0.79*100/150 = 0.53\%$	471848	471851	101,72	$\Delta_x^- = 0.60$ $\bar{x} \pm \Delta_x^- = 100.62 \pm 0.60$ $\varepsilon_x^- = 0.59\%$
	471850							
	471855							
4	2789352	2789366	149,44	$\bar{x} \pm \Delta_x^- = 150.12 \pm 0.79$ $\varepsilon_x^- = 0.79*100/150 = 0.53\%$	478847	478853	100,23	$\Delta_x^- = 0.60$ $\bar{x} \pm \Delta_x^- = 100.62 \pm 0.60$ $\varepsilon_x^- = 0.59\%$
	478849							
	478863							
5	2794586	2794593	149,16	$\bar{x} \pm \Delta_x^- = 150.12 \pm 0.79$ $\varepsilon_x^- = 0.79*100/150 = 0.53\%$	480419	480424	99,90	$\Delta_x^- = 0.60$ $\bar{x} \pm \Delta_x^- = 100.62 \pm 0.60$ $\varepsilon_x^- = 0.59\%$
	480426							
	480427							
6	2794408	2794411	149,17	$\bar{x} \pm \Delta_x^- = 150.12 \pm 0.79$ $\varepsilon_x^- = 0.79*100/150 = 0.53\%$	480089	480095	99,97	$\Delta_x^- = 0.60$ $\bar{x} \pm \Delta_x^- = 100.62 \pm 0.60$ $\varepsilon_x^- = 0.59\%$
	480097							
	480099							
СР	2778942	2778956		$\bar{x} \pm \Delta_x^- = 150.12 \pm 0.79$ $\varepsilon_x^- = 0.79*100/150 = 0.53\%$	479954	479957		$\Delta_x^- = 0.60$ $\bar{x} \pm \Delta_x^- = 100.62 \pm 0.60$ $\varepsilon_x^- = 0.59\%$
	2778961							
	2778965							

В подальшому за вище вказаною методикою були проаналізовані всі приготовані 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.

З усього вище зазначеного можна зробити висновок, що в ході дослідження з розробки методів аналізу модельної суміші карбамазепіну та тіотриазоліну був розроблений високочутливий, об'єктивний, відтворений, надійний, точний метод визначення діючих речовин за сумісної присутності [83, 85].

Результати дослідження впроваджені в науково-педагогічну діяльність кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупіка (Додаток М).

4.2 Кількісне визначення діючих речовин в таблетковій масі «Карбатрил»

Під час постадійного контролю виробництва таблеток основну увагу приділяють контролю якості таблеткової маси. Особливо це стосується визначення кількісного вмісту діючих речовин. Виходячи з фізико-хімічних властивостей допоміжних речовин, які входять до складу таблеткової маси, було зроблено припущення, яке в подальшому і підтвердили, що допоміжні речовини практично не впливають на результати аналізу.

Для проведення дослідження були використані діючі речовини та фармакопейні стандартні зразки, виробники вказані вище.

Проведення як ідентифікації, так і кількісного визначення діючих речовин в таблетковій масі проводили методом ВЕРХ в умовах які були вище зазначені.

Проаналізовані 6 серій таблеткових мас до складу яких в перерахунку на одну таблетку входить карбамазепіну 150,0 мг та тіотриазоліну 100,0 мг, а також допоміжні речовини до 355,0 мг (середня маса таблетки), кожна з серій таблеткових мас піддавалась 6 дослідам.

Приготування робочого розчину таблеткової маси карбамазепіну та тіотриазоліну.

Близько 355 мг (точна наважка) таблеткової маси поміщають у мірну колбу місткістю 25,0 мл, додають 15 мл метанолу Р, збовтують на протязі 15 хв., доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки, фільтрують через фільтр «синя стрічка» перші 5 мл фільтрату відкидають.

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

Приготування розчину порівняння (стандартного розчину).

Карбамазепіну 150 мг (точна наважка) та тіотриазоліну 100 мг (точна наважка) поміщають в мірну колбу місткістю 25,0 мл, розчиняють в 15 мл метанолу Р, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки та ретельно перемішують.

1,0 мл отриманого розчину поміщають до мірної колби місткістю 100,0 мл, доводять об'єм розчином рухомої фази А до мітки та перемішують.

Розчин використовують свіжоприготовленим.

Хроматографують робочий розчин та робочий стандартний розчин не менше трьох разів та розраховують середню площу піку робочого розчину та робочого стандартного розчину.

Вміст карбамазепіну з тіотриазоліном (X_2) в модельній суміші, в міліграмах, розраховують за формулою:

$$X_2 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 25 \cdot 100 \cdot b \cdot P}{S_0 \cdot 25 \cdot 100 \cdot m_1 \cdot 1 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot b \cdot P}{S_0 \cdot m_1 \cdot 100} \quad (4.2)$$

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

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

m_1 – маса наважки препарату, у міліграмах;

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

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

b – середня маса таблетки, у міліграмах.

В результаті обробки отриманих даних хроматограм робочих розчинів таблеткових мас «Карбатрил» (Зб хроматограм) один з прикладів наведений нижче (рис. 4.3) та робочого стандартного зразку (рис. 4.4) можливо зробити висновок, що допоміжні речовини які входять до складу таблеткової маси практично не впливають на результати аналізу.

Приклад хроматограми робочого розчину таблеткової маси карбамазепіну з тіотриазоліном наведений на рис. 4.3

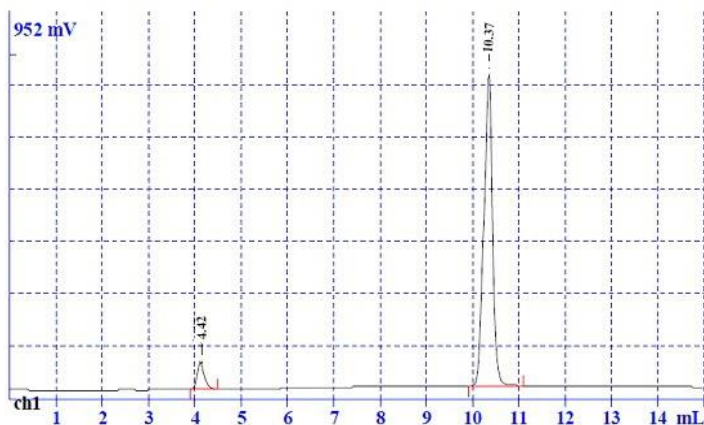


Рис. 4.3 Хроматограма робочого розчину таблеткової маси карбамазепіну та тіотриазоліну (4,42 – час виходу тіотриазоліну, 10,37 – час виходу карбамазепіну)

Приклад хроматограми стандартного розчину карбамазепіну та тіотриазоліну наведений на рис. 4.4.

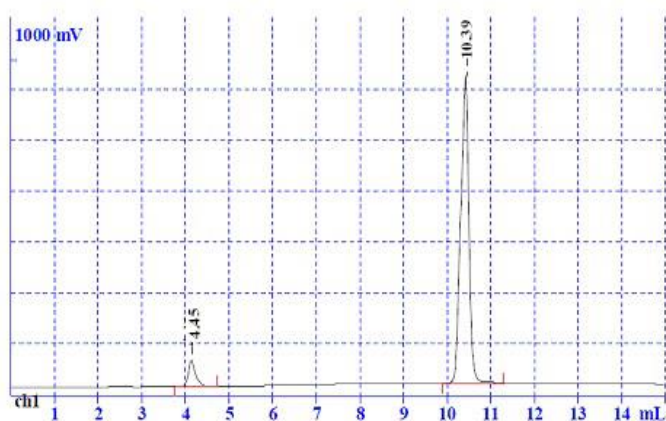


Рис. 4.4 Хроматограма робочого стандартного розчину карбамазепіну та тіотриазоліну (4,45 – час виходу тіотриазоліну, 10,39 – час виходу карбамазепіну)

Результати проведених досліджень, кількісного вмісту діючих речовин таблеткової маси серії 1 наведені в табл. 4.4 та 4.5.

Таблиця 4.4

**Результати кількісного визначення карбамазепіну в таблетковій масі
(серія 1) методом ВЕРХ**

№	Карбамазепін				
	Площа піку	Середня площа піку	Маса наважки таблеткової маси, мг	Знайдено, мг	Статистика
1	2765781	2765782	353,9	150,69	$\bar{x} = 151.84$ $S_x = 0.71$ $t(0.95, 5) = 2.02$ $\Delta_x = 0.71 * 2.02 = 1.43$ $\Delta_{\bar{x}} = 1.43 / \sqrt{6} = 0.58$ $\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}} = 151.84 \pm 0.58$ $\varepsilon_{\bar{x}} = 0.58 * 100 / 151.84 = 0.38\%$
	2765783				
	2765784				
2	2743850	2743851	354,7	151,56	
	2743852				
	2743853				
3	2737971	2737972	355,2	151,67	
	2737973				
	2737974				
4	2726792	2726793	354,2	152,72	
	2726794				
	2726795				
5	2728550	2728551	354,9	152,32	
	2728552				
	2728553				
6	2734914	2734915	354,6	152,09	
	2734916				
	2734917				
РП	2769986	2769987	150,0		
	2769988				
	2769989				

Таблиця 4.5

**Результати кількісного визначення тіотриазоліну в таблетковій масі
(серія 1) методом ВЕРХ**

№	Тіотриазолін				
	Площа піку	Середня площа піку	Маса наважки таблеткової маси, мг	Знайдено, мг	Статистика
1	2	3	4	5	6
1	473282	473283	335,9	101,4	$\bar{x}=101.16$ $S_x = 0.59$ $t(0.95, 5) = 2.02$ $\Delta_x=0,59*2.02 = 1.19$ $\Delta_{\bar{x}} = 1.19/\sqrt{6} = 0.48$ $\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}} =$ 101.16 ± 0.48 $\varepsilon_{\bar{x}} =$ $0.48*100/101.16 =$ 0.47%
	473284				
	473285				
2	475090	475091	354,7	100,8	
	475092				
	475093				
3	477300	477301	355,2	100,17	
	477302				
	477303				
4	472935	472936	354,2	101,38	
	472937				
	472938				
5	471932	471933	354,9	101,4	
	471934				
	471935				
6	470311	470312	354,6	101,83	
	470313				
	470314				
РП	478394	478395	100,0		
	478396				
	478397				

В подальшому за розробленою нами методикою були проаналізовані всі виготовлені в лабораторних умовах серії таблеткових мас. В результаті чого був визначений вміст діючих речовин в таблетковій масі, що склало карбамазепіну від 150,69 до 152,72, тіотриазоліну від 100,17 до 101,83, що відповідає вимогам ДФУ, які регламентують вміст карбамазепіну $150 \text{ мг} \pm 7,5\%$, тіотриазоліну $100 \text{ мг} \pm 10\%$. В подальшому розроблену методику планується використовувати для стандартизації карбамазепіну та тіотриазоліну в таблетках «Карбатрил» випущених як в заводських, так і в лабораторних умовах [83, 119].

Результати дослідження були апробовані та впроваджені у виробництво на базі АТ «Лекхім-Харків» (Додаток Н).

4.3 Визначення доброякісності таблеток «Карбатрил»

В зв'язку з тим, що «Карбатрил» планується до випуску у вигляді таблеткової лікарської форми, актуально та своєчасно постало завдання щодо розробки специфікації та проекту методики контролю якості (МКЯ) на отримані таблетки «Карбатрил» [21, 22].

В процесі дослідження були проаналізовані 6 серій таблеток «Карбатрил» (карбамазепіну 150,0 мг, тіотриазоліну 100,0 мг, допоміжних речовин - до отримання таблеток середньою масою 355,0 мг), які були отримані в лабораторних умовах на кафедрі фармацевтичної хімії ЗДМУ. Для отримання таблеток були використані діючі речовини та фармакопейні стандартні зразки виробники яких представлені вище. Таблетки були отримані за допомогою лабораторної таблеткової машини з діаметром пуансонів 10 мм.

Згідно діючого законодавства України до специфікації на таблетки нами внесені наступні показники: опис, ідентифікація, середня маса, однорідність маси, розпадання, розчинення, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Опис проводили візуально, згідно вимог ДФУ, ст. «Таблетки» (ДФУ 2 видання, Том 1 с. 1121) [50].

Середню масу таблеток визначали згідно вимог ДФУ (ДФУ 2 видання, Том 1 п. 2.9.5.). В дослідженнях використовували аналітичні ваги OHAUS [50].

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 [50].

Розпадання таблеток проводили з використанням лабораторного ідентифікатору процесу розпадання ERWEKA ZTx20 згідно вимог ДФУ (ДФУ 2 видання, Том 1 п. 2.9.1.) [50].

В процесі дослідження нами була розроблена методика ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин в таблетках, за її основу взято модифікований метод стандартизації діючих речовин в таблетковій масі.

Розчинення. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ (2 Вид., том 1 п. 2.9.3) [5, 6, 27, 28, 38, 50, 55, 116, 126, 157, 177].

Середовище розчинення – розчин 10 г/л натрію лаурилсульфату, об'єм середовища розчинення – 1000 мл, швидкість обертання кошика – 100 об/хв, час розчинення – 45 хв.

В зв'язку з тим, що метод спектрофотометрії є більш доступним ми використали саме його. Для дослідження в посудину для розчинення з лопаттю кладуть 1 таблетку. Через 45 хв відбирають 25 мл розчину з центру посуду для розчинення, фільтрують через фільтр «синя стрічка» або через фільтр з розміром пор не більше 0,45 мкм, відкидаючи перші 10-15 мл фільтрату.

5 мл фільтрату поміщають в мірну колбу на 100 мл і доводять розчином 10 г/л натрію лаурилсульфату Р до мітки. Вимірюють оптичну густину на спектрофотометрі за довжини хвилі 285 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи в якості компенсаційного розчину, розчин 10 г/л натрію лаурилсульфату.

Паралельно вимірюють оптичну густину розчину порівняння.

Приготування розчину порівняння. 15 мг (точна наважка) ФСЗ (ДФУ або РСЗ) карбамазепіну і 10 мг (точна наважка) ФСЗ (ДФУ або РСЗ) тіотриазоліну поміщають в мірну колбу на 100 мл, розчиняють в 5 мл метанолу Р, доводять до мітки розчином 10 г/л натрію лаурилсульфату Р. 5 мл одержаного розчину поміщають в мірну колбу на 100 мл і доводять розчином 10 г/л натрію лаурилсульфату Р до мітки.

Приклад спектрів поглинання робочого та стандартного розчину таблеток «Карбатрил» наведений на рис. 4.5

Рис. 4.5 Спектри поглинання робочого та стандартного розчину таблеток «Карбатрил» (1- Робочий розчин; 2- Стандартний розчин)

Вміст карбамазепіну (X_3), який перейшов у розчин з таблетки, у відсотках, вираховують за формулою:

$$X_3 = \frac{A \cdot m_0 \cdot P \cdot 10}{A_0 \cdot a} \quad (4.3)$$

де: X – кількість карбамазепіну, який перейшов в розчин, у відсотках;

A – оптична густина випробуваного розчину;

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

P – вміст карбамазепіну в ФСЗ або РСЗ у відсотках;

a – вміст карбамазепіну в г або мг в 1 таблетці;

m_0 – наважка карбамазепіну в г або мг в розчині порівняння.

$$X_3 = \frac{A \cdot m_0 \cdot P \cdot 10}{A_0 \cdot a} = \frac{0,3421 \cdot 0,0152 \cdot 10 \cdot 99,8}{0,3580 \cdot 0,15} = 96,6\%$$

Отримані результати дослідження довели, що відсотковий вміст діючої речовини (карбамазепіну), що перейшла в розчин з таблеток «Карбатрил» через 45 хв становить 96,6%, що відповідає вимогам ДФУ (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Результати тесту «Розчинення» зразків таблеток методом спектрофотометрії

№ лабораторної серії	Номер досліду	Вміст карбамазепіну в одній таблетці	Абсорбція карбамазепіну	Знайдено у відсотках
1	2	3	4	5
1	1	0,1500	0,3419	96,58
	2		0,3421	96,63
	3		0,3422	95,39
	4		0,3418	96,55
	5		0,3420	96,61
	6		0,3421	96,63
2	1	0,1500	0,3417	96,52
	2		0,3419	96,58
	3		0,3420	96,61
	4		0,3418	96,55
	5		0,3421	96,63
	6		0,3419	96,58
3	1	0,1500	0,3422	95,39
	2		0,3419	96,58
	3		0,3421	96,63
	4		0,3420	96,61
	5		0,3418	96,65
	6		0,3421	96,63
4	1	0,1500	0,3423	99,47
	2		0,3418	96,65
	3		0,3422	95,39
	4		0,3421	96,63
	5		0,3420	96,61
	6		0,3419	96,58
5	1	0,1500	0,3417	96,52
	2		0,3418	96,55
	3		0,3419	96,58
	4		0,3421	96,63
	5		0,3420	96,61
	6		0,3422	95,39

Продовж. табл. 4.6

1	2	3	4	5
6	1	0,1500	0,3430	96,89
	2		0,3427	96,80
	3		0,3426	96,78
	4		0,3424	96,72
	5		0,3423	96,69
	6		0,3425	96,75
Розчин порівняння	РСЗ карбамазепіну 0,1500	0,3580		

Мікробіологічна чистота. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.6.12, 2.6.13 [50].

Для ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин в таблетках дослідження проводили згідно вище наведених методик ВЕРХ та у тих самих умовах [83, 84, 85, 124, 125, 139].

Хроматографують досліджуваний розчин та розчин порівняння не менше трьох разів та розраховують середню площу піків.

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

$$X_4 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 25 \cdot 100 \cdot b \cdot P}{S_0 \cdot 25 \cdot 100 \cdot m_1 \cdot 1 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot b \cdot P}{S_0 \cdot m_1 \cdot 100} \quad (4.4)$$

де:

S_1 – середнє значення площ піків карбамазепіну (тіотриазоліну), розраховане з хроматограм випробуваного 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.

Приклад хроматограми робочого розчину таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном наведено на рис. 4.6.

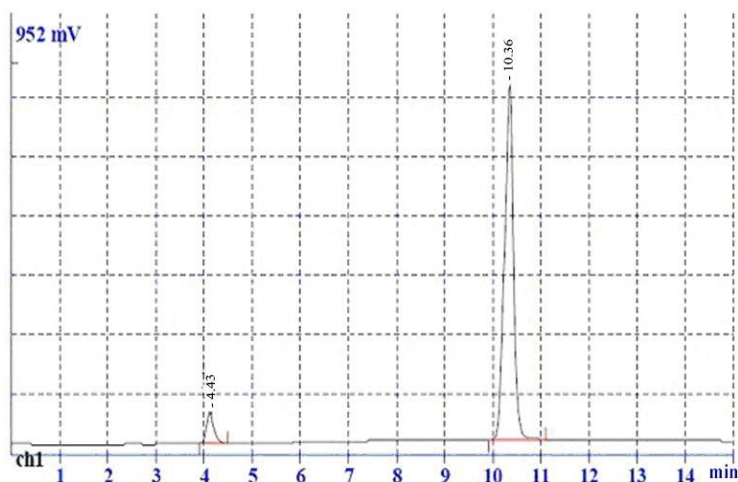


Рис. 4.6 Хроматограма робочого розчину таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном (4,43 – час утримування тіотриазоліну, 10,36 – час утримування карбамазепіну)

Приклад хроматограми стандартного розчину карбамазепіну з тіотриазоліном наведено на рис. 4.7.

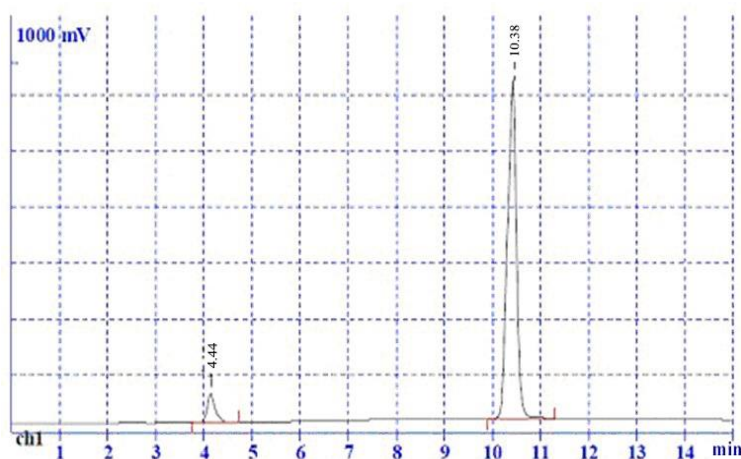


Рис. 4.7 Хроматограма стандартного розчину карбамазепіну з тіотриазоліном (4,44 – час утримування тіотриазоліну, 10,38 – час утримування карбамазепіну)

Результати проведених досліджень кількісного вмісту діючих речовин таблеток, серія 1, наведені в табл. 4.7 і 4.8.

Таблиця 4.7

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

№	Карбамазепін				Статистика
	Площа піку	Середня площа піку	Маса наважки розтертих таблеток, мг	Знайдено, мг	
1	2765782	2765783	354,0	150,19	$\bar{x} = 149.01$ $S_x = 0.66$ $t(0.95, 5) = 2.02$ $\Delta_{\bar{x}} = 1.32$ $\Delta_{\bar{x}}^- = 0.54$ $\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}}^- =$ 149.02 ± 0.54 $\varepsilon_{\bar{x}} = 0.36\%$
	2765784				
	2765785				
2	2743851	2743852	353,8	149,0	
	2743853				
	2743854				
3	2737971	2737972	355,2	148,18	
	2737973				
	2737974				
4	2726793	2726794	352,3	148,79	
	2726795				
	2726796				
5	2728549	2728550	352,4	148,85	
	2728551				
	2728552				
6	2734914	2734915	352,8	149,02	
	2734916				
	2734917				
РС	2769986	2769987	15,0		
	2769988				
	2769989				

* Примітка – середня маса таблеток – 355,0 мг

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

№	Тіотриазолін				Статистика
	Площа піку	Середня площа піку	Маса наважки розтертих таблеток, мг	Знайдено, мг	
1	473282	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 ± 0.26 $\varepsilon_{\bar{x}} = 0.26\%$
	473284				
	473284				
2	475092	475093	353,8	99,65	
	475093				
	475094				
3	477301	477302	355,2	99,71	
	477302				
	477303				
4	472936	472937	354,3	99,05	
	472937				
	472938				
5	471933	471934	352,4	99,38	
	471934				
	471935				
6	470312	470313	352,8	98,93	
	470313				
	470314				
РС	478395	478396	10,0		
	478396				
	478397				

* 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%.

В специфікацію на таблетки запропоновано та внесені наступні показники:

1. Опис. Таблетки білого або майже білого кольору. За зовнішнім виглядом мають відповідати вимогам ДФУ, ст. «Таблетки» (ДФУ 2 видання, Том 1 с. 1121) [50].

2. 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 видання, Том 1 п. 2.2.29) [50].

3. Середня маса. Від 337,0 мг до 373,0 мг (ДФУ 2 видання, Том 1 п. 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 [50].

4. Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, (ДФУ 2 видання, Том 1 п. 2.9.6) [50]. Тест проводили методом ВЕРХ використовуючи 10 таблеток «Карбатрил», отриманих в лабораторних умовах.

Приготування робочого розчину таблеткової маси карбамазепіну та тіотриазоліну.

Близько 355 мг (точна наважка) таблеткової маси поміщають у мірну колбу місткістю 25,0 мл, додають 15 мл метанолу Р, збовтують на протязі 15 хв., доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки, фільтрують через фільтр «синя стрічка» перші 5 мл фільтрату відкидають.

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

Приготування розчину порівняння (стандартного розчину).

Карбамазепіну 150 мг (точна наважка) та тіотриазоліну 100 мг (точна наважка) поміщають в мірну колбу місткістю 25,0 мл, розчиняють в 15 мл метанолу Р, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки та ретельно перемішують.

1,0 мл отриманого розчину поміщають до мірної колби місткістю 100,0 мл, доводять об'єм розчином рухомої фази А до мітки та перемішують.

Розчин використовують свіжоприготовленим.

Хроматографують робочий розчин та робочий стандартний розчин не менше трьох разів та розраховують середню площу піку робочого розчину та робочого стандартного розчину.

Вміст карбамазепіну з тіотриазоліном (X_2) в модельній суміші, в міліграмах, розраховують за формулою:

$$X_2 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 25 \cdot 100 \cdot b \cdot P}{S_0 \cdot 25 \cdot 100 \cdot m_1 \cdot 1 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot b \cdot P}{S_0 \cdot m_1 \cdot 100} \quad (4.2)$$

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

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

m_1 – маса карбамазепіну/тіотриазоліну, у міліграмах в таблетці;

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

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

b – середня маса таблетки, у міліграмах.

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.

Результати проведених досліджень наведені в додатку А.

5. Розпадання. За вимогами ДФУ таблетки повинні розпадатися не більше ніж за 15 хв (ДФУ 2 видання, Том 1 п. 2.9.1) [50].

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 хвилин), а це означає те, що вони відповідають вимогам ДФУ.

6. Розчинення. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.9.3 [50].

96,6% карбамазепіну за 45 хв переходить в розчин.

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

8. Мікробіологічна чистота. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.6.12, 2.6.13 [50].

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.

9. Кількісне визначення. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ (ДФУ 2 видання, Том 1 п. 2.2.29) [50]. Вміст $C_{15}H_{12}N_2O$ (карбамазепіну) в одній таблетці, у перерахунку 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 [79, 86, 92]. В специфікацію внесені наступні показники: опис, ідентифікація, середня маса, однорідність маси, мікробіологічна чистота, розпадання, розчинення та кількісне визначення. В ході дослідження складено проект МКЯ, який в подальшому планується запропонувати заводу-виробнику.

4.4 Валідація розроблених методик кількісного визначення таблеток «Карбатрил»

Валідація є гарантом достовірності та точності будь-яких методик. Її присутність гарантує аналітичним методикам гідне місце в системі забезпечення якості, а також відповідність своєму призначенню. ДФУ регламентує проведення валідації методик за такими показниками: специфічність, лінійність, діапазон застосування, точність, правильність та робасність. Тому саме за цими валідаційними характеристиками і аналізували методи стандартизації таблеток

«Карбатрил». Крім того, була розрахована гранична розрахункова невизначеність методики кількісного визначення тіотриазоліну та карбамазепіну в таблетках «Карбатрил» [4, 7, 20, 39, 40, 41, 42, 43, 63, 100, 139, 155, 163].

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 (PEEK), розміром 100 мм x 4,6 мм, “Chromolith SpeedROD RP-18e” кат. № 1.02129.0001;
- Аналітичні вага моделі AUW 220D, 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 проводили відповідно до методики: в 10 мірних колбах місткістю 100 мл поміщали по 30 мг суміші (карбамазепіну з тіотриазоліном) в співвідношенні (1,5:1). Потім в колби додавали вказані в табл. 4.9 кількості субстанцій тіотриазоліну (серія № 410609) та карбамазепіну (серія № 130223342), в кожену колбу додають по 80 мл метанолу, перемішували протягом 20 хв, доводили об'єм сумішей метанолом до мітки та перемішують ще 5 хв. По 2 мл отриманих сумішей центрифугують протягом 10 хв при 8000 об/хв. Верхній прозорий шар використовували в якості модельних розчинів.

Модельні суміші

№ модельного зразку	Тіотриазолін		Карбамазепін	
	Наважки (мг)	Вміст, в % від номінального значення	Маса наважки (мг)	Вміст, в % від номінального значення
1	2	3	4	5
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

Специфічність. Після приготування розчинів за методикою, яка представлена вище, проводимо їх аналіз за допомогою хроматограми. 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 субстанцій карбамазепіну та тіотриазоліну.

Специфічність методики визначення ідентифікації та кількісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну продемонстрована на рис. 4.8.

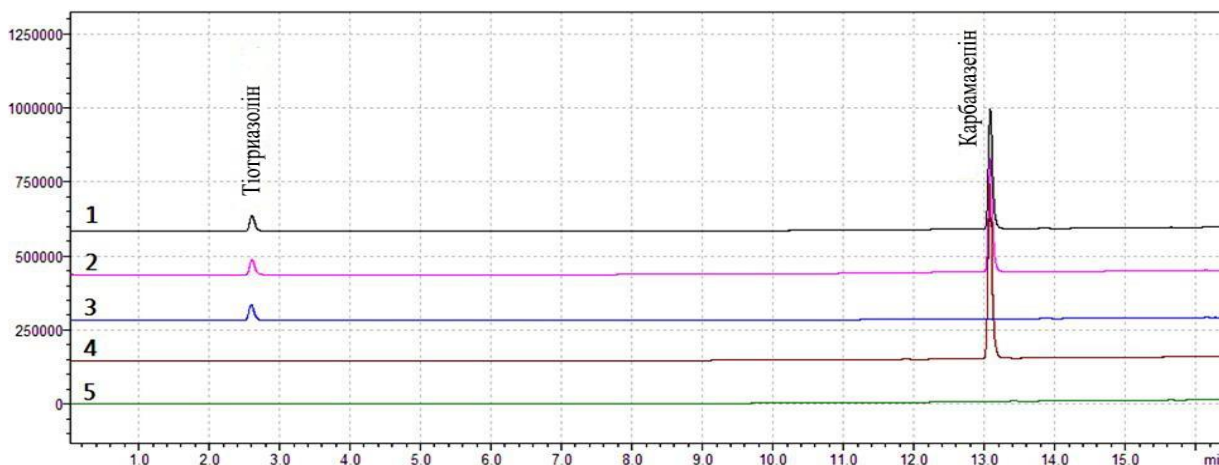


Рис. 4.8 Хроматограми розчинів: 1 - розчин порівняння карбамазепіну та тіотриазоліну, 2 - досліджуваний розчин препарату, 3 – модельний розчин препарату з тіотриазоліном, 4 – модельний розчин препарату з карбамазепіном, 5 – розчин «плацебо» препарату

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.

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

Приготування модельних досліджуваних розчинів.

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.4.9).

Результати хроматографічних модельних розчинів наведені в табл. 4.10.

Таблиця 4.10

Результати хроматографування модельних розчинів 1 – 9

№ модельного розчину	Площа піків тіотриазоліну	Площа піків карбамазепіну
1	2	3
1	274370	1686842
2	293235	1796039
3	308564	1897557
4	326235	2006039
5	343741	2109308
6	360785	2214510
7	377696	2321647
8	394932	2424862
9	412045	2531340

Хроматограми модельних розчинів наведені на рис. 4.9 – 4.19

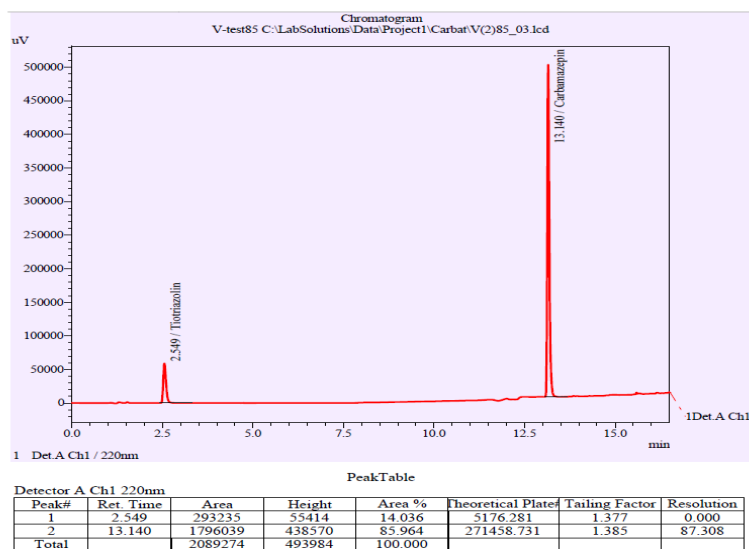


Рис 4.9 Хроматограма модельного розчину з концентраціями тіотриазоліну та карбамазепіну відповідними до 80 % від номінального значення

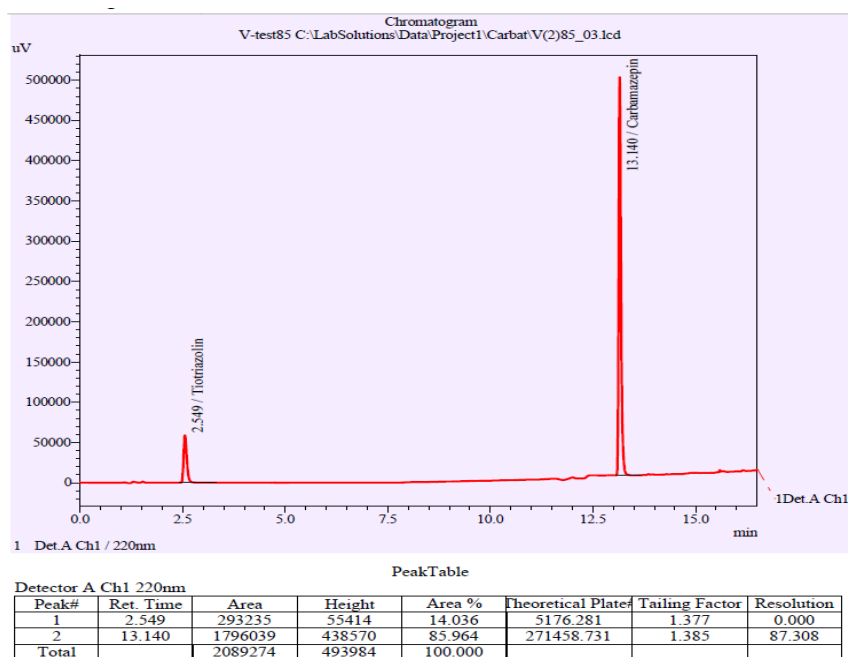


Рис 4.10 Хроматограма модельного розчину з концентраціями тіотриазоліну та карбамазепіну відповідними до 85 % від номінального значення

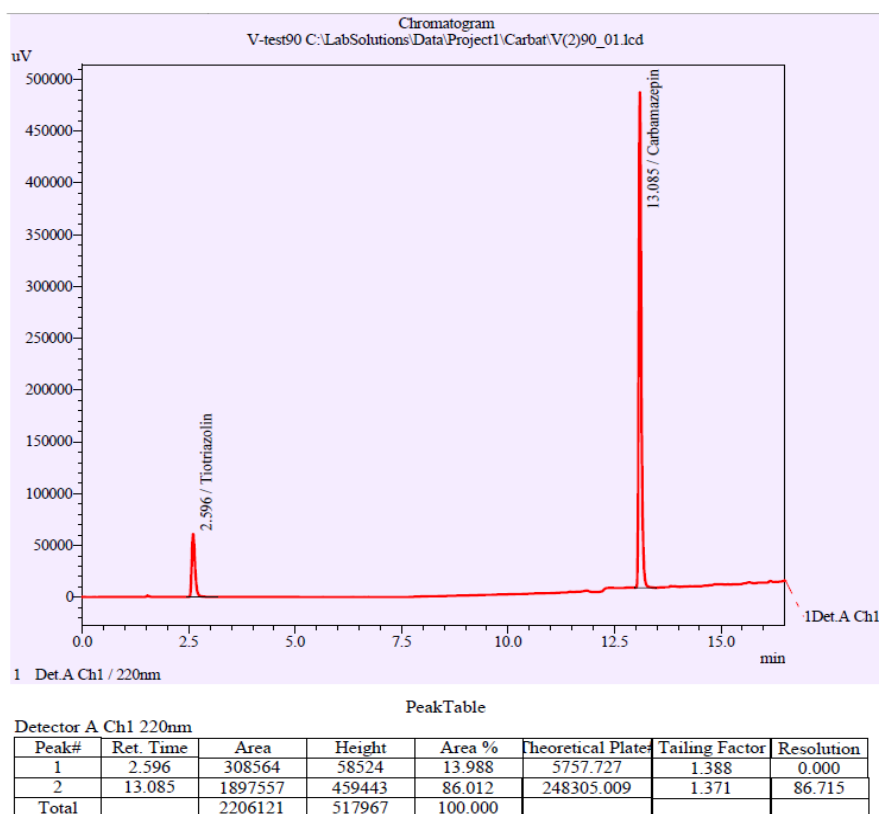


Рис 4.11 Хроматограма модельного розчину з концентраціями тіотриазоліну та карбамазепіну відповідними до 90 % від номінального значення

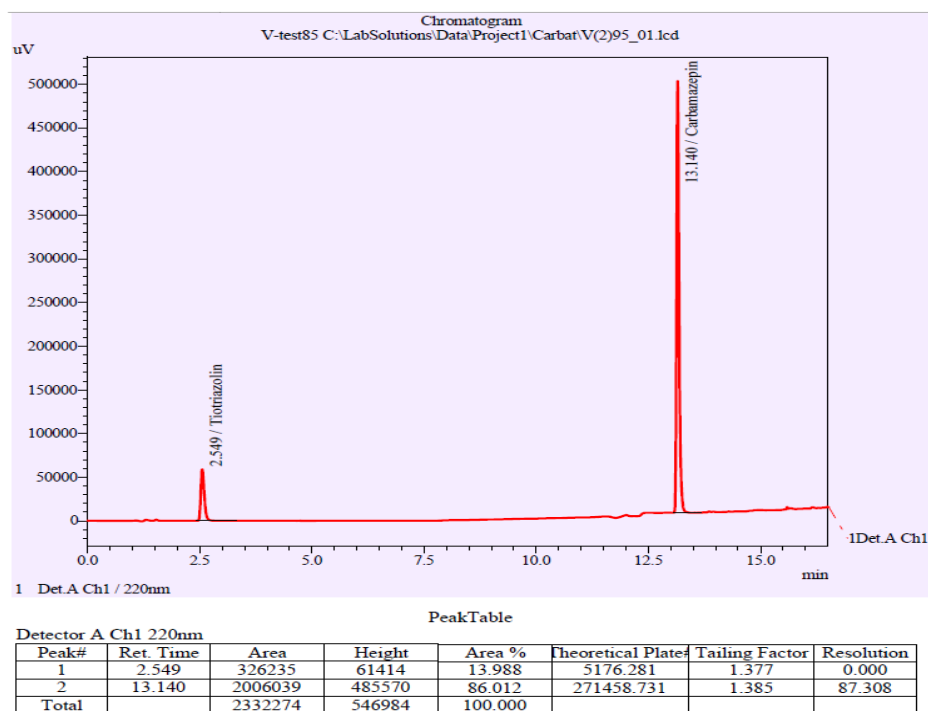


Рис 4.12 Хроматограма модельного розчину з концентраціями тіотриазоліну та карбамазепіну відповідними до 95 % від номінального значення

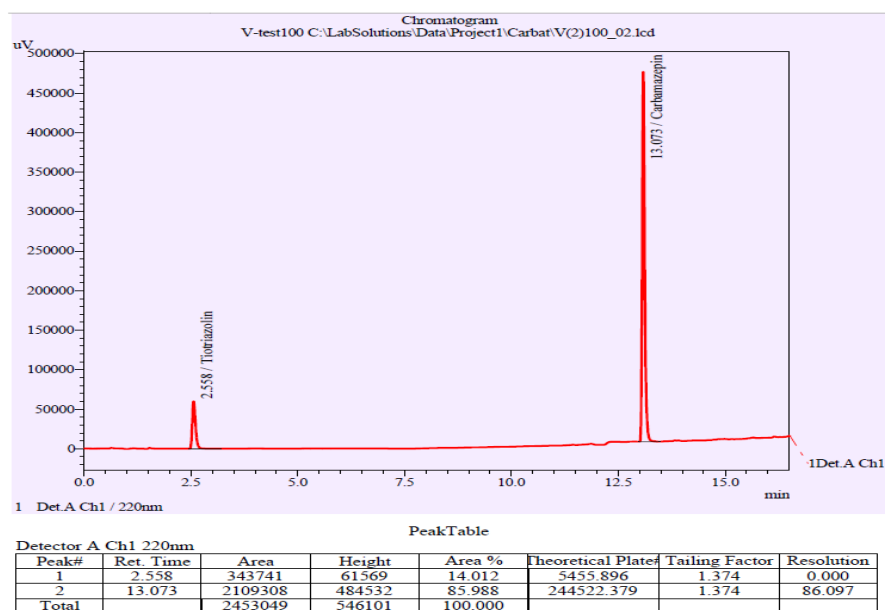
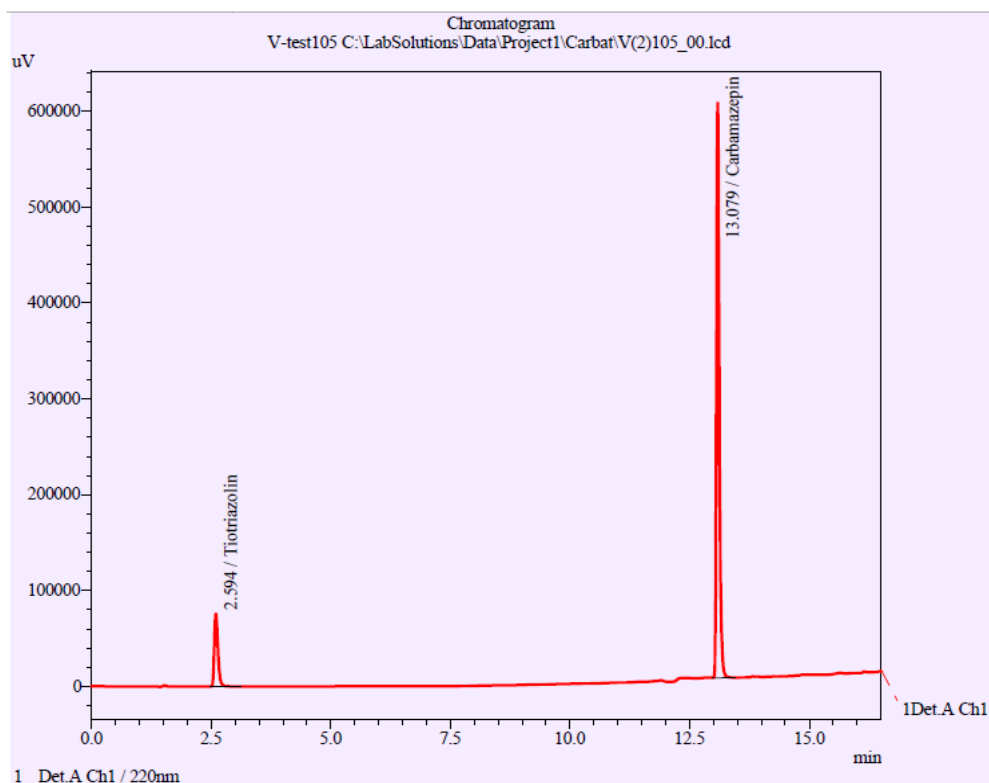


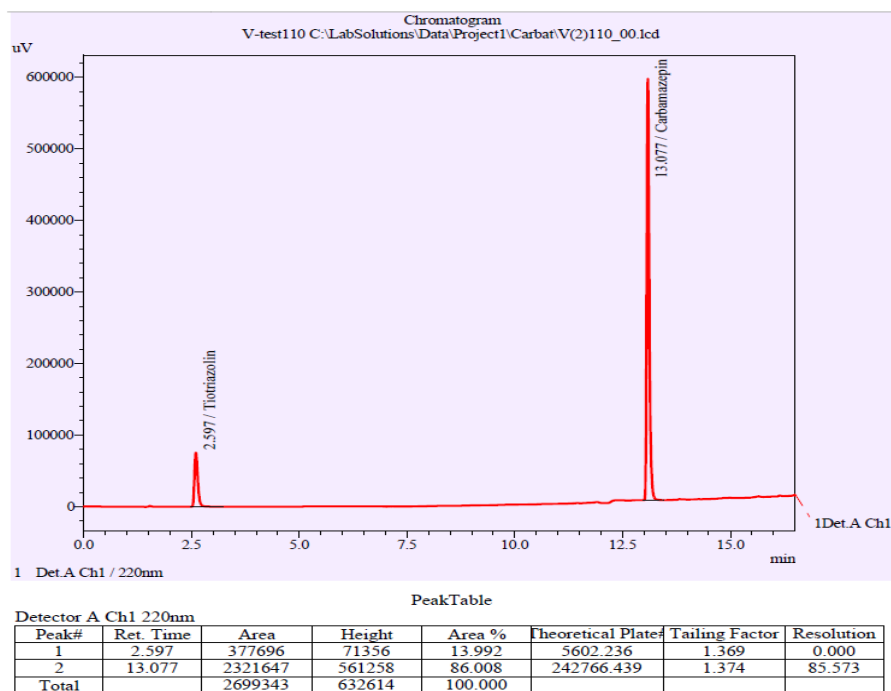
Рис 4.13 Хроматограма модельного розчину з концентраціями тіотриазоліну та карбамазепіну відповідними до 100 % від номінального значення



PeakTable

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Theoretical Plate#	Tailing Factor	Resolution
1	2.594	360785	68482	14.009	5653.296	1.380	0.000
2	13.079	2214510	536928	85.991	244261.000	1.363	85.991
Total		2575295	605410	100.000			

Рис 4.14 Хроматограма модельного розчину з концентраціями тіотриазоліну та карбамазепіну відповідними до 105 % від номінального значення



PeakTable

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Theoretical Plate#	Tailing Factor	Resolution
1	2.597	377696	71356	13.992	5602.236	1.369	0.000
2	13.077	2321647	561258	86.008	242766.439	1.374	85.573
Total		2699343	632614	100.000			

Рис 4.15 Хроматограма модельного розчину з концентраціями тіотриазоліну та карбамазепіну відповідно до 110 % від номінального значення

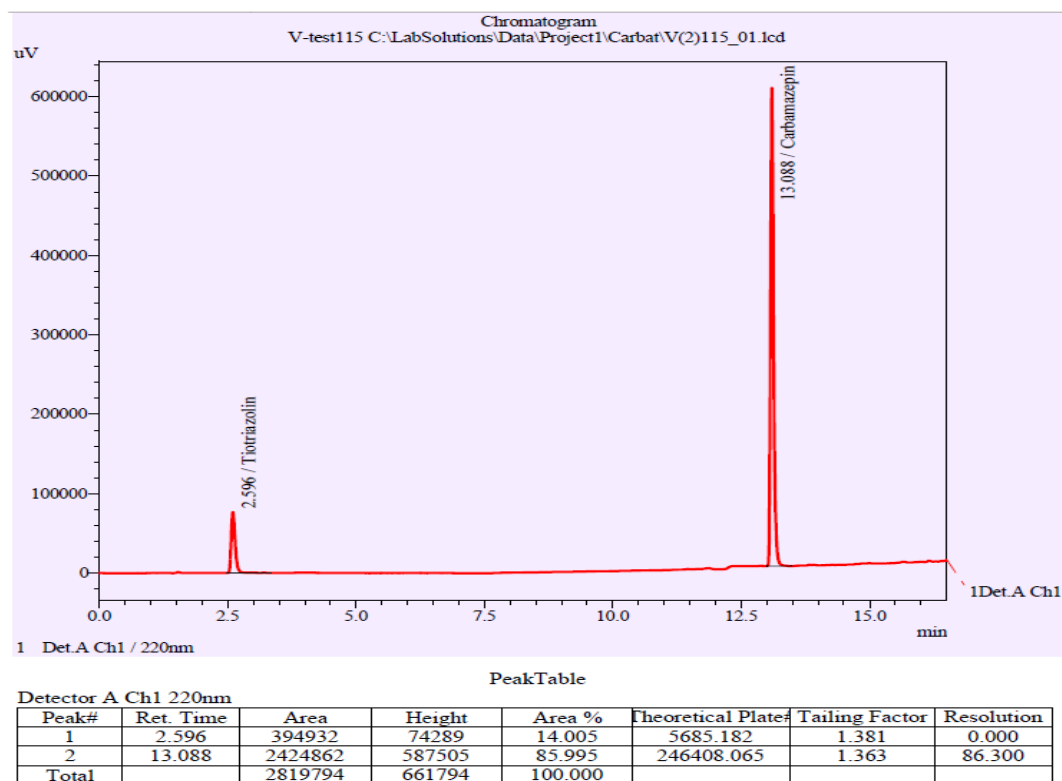


Рис 4.16 Хроматограма модельного розчину з концентраціями тіотриазоліну та карбамазепіну відповідними до 115 % від номінального значення

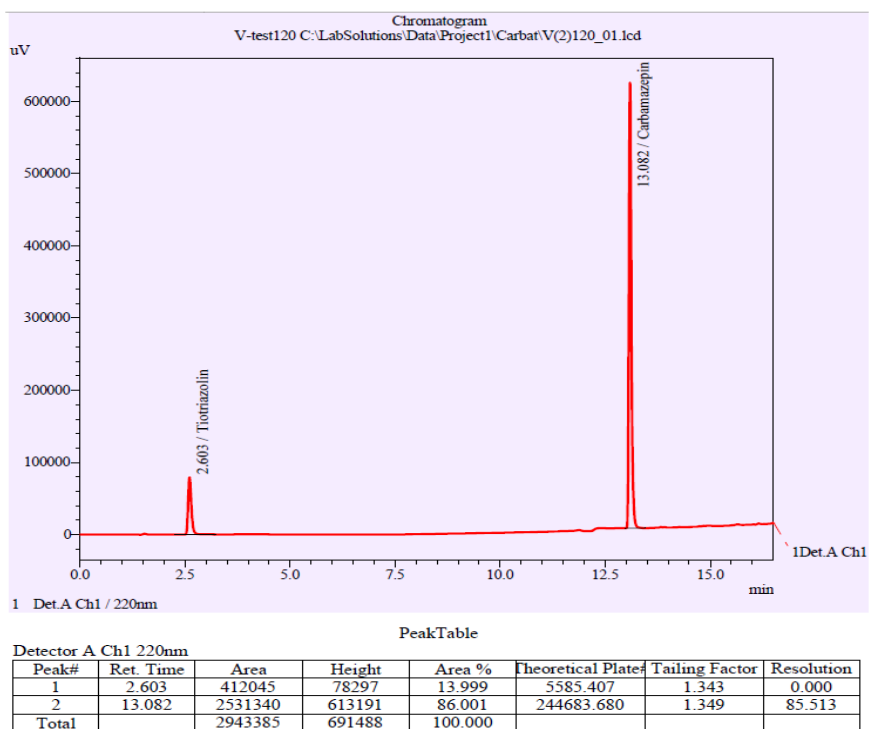


Рис 4.17 Хроматограма модельного розчину з концентраціями тіотриазоліну та карбамазепіну відповідними до 120 % від номінального значення

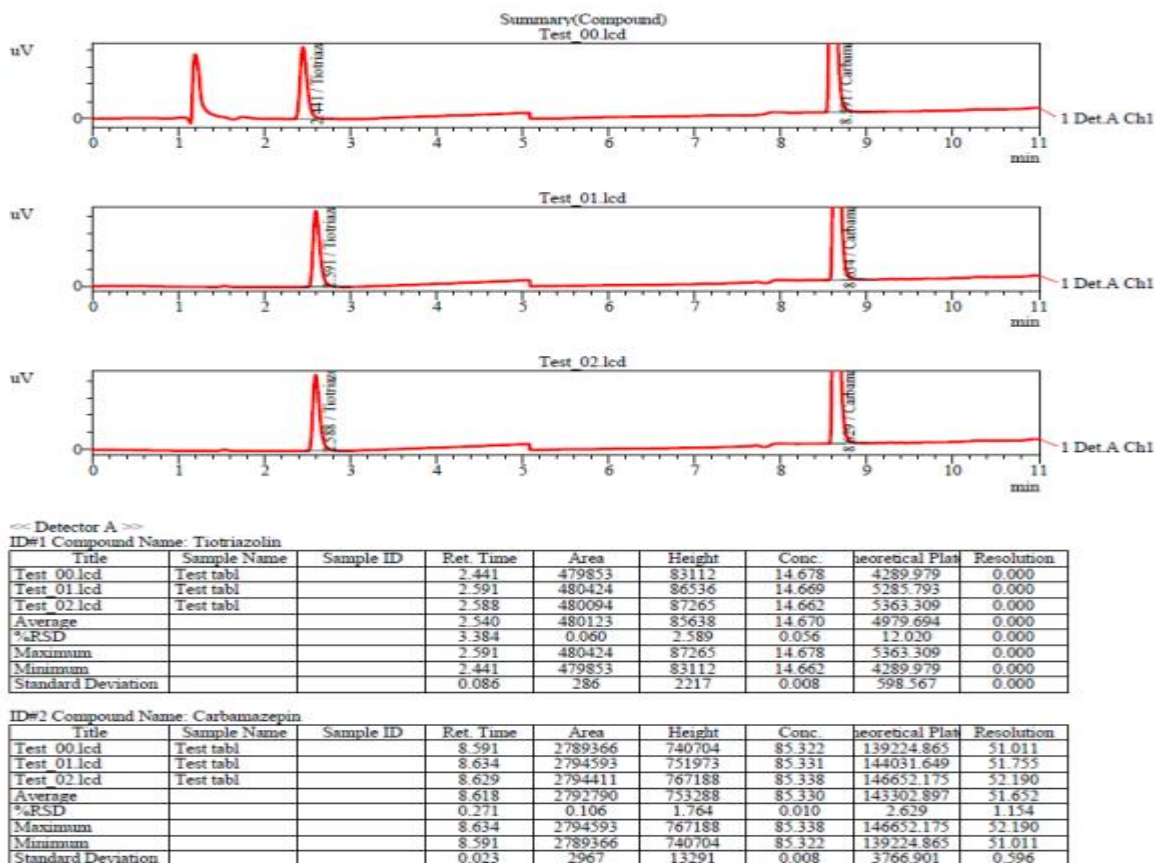


Рис. 4.18 Хроматограми досліджуваного розчину

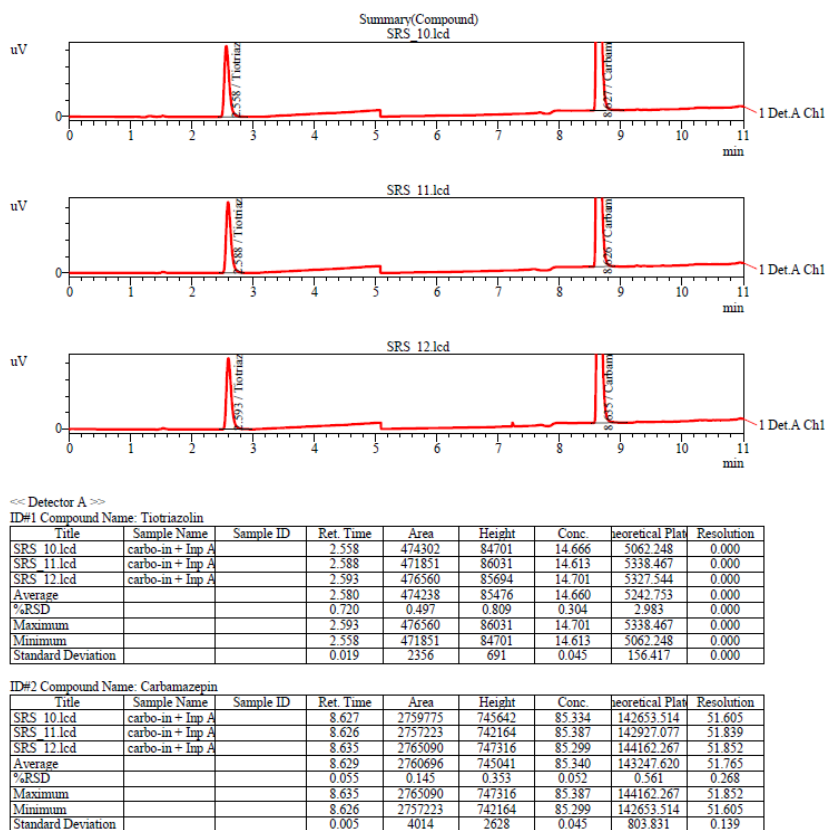


Рис 4.19 Хроматограми розчину порівняння тіотриазоліну та карбамазепіну

Діапазон застосування аналітичної методики – це інтервал між мінімальною та максимальною концентраціями (кількістю) аналізованої речовини в зразку (включаючи ці концентрації), для якого показано, що аналітична методика має вимагаєму правильність, схожимість та лінійність.

Лінійність – це можливість методики (в межах діапазону застосування) отримувати результати досліджень, прямо пропорційні кількості досліджуваної речовини в зразку. При цьому повинна виходити лінійна залежність між взятою («істиною») M_B та знайденою M_3 кількістю визначаємої речовини.

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

Графік лінійної залежності представлений на рис. 4.20 та 4.21, а результати розрахунків параметрів лінійної залежності в табл. 4.11 та 4.12.

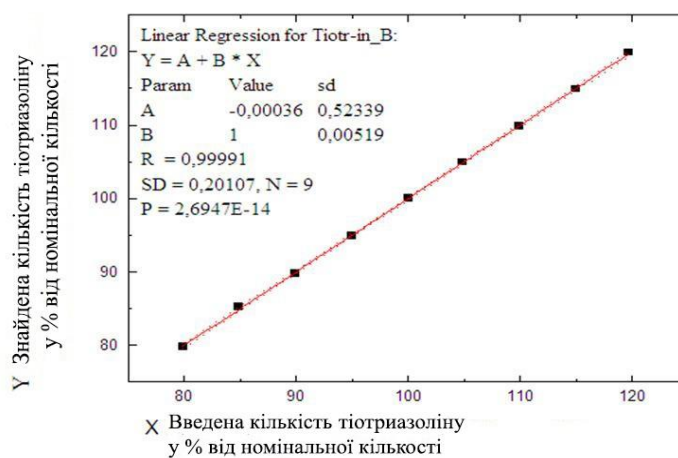


Рис. 4.20 Лінійна залежність знайденої концентрації тіотриазоліну від його введеної концентрації в нормалізованих координатах

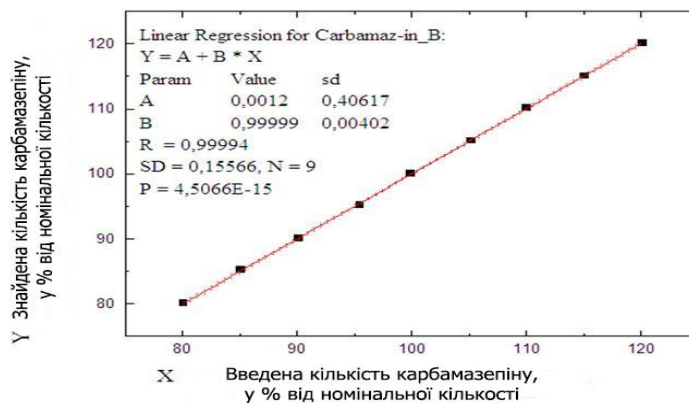


Рис. 4.21 Лінійна залежність знайденої концентрації карбамазепіну від його введеної концентрації в нормалізованих координатах

Таблиця 4.11

Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої концентрації тіотриазоліну від його введеної концентрації

Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Заключення
b	1			
S_b	0,00402			
a	-0,00036	$\leq 0,99 $	$\leq 2,6 $	Витримується за 1 критерієм
S_a	0,52339			
SD_0	0,20107			
SD_0/b	0,20107	$\leq 0,84 $		Виконуються
r	0,99991	$> 0,99810 $		Виконуються

Таблиця 4.12

Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої концентрації карбамазепіну від його введеної концентрації

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

Як видно з представлених даних, вимоги до параметрів лінійної залежності виконуються, тобто лінійність методики кількісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну підтверджується в діапазоні концентрації від 80 % до 120 % від номінального значення.

Правильність характеризує ступінь відповідності між відомим вмістом визначуваної речовини в розчині та його вмістом в розчині, визначаємим за даною методикою.

Збіжність характеризує *прецизійність* методики при її виконанні в одних і тих самих умовах протягом невеликого проміжку часу. На даному етапі сходимість досліджується на 9 модельних сумішах, які охоплюють діапазон застосування методики.

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. 4.13 та 4.14

Таблиця 4.13

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 (Xi, факт., %)	Знайдено в % від номінальної концентрації (Yi, %)	Знайдено в % до введеного Zi = 100 • (Yi/Xi)
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 _{ср} , % =			100.06
Відносне стандартне відхилення, RSD _z , % =			0.21
Відносний довірчий інтервал Δ _z % = t (95 %, 9 – 1) x RSD _z = 1.86 x 0.21 =			0.40
Критичне значення для збіжності результатів Δ _{As} , % =			1.6
Систематична помилка δ % = Z _{ср} – 100 =			0.04
Критерій незначущості систематичної похибки:			
1) статистична незначущість: δ < Δ _z : √9 = 0.40/3 = 0.13 % > 0.04 %			Виконується
Якщо не виконується 1), то δ ≤ max δ:			
2) практична незначущість: δ% ≤ 0.32 × 1.6 = 0.51 % > 0.04 %			Виконується
Загальний висновок про методику			КОРЕКТНА

Таблиця 4.14

**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 (Xi, факт., %)	Знайдено в % від номінальної концентрації (Yi, %)	Знайдено в % до введеного Zi = 100 • (Yi/Xi)
1	80,09	80,07	99,98
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 _{ср} , % =			100,03
Відносне стандартне відхилення, RSD _z , % =			0,15
Відносний довірчий інтервал Δ _z % = t (95 %, 9 – 2) x RSD _z = 1,89 x 0,15 =			0,29
Критичне значення для збіжності результатів Δ _{As} , % =			1,6
Систематична помилка δ % = Z _{ср} – 100 =			0,002
Критерій незначущості систематичної помилки:			
1) статистична незначущість: δ < Δ _z : √9 = 0,29 : 3 = 0,10 % > 0,02 %			Виконується
Якщо не виконується 1), то δ ≤ max δ:			Виконується
2) практична незначущість: δ% ≤ 0,32 × 1,6 = 0,51 % > 0,02 %			
Загальний висновок про методику			КОРЕКТНА

З даних, наведених в табл. 4.13 та 4.14, виходить, що методика кількісного визначення тіотриазоліну та карбамазепіну характеризується достатньою правильністю та збіжністю (прецизійністю) во всьому діапазоні концентрацій (від 80 % до 120 %) та є коректною.

Як свідчать дані, наведені в табл. 4.13 и 4.14, в діапазоні концентрацій

тіотриазоліну та карбамазепіну від 80 % до 120 % по відношенню до номінальної концентрації методика його кількісного визначення не має систематичної похибки.

Підводячи ризику під усім вище зазначеним можна сказати, що методика характеризується достатньою збіжністю, так як знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини Δ_Z для тіотриазоліну та карбамазепіну не перевищує критичне значення для збіжності результатів (1,6 %) (табл. 4.13, 4.14). 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 критерія 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. 4.11, 4.12).

Прогноз повної невизначеності методики.

Для підтвердження коректності методики при відтворенні в інших лабораторіях був проведений прогноз повної невизначеності методики. Повна невизначеність методики аналізу (Δ_{As}) включає в себе невизначеність пробопідготовки (Δ_{SP}) та невизначеність кінцевої аналітичної операції (Δ_{FAO}):

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2} \quad (4.5)$$

Критерій прийнятності: прогнозована повна невизначеність результатів аналізу не повинна перевищувати максимально допустиму невизначеність результатів аналізу для допусків вмісту $\pm 5\%$ – $\max \Delta_{As} \leq 1,6\%$.

Оцінка методики: очікувана невизначеність пробопідготовки складалася з невизначеності наважки препарату та наважки яка була взята для приготування розчину порівняння, доведення до мітки розчинів та розчинення. Розрахунки проведені з розрахункових формул проекту ФСП з використанням підходу до

допустимої невизначеності мірного посуду. Розрахунки та величини невизначеності процедури пробопідготовки наведені в табл. 4.14

Невизначеність взяття наважки розраховують за формулою:

$$\Delta_m = \frac{0,2}{m} \times 100 \% \quad (4.6)$$

де m – маса наважки, в міліграмах.

Таблиця 4.15

Розрахунок невизначеності пробопідготовки для методики кількісного визначення тіотриазоліну та карбамазепіну

Операція пробопідготовки	Параметр для розрахункової формули	Невизначеність (Δ), %
Розчин порівняння		
Взяття наважки тіотриазоліну та карбамазепіну	$m_o = 28$ мг $m_o = 42$ мг	0,71 % 0,48 %
Доведення об'єму розчину в мірній колбі 100,0 мл до мітки	100	0,12 %
Досліджуваний розчин		
Взяття наважки препарату	$m = 100$ мг	0,2 %
Доведення об'єму розчину в мірній колбі 100 мл до мітки	100	0,12 %

Сумарна невизначеність пробопідготовки Δ_{SP} (для тіотриазоліну) дорівнює:

$$\Delta_{SP} = [0,71^2 + 2 \times 0,12^2 + 0,2^2]^{1/2} \approx 0,76 \% \quad (4.7)$$

Сумарна невизначеність пробопідготовки Δ_{SP} (для карбамазепіну) дорівнює:

$$\Delta_{SP} = [0,48^2 + 2 \times 0,12^2 + 0,2^2]^{1/2} \approx 0,55 \% \quad (4.8)$$

Розрахунок невизначеності кінцевої аналітичної операції за кількісним визначенням тіотриазоліну та карбамазепіну розраховували для модельного розчину з концентрацією тіотриазоліну та карбамазепіну рівній номінальній та розчину порівняння за даними, наведеними в табл. 4.16. Відносне стандартне відхилення (RSD , %) розраховували для середнього з 3 результатів.

Таблиця 4.16

**Відносне стандартне відхилення площ піків тіотриазоліну та
карбамазепіну (А)**

	<i>Тіотриазолін</i>		<i>Карбамазепін</i>	
	A_0^*	A_I^{**}	A_0^*	A_I^{**}
	478853	474302	2789366	2759775
	480424	471851	2794593	2757223
	480095	476560	2794411	2765090
RSD, %	0,060	0,497	0,106	0,145
RSD_{max}, % (n₀ = 3, B = 5 %)	0,67		0,67	
* A_0 – площа піку тіотриазоліну чи карбамазепіну, отримана з хроматограм розчину порівняння. ** A_I – площа піку тіотриазоліну чи карбамазепіну, отримана з хроматограм досліджуваного розчину.				

Отримані значення відносних стандартних відхилень для площ піків тіотриазоліну та карбамазепіну менше допустимого RSD_{max} , % ($n_0 = 3$, $B = 5\%$) = 0,67 %.

Невизначеність кінцевої аналітичної операції для тіотриазоліну дорівнює:

$$\Delta_{FAO}^{st} = \frac{1}{\sqrt{3}} \times t(95\%, n_0 - 1) \times RSD = \frac{1}{\sqrt{3}} \times 2,92 \times 0,060 = 0,101 \% \quad (4.9)$$

$$\Delta_{FAO}^{smp} = \frac{1}{\sqrt{3}} \times t(95\%, n_0 - 1) \times RSD = \frac{1}{\sqrt{3}} \times 2,92 \times 0,497 \approx 0,84 \% \quad (4.10)$$

Невизначеність кінцевої аналітичної операції для карбамазепіну дорівнює:

$$\Delta_{FAO}^{st} = \frac{1}{\sqrt{3}} \times t(95\%, n_0 - 1) \times RSD = \frac{1}{\sqrt{3}} \times 2,92 \times 0,106 \approx 0,18 \% \quad (4.11)$$

$$\Delta_{FAO}^{smp} = \frac{1}{\sqrt{3}} \times t(95\%, n_0 - 1) \times RSD = \frac{1}{\sqrt{3}} \times 2,92 \times 0,145 \approx 0,25 \% \quad (4.12)$$

Сумарна невизначеність кінцевої аналітичної операції при кількісному визначенні тіотриазоліну дорівнює:

$$\Delta_{FAO} = \sqrt{(\Delta_{FAO}^{st})^2 + (\Delta_{FAO}^{smp})^2} = \sqrt{0,101^2 + 0,84^2} \approx 0,85 \% \quad (4.13)$$

Сумарна невизначеність кінцевої аналітичної операції при кількісному визначенні карбамазепіну дорівнює:

$$\Delta_{FAO} = \sqrt{(\Delta_{FAO}^{st})^2 + (\Delta_{FAO}^{smp})^2} = \sqrt{0,18^2 + 0,25^2} \approx 0,31 \% \quad (4.14)$$

Повна невизначеність методики (Δ_{As}) для тіотриазоліну дорівнює:

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2} = \sqrt{0,76_{SP}^2 + 0,85_{FAO}^2} = 1,14\% \quad (4.15)$$

Повна невизначеність методики (Δ_{As}) для карбамазепіну дорівнює:

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2} = \sqrt{0,55_{SP}^2 + 0,31_{FAO}^2} = 0,63\% \quad (4.16)$$

Розраховане значення повної невизначеності методики для тіотриазоліну та карбамазепіну не перевищує гранично допустиме значення – 1,6 %.

Висновок: методика визначення тіотриазоліну та карбамазепіну методом ВЕРХ в діапазоні застосування методики відповідає критеріям прийнятності для валідаційних характеристик: специфічність, правильність, прецизійність (сходимість) та лінійність. Повна прогнозована невизначеність результатів аналізів не перевищує критичне значення, регламентоване ДФУ.

4.5 Визначення супутніх домішок карбамазепіну та тіотриазоліну в таблетках «Карбатрил»

Визначення супутніх домішок карбамазепіну і тіотриазоліну в таблетках «Карбатрил» проводили методом ВЕРХ [127, 170]. Відповідно до ДФУ 2 видання 5.3.N.2 «Валідація аналітичних методик і випробувань» для методики визначення супутніх домішок карбамазепіну і тіотриазоліну в препараті «Карбатрил» дослідження проведені за такими характеристиками:

- специфічність;
- правильність;
- прецизійність (збіжність);
- лінійність;

- діапазон застосування.

Додатково була розрахована гранична розрахункова невизначеність методики визначення домішок карбамазепіну і тіотриазоліну. Крім того ми спиралися на роботи з валідації д. фарм. н., професора Євтіфєєвої О. А.

При проведенні валідаційного дослідження 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 (Peeк), розміром 100 мм x 4,6 мм, "Chromolith SpeedROD RP-18e" кат. № 1.02129.0001 виробництво ф-ми «Merk KGaA», Німеччина;

Аналітичні ваги моделі AUW 220D, виробництво ф-ми «Shimadzu» Німеччина, невизначеність результатів зважування 0,033 мг

Межі: вміст одиначної домішки тіотриазоліну нормується в межах 1%, сума домішок - не більше 2%. Для домішок карбамазепіну встановлені наступні межі вмісту: одиначна - не більше 0,5%, сума - не більше 2%. Критерії придатності валідаційних характеристик методики розраховували як для 16% допуску вмісту діючих речовин в препараті.

Приготування зразків і проведення випробувань для дослідження характеристики «Специфічність» випробуваній розчин і розчин порівняння тіотриазоліну і карбамазепіну і розчини порівняння А і В готували відповідно до проекту методики.

Зразки для дослідження характеристик правильність, збіжність (прецизійність), лінійність і діапазон застосування готували аналогічно розчину порівняння В, тільки до розчину порівняння тіотриазоліну і карбамазепіну поршневою бюреткою з невизначеністю 0,2 мкл додавали по 0,25 мл, 0,50 мл, 0,75 мл, 1,00 мл і 1,25 мл вихідного розчину 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіону і домішки А карбамазепіну. Ці кількості відповідають концентраціям домішок рівними 50%, 75%, 100%, 125% і 150% від гранично допустимої кількості. В даному випадку

кількість модельних розчинів було скорочено до 5, з причини високої вартості стандартного зразка домішки А.

СПЕЦИФІЧНІСТЬ

Критерії прийнятності:

Додатково до критеріїв прийнятності, які зазначені в звіті про валідацію методики кількісного визначення тіотриазоліну та карбамазепіну в препараті «Карбатрил» повинні виконуватися наступні умови:

1. На хроматограмах розчину «плацебо» препарату (зразок «0») повинні бути відсутні піки з часом утримання, що збігається з часом утримання піків домішок тіотриазоліну і карбамазепіну на хроматограмах розчину порівняння В.

2. Піки тіотриазоліну і карбамазепіну на хроматограмах випробуваного розчину повинні добре розділятися з піками можливих домішок тіотриазоліну і карбамазепіну.

Результати досліджень:

Специфічність методики визначення супутніх домішок тіотриазоліну і карбамазепіну продемонстрована на рис. 4.22.

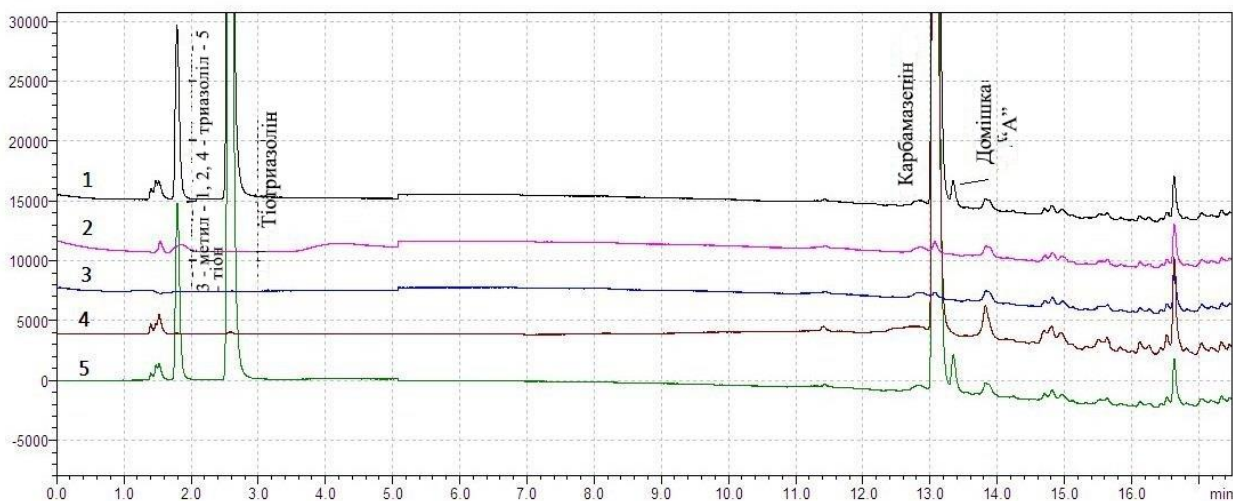


Рис. 4.22 Хроматограми розчинів: 1 - розчин порівняння «В» , 2 - розчин «плацебо» препарату, 3 - Розчинник (бланк), 4 - модельний розчин препарату з карбамазепіном, 5 - Випробуваний розчин з добавками 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-ції і домішки А карбамазепіну

Результати дослідження тесту характеристики «Специфічність».

Специфічність методики визначення супутніх домішок тіотриазоліну і карбамазепіну підтверджується тим, що:

1. На хроматограмі розчину «плацебо» відсутні піки з часом утримання, що збігається з часом утримання піків тіотриазоліну і карбамазепіну і можливих домішок цих речовин.

2. Час утримання піків домішки тіотриазоліну і карбамазепіну на хроматограмі випробуваного розчину збігається з часом утримання відповідних піків на хроматограмі розчину порівняння тіотриазоліну і карбамазепіну.

3. На хроматограмах випробуваного розчину і розчину порівняння тіотриазоліну і карбамазепіну спостерігається практично повне розділення піків тіотриазоліну і карбамазепіну від 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіону і домішки А карбамазепіну (домішок тіотриазоліну і карбамазепіну).

Висновок: методика визначення супутніх домішок тіотриазоліну і карбамазепіну в препараті «Карбатрил» методом ВЕРХ є специфічною.

ПРАВИЛЬНІСТЬ, ЗБІЖНІСТЬ (прецизійність), ЛІНІЙНІСТЬ ТА ДІАПАЗОН ЗАСТОСУВАННЯ

Критерії прийнятності:

Вимоги до лінійності

Залежність між взятою X_i та знайденою U_i кількістю визначуваної речовини в області дії методики повинна бути лінійною. Повинно бути представлено регресійне рівняння:

$$(S_i/S_{st}) \times 100 = b \times (C_i/C_{st}) \times 100 + a, \quad (4.17)$$

$$Y_i = b \times X_i + a$$

Вимоги до вільного члену «а»

Вільний член (а) повинен статистично відрізнятися від нуля.

Значення вільного члена (а) оцінюється за двома критеріями:

1. Критерій статистичної незначущості. Величина a статистично незначно відрізняється від нуля, якщо відхилення a не перевищує свій довірчий інтервал, в даному випадку для 5 модельних розчинів виконується нерівність:

$$a \leq \Delta_a = t(95\%, n-2) \times S_a = 2,132 \times S_a, \quad (4.18)$$

де: S_a - стандартне відхилення для відрізка, який відсікається на осі ординат (для розрахованої регресійної прямої).

2. Критерій практичної незначущості. Якщо не виконується вимога до критерію статистичної незначущості для вільного члена (a), використовують критерій практичної незначущості. Внесок вільного члена (a) в невизначеність результату аналізу повинен бути незначним в порівнянні з максимально допустимою невизначеністю результатів аналізу. Для $B = 16\%$ і $X_{\min} = 50\%$ повинна виконуватися нерівність:

$$a \leq \frac{0,32 \times \Delta_{As} (\%)}{1 - (X_{\min} / 100)} = \frac{0,32 \times 1,6}{1 - (50/100)} = 10,24 \quad (4.19)$$

Вимоги до відносного залишкового стандартного відхилення (SD_0)

Довірчий інтервал експериментальних точок, щодо розрахованої регресійної прямої дорівнює добутку коефіцієнта Стюдента на залишкове стандартне відхилення (RSD_{rest}) та не повинен перевищувати максимально допустиму невизначеність методики аналізу $\Delta_{As\text{max}}$ (число ступенів свободи точок прямої дорівнює $f = 5 - 2 = 3$):

$$SD_0 / b \leq \frac{\Delta_{As}}{t(95\%, 3)} = \frac{1,6}{2,132} = 0,75\% \quad (4.20)$$

де: b - тангенс кута нахилу для розрахованої регресійної прямої.

Вимоги до коефіцієнта кореляції (r)

Концентрації, які досліджуються, характеризуються стандартним відхиленням $RSD_Y = 39,57\%$, яке розраховують за формулою:

$$RSD_y = \sqrt{\frac{\sum (C_i - C_{cp})^2}{C_{cp}^2 \times (g - 1)}} \times 100\%, \quad (4.21)$$

де: C_i - концентрація i -ого розчину;

C_{cp} - середня концентрація розчинів;

g - число вибірок (число точок прямої).

Вимоги до коефіцієнта кореляції розраховують за формулою:

$$r \geq \sqrt{1 - \left(\frac{SD_0}{RSD_Y} \right)^2}, \quad (4.22)$$

$$\sqrt{1 - \left(\frac{RSD_0}{RSD_Y} \right)^2} = \sqrt{1 - \left(\frac{0,75}{39,57} \right)^2} = 0,9998$$

$$r \geq 0,9998.$$

Вимоги до збіжності (прецизійності)

Для оцінки збіжності використовують відносний довірчий інтервал, який повинен бути менше максимально допустимої невизначеності результатів аналізу: $\Delta_Z \leq 5,12\%$ (при $V = 16,0\%$).

Вимоги до правильності

Для оцінки правильності визначається ступінь відповідності між відомим істинним значенням і значенням, отриманим за даною методикою. Правильність методики буде визначатися величиною відношення «знайденого» до «введеного» Z (%) з довірчим інтервалом. Методика не повинна мати значущої систематичної похибки ($\delta\%$), тобто, величина $\delta\% = \left| \bar{Z} - 100 \right|$ повинна незначно відрізнятися від нуля.

Правильність оцінюється за двома критеріями:

1. Критерій статистичної незначущості. Величина $\delta\%$ статистично не відрізняється від нуля, якщо відхилення від 100% не перевищує довірчий інтервал, тобто для 5 модельних розчинів повинна виконуватися нерівність:

$$\delta\% \leq \frac{\Delta_Z}{\sqrt{n}} = \frac{\Delta_Z}{2,236}. \quad (4.23)$$

2. Критерій практичної незначущості. Якщо не виконується вимога до критерію статистичної незначущості, використовують критерій практичної

незначущості в порівнянні з максимально допустимою невизначеністю аналізу: тобто, для $B = 16\%$ повинна виконуватися нерівність:

$$\delta\% \leq 0,32 \times 5,12 = 1,64 \%. \quad (4.24)$$

Мінімально допустимий діапазон застосування методики для визначення домішок - від 50% до 150% від їх граничного вмісту.

Результати досліджень:

Приготування модельних випробуваних розчинів

Характеристики правильності і прецизійності досліджували на модельних розчинах препарату з концентраціями домішки тіотриазоліну (3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіону) і карбамазепіну (домішка А) відповідними 50%, 75%, 100%, 125%, і 150% від їх гранично допустимого вмісту (табл.4.17).

Результати хроматографування модельних розчинів наведені в табл. 4.17

Таблиця 4.17

Результати хроматографування модельних розчинів які містять домішки тіотриазоліну та карбамазепіну 1-5.

№ модельного розчину	Площі піків домішки тіотриазоліну (3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіону)	Площі піків домішки А карбамазепіну
1	149843	19889
2	301622	40019
3	447880	58506
4	589713	80091
5	750642	98525

Хроматограми модельних розчинів наведені нижче.

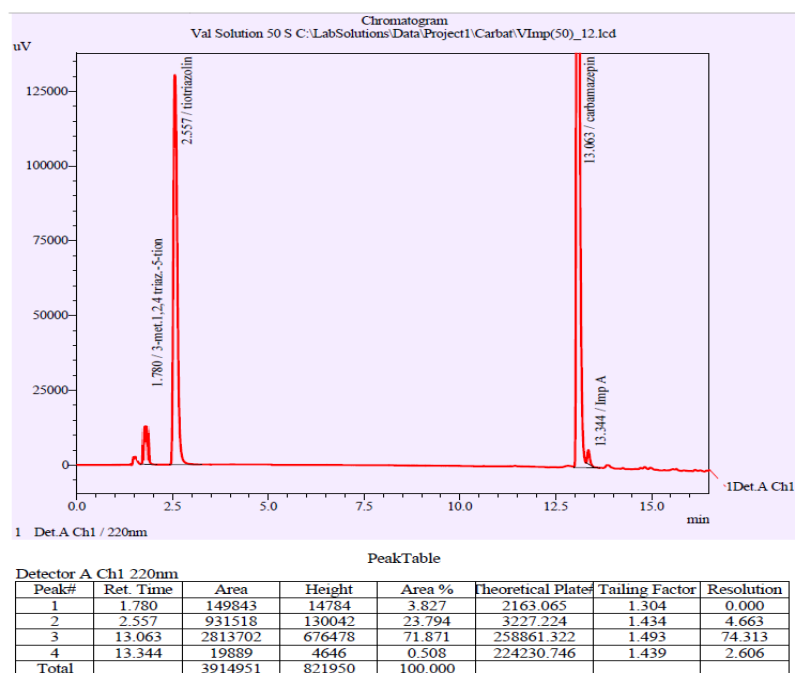


Рис. 4.23 Хроматограма модельного розчину з домішками тіотриазоліну та карбамазепіну відповідними 50 % від ГДК

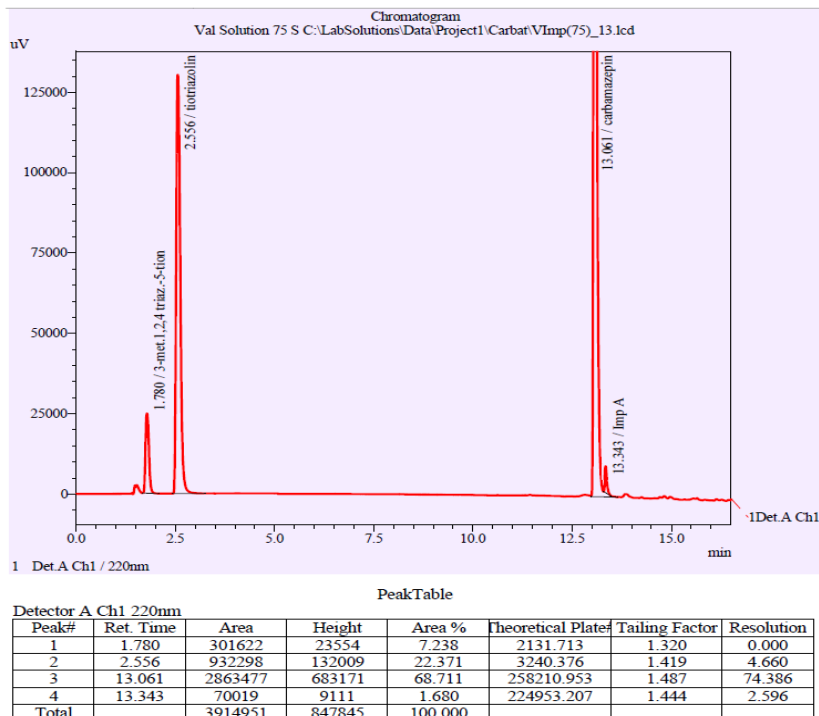


Рис. 4.24 Хроматограма модельного розчину з домішками тіотриазоліну і карбамазепіну відповідними 75% від ГДК

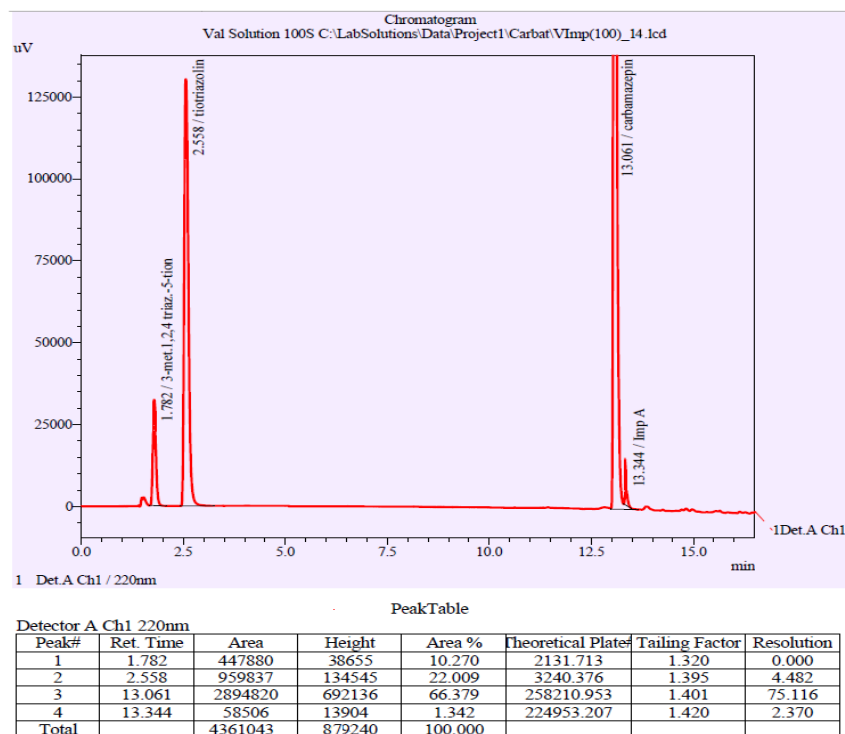


Рис. 4.25 Хроматограма модельного розчину з домішками тіотриазоліну і карбамазепіну відповідними 100% від ГДК

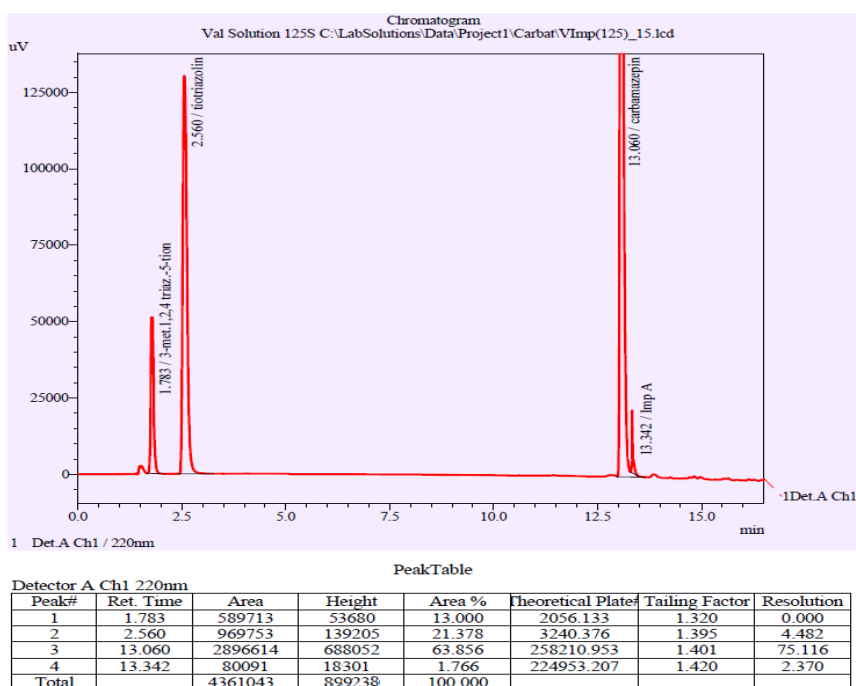


Рис. 4.26 Хроматограма модельного розчину з домішками тіотриазоліну і карбамазепіну відповідними 125% від ГДК

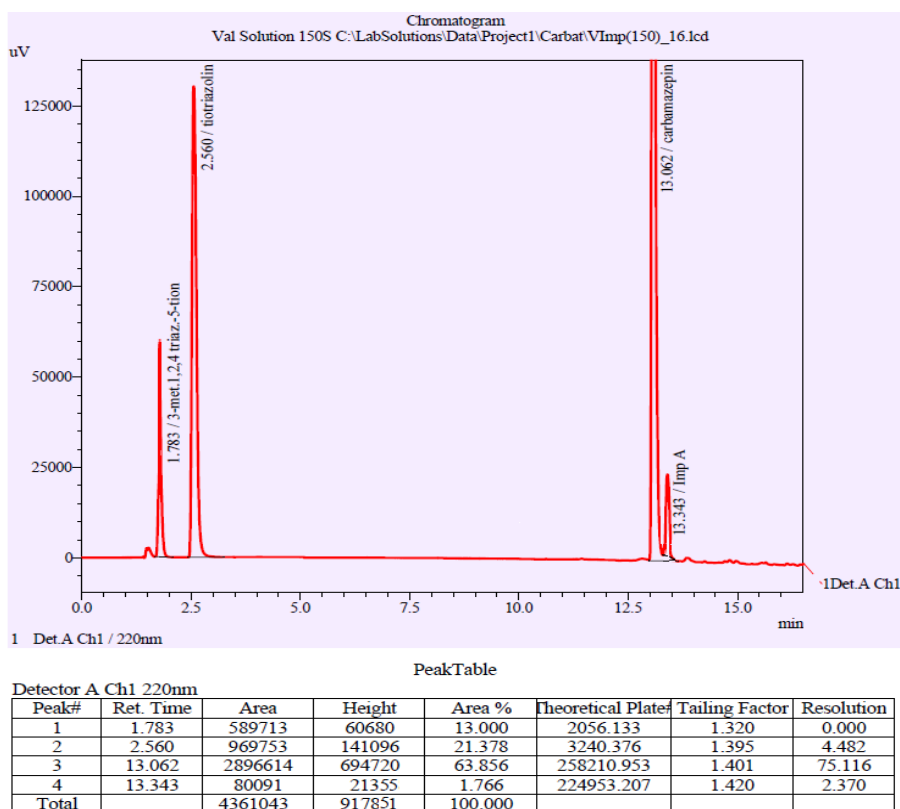


Рис. 4.27 Хроматограма модельного розчину з домішками тіотриазоліну і карбамазепіну відповідними 150% від ГДК

Правильність і збіжність

Правильність і збіжність методики була перевірена методом «введено-знайдено». Результати визначення домішок тіотриазоліну і карбамазепіну в модельних розчинах в області аналітичних концентрацій і результати розрахунків метрологічних характеристик представлені в табл. 4.18, 4.19.

Таблиця 4.18

**Результати аналізу модельних розчинів, що містять від 50% до 150%
домішки тіотриазоліну по відношенню до гранично допустимої концентрації, і
їх статистична обробка**

№ розчину	Введено в % від номінальної концентрації (X _i , факт., %)	Знайдено в % від номінальної концентрації (Y _i , %)	Знайдено в % до введеного Z _i = 100 • (Y _i /X _i)
1	50	49,63	99,26
2	75	75,45	100,6
3	100	100,33	100,33
4	125	124,46	99,57
5	150	150,13	100,09
Середнє, Z _{ср} , % =			99,97
Відносне стандартне відхилення, RSD _z , % =			0,55
Відносний довірчий інтервал Δ _z % = t (95 %, 5 – 2) x RSD _z = 2.13 x 0,55 =			1,17
Критичне значення для збіжності результатів Δ _{As} , % =			5,12
Систематична помилка δ % = Z _{ср} – 100 =			0,03
Критерій незначущості систематичної похибки: 1) статистична незначущість: δ < Δ _z : √5 = 1,17 : 2,24 ≈ 0,52 % > 0,03 % Якщо не виконується 1), то δ ≤ max δ: 2) практична незначущість: δ% ≤ 0,32 × 5,12 = 1,63 % > 0,03 %			Виконується Виконується
Загальний висновок про методику			КОРЕКТНА

Таблиця 4.19

**Результати аналізу модельних розчинів які містять від 50 % до 150 % домішки
А карбамазепіну по відношенню до гранично допустимої концентрації, та їх
статистична обробка**

№ раствора	Введено в % от номинальной концентрации (X_i , факт., %)	Найдено в % от номинальной концентрации (Y_i , %)	Найдено в % к введенному $Z_i = 100 \cdot (Y_i/X_i)$
1	50	50,70	101,4
2	75	76,20	101,6
3	100	99,62	99,62
4	125	126,96	101,57
5	150	150,32	100,21
Середнє, Z_{cp} , % =			100,88
Відносне стандартне відхилення, RSD_z , % =			0,90
Відносний довірчий інтервал Δ_z % = $t(95\%, 9 - 2) \times RSD_z = 2,13 \times 0,90 =$			1,93
Критичне значення для збіжності результатів Δ_{As} , % =			5,12
Систематична помилка δ % = $ Z_{cp} - 100 =$			0,88
Критерій незначущості систематичної похибки: 1) статистична незначущість: $\delta < \Delta_z : \sqrt{5} = 1,92 : 2,24 = 0,86\% > 0,88\%$ Якщо не виконується 1), то $\delta \leq \max \delta$: 2) практична незначущість: $\delta\% \leq 0,32 \times 5,12 = 1,63\% > 0,88\%$			Невиконується Виконується
Загальний висновок про методику			КОРЕКТНА

З даних, наведених в табл. 4.18 і 4.19, видно, що методика визначення домішок тіотриазоліну і карбамазепіну характеризується достатньою правильністю та збіжністю (прецизійністю) у всьому діапазоні концентрацій (від 50% до 150%) і є коректною.

Як свідчать дані, наведені в табл. 4.18 і 4.19, в діапазоні концентрацій домішок тіотриазоліну і карбамазепіну від 50% до 150% по відношенню до максимально допустимої концентрації, методика не має практично значущою систематичної помилки.

Характеристику «Лінійність» досліджували в діапазоні концентрацій домішок тіотриазоліну і карбамазепіну від 50% до 150% по відношенню до номінального значення.

Графік лінійної залежності представлений на рис. 4.28 і 4.29, а результати розрахунку параметрів лінійної залежності - в табл. 4.20 і 4.21.

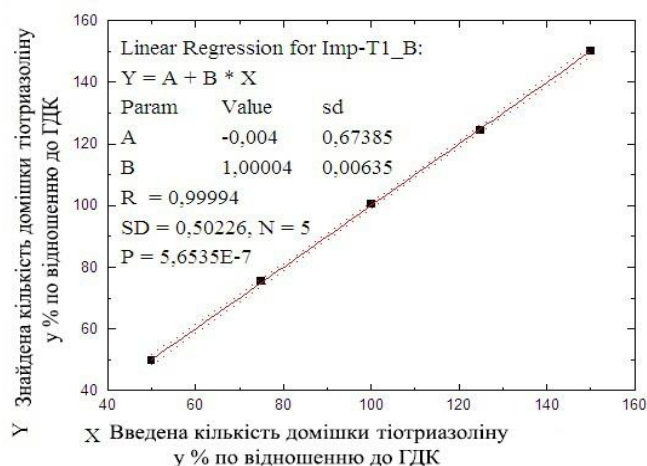


Рис. 4.28 Лінійна залежність знайденої концентрації домішки тіотриазоліну від її введеної концентрації в нормалізованих координатах

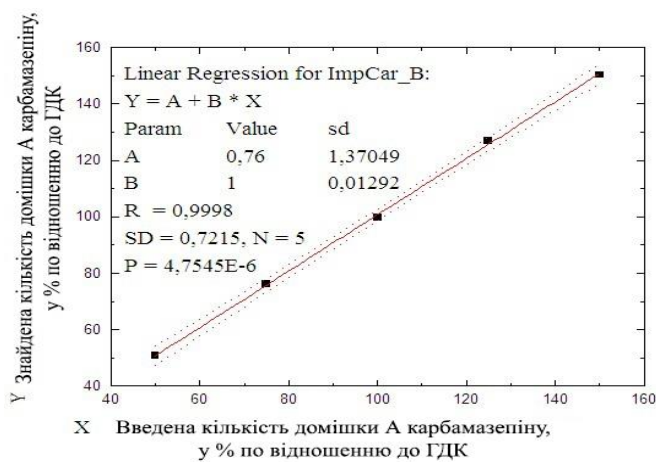


Рис. 4.29 Лінійна залежність знайденої концентрації домішки карбамазепіну від її введеної концентрації в нормалізованих координатах

Таблиця 4.20

Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої концентрації домішки тіотриазоліну від її введеної концентрації

Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Заключення
b	1,0004			
S _b	0,00635			
a	-0,0040	≤ 1,44	≤ 10,21	Витримується за 1 категорією
S _a	0,67385			
SD ₀	0,5022			
SD ₀ /b	0,5020	≤ 0,75		Виконуються
r	0,99994	≥ 0,9998		Виконуються

Таблиця 4.21

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

Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Заклучення
b	1			
S _b	0,01292			
a	0,76	≤ 2,92	≤ 2,56	Витримується за 1 категорією
S _a	1,3705			
SD ₀	0,7215			
SD ₀ /b	0,7215	≤ 0,84		Виконуються
r	0,9998	≥ 0,9998		Виконуються

Оцінка результатів:

Методика характеризується достатньою збіжністю, так як знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини Δ_Z для домішок тіотриазоліну і карбамазепіну не перевищує критичне значення для збіжності результатів (5,12%) (табл. 4.18, 4.19).

Методика характеризується достатньою точністю, так як виконується критерій незначущості систематичної помилки методики. Систематична помилка методики задовольняє вимогам статистичної (для домішки тіотриазоліну) і практичної (для домішки карбамазепіну) незначущості:

Високе значення коефіцієнту кореляції $r = 0,99994$ і $0,9998$ задовольняє вимоги критерію прийнятності ($r = 0,9998$) і підтверджує лінійну залежність між

взятою і знайденою кількістю домішок тіотриазоліну і карбамазепіну в області від 50% до 150% щодо його номінального вмісту в препараті.

Виконуються вимоги до параметрів лінійної залежності (a, SD_0 / b, r) методики визначення тіотриазоліну та карбамазепіну в усьому діапазоні концентрацій від 50% до 150% від номінального значення (табл. 4.20, 4.21).

ПРОГНОЗ ПОВНОЇ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ МЕТОДИКИ

Для підтвердження коректності методики при відтворенні в інших лабораторіях проведено прогноз повної невизначеності методики. Повна невизначеність методики аналізу (Δ_{As}) включає в себе невизначеність пробопідготовки (Δ_{SP}) і невизначеність кінцевої аналітичної операції (Δ_{FAO}):

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2} \quad (4.25)$$

Критерій прийнятності:

Прогнозована повна невизначеність результатів аналізу не повинна перевищувати максимально допустиму невизначеність результатів аналізу для допуску вмісту $\pm 16\%$ - $\max \Delta_{As} \leq 5,12\%$.

Оцінка методики:

Очікувана невизначеність пробопідготовки складається з невизначеності наважки препарату і наважки, взятої для приготування розчину порівняння, доведення до мітки розчинів і розведення. Розрахунок проведено з розрахункових формул проекту ФСП з використанням підходу до допустимої невизначеності мірного посуду. Розрахунок і величини невизначеності процедури пробопідготовки випробуваного розчину наведено вище (табл. 4.15). Невизначеність приготування випробуваного розчину становить 0,23%.

Розчин порівняння А готують шляхом розведення випробуваного розчину в 100 разів, тобто враховується тільки невизначеність об'єму піпетки місткістю 0,5 мл (1,23%) і невизначеність об'єму мірної колби місткістю 100 мл (0,12%), звідси невизначеність приготування розчину порівняння А становить 1,24%.

Невизначеність результатів кінцевої аналітичної операції розраховували за результатами хроматографування модельного розчину з концентраціями домішок які відповідають гранично допустимим.

Таблиця 4.22

**Відносне стандартне відхилення площ піків тіотриазоліну і карбамазепіну
(А)**

	<i>Домішка Тіотриазоліну</i>	<i>Домішка Карбамазепіну</i>
	A_0^*	A_0^*
	447880	58506
	440098	58459
	455361	60018
<i>RSD</i> , %	1,71	1,50
<i>RSD</i> _{max} , % ($n_0 = 3$, $B = 16\%$)	2,04	
* A_0 – площа піку домішки тіотриазоліну чи карбамазепіну, отримана з хроматограм розчину порівняння А.		

Отримані значення відносних стандартних відхилень для площ піків домішок тіотриазоліну і карбамазепіну менше допустимого $RSD_{max},\% (n_0 = 3, B = 16\%) = 2,04\%$.

Невизначеність кінцевої аналітичної операції для домішки тіотриазоліну дорівнює:

$$\Delta_{FAO}^{st} = \frac{1}{\sqrt{3}} \times t(95\%, n_0 - 1) \times RSD = \frac{1}{\sqrt{3}} \times 2,92 \times 1,71 = 2,88 \% \quad (4.26)$$

Невизначеність кінцевої аналітичної операції для домішки карбамазепіну дорівнює:

$$\Delta_{FAO}^{st} = \frac{1}{\sqrt{3}} \times t(95\%, n_0 - 1) \times RSD = \frac{1}{\sqrt{3}} \times 2,92 \times 1,50 \approx 2,53 \% \quad (4.27)$$

Якщо площа піків домішки буде аналогічна площі піку тіотриазоліну на хроматограмі розчину порівняння А то сумарна невизначеність кінцевої аналітичної операції буде дорівнювати:

$$\Delta_{FAO} = \sqrt{(\Delta_{FAO}^{st})^2 \times 2} = \sqrt{2,88^2 \times 2} \approx 4,07 \% \quad (4.28)$$

I для домішки карбазолу - 3,58%:

Звідси повна невизначеність методики (Δ_{As}) для домішки тіотриазоліну дорівнює:

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2} = \sqrt{1,24_{SP}^2 + 4,07_{FAO}^2} = 4,26\% \quad (4.29)$$

Повна невизначеність методики (Δ_{As}) для домішки карбазолу дорівнює:

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2} = \sqrt{1,24_{SP}^2 + 3,58_{FAO}^2} = 3,79\% \quad (4.30)$$

Розраховане значення повної невизначеності методики для визначення домішок тіотриазоліну і карбамазепіну не перевищує гранично допустиме значення - 5,12%.

Підводячи ризику під усім вище наведеним можна сказати, що методика визначення домішок тіотриазоліну і карбамазепіну методом ВЕРХ в діапазоні застосування методики відповідає критеріям прийнятності для валідаційних характеристик: специфічність, правильність, прецизійність (збіжність) та лінійність. Повна прогнозована невизначеність результатів аналізів не перевищує критичне значення, регламентоване ДФУ.

4.6 Встановлення умов зберігання і терміну придатності таблеток «Карбатрил»

Під вивченням стабільності таблетованих лікарських форм розуміють отримання інформації про те, яким чином змінюється їх якість з плином часу під впливом факторів навколишнього середовища (температури, вологості, освітлення). Отримані дані використовуються для встановлення рекомендованих умов зберігання і термінів придатності лікарського засобу. Тому було проведено дослідження стабільності таблетованого, комбінованого, фіксованого лікарського засобу «Карбатрил» для визначення терміну придатності та умов їх зберігання [35, 103, 114].

Дослідження стабільності проводили згідно настанови 42-3.3:2004 «Настанова з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності», де вказані рекомендації

стосовно вивчення стабільності препаратів [117]. При розробці складу нового лікарського препарату термін придатності визначають експериментально, шляхом періодичної оцінки вказаних в МКЯ показників якості.

Дослідження проводили для таблеток, які було виготовлено в лабораторних умовах та расфасовані у блістери.

За випробуваними зразками таблеток спостерігали протягом 27 місяців у сухому захищеному від світла місці, при температурі $25\pm 2^{\circ}\text{C}$. Для оцінки якості таблеток, що зберігалися у вищевказаних умовах, оцінювали зовнішній вигляд, проводили ідентифікацію, визначали кількісний вміст діючої речовини [103, 114].

Встановлено, що при зберіганні впродовж 27 місяців та температурі $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ і відносній вологості $60\pm 5\%$, захищеному від світла місці таблетки відповідали вимогам проекту МКЯ. Тому запропоновано встановити термін придатності 2 роки в сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25°C (Додаток Б).

Висновки до розділу 4

1. Розробили методику для якісного та кількісного визначення діючих речовин в модельній суміші: карбамазепіну та тіотриазоліну одним з найсучасніших методів ВЕРХ. Було 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. Для проведення аналізу саме цим методом були підібрані рухома та нерухома фаза, а також оптимальні умови проведення дослідження: колонка, елюент, швидкість рухомої фази, довжина хвилі детектора, температура та обсяг введеної проби.
2. Розроблена та апробована методика ВЕРХ для стандартизації діючих речовин в таблетковій масі «Карбатрил», при цьому встановлено, що запропонована методика ВЕРХ є високочутливою та відтворюваною (Додаток П).

3. Розроблена та апробована методика ВЕРХ для стандартизації (ідентифікація, розчинення, 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.
4. За результатами проведених досліджень розроблено специфікацію та проект МКЯ на таблетки «Карбатрил» (Додаток Р).
5. Розроблена методика кількісного визначення та визначення домішок діючих речовин у таблетках «Карбатрил» була валідована та перевірена за такими характеристиками як специфічність, лінійність, діапазон застосування, правильність та прецизійність (сходимість).
6. 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).

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Німенко, Г. Р. Визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в штучній суміші методом ВЕРХ / Німенко Г. Р. // Буковинський міжнар. мед. конгрес : зб. тез, 2-4 квіт. 2016 р. – Чернівці, 2016. – С. 587. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

2. Німенко, Г. Р. Підбір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ / Німенко Г. Р. // Сучасні аспекти медицини і фармації - 2016 : тези доп. Всеукр. наук.- практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю - 2016. – Запоріжжя, 2016. – С. 240-241. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

3. Щодо сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ. Повідомлення 1: підбір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну у модельній суміші методом ВЕРХ / Кучеренко Л. І.,

Німенко Г. Р., Ващенко О. В., Ващенко В. В. // Фармац. часопис. – 2016. – № 1. – С. 54–58. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

4. 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) / Кучеренко Л. І., Німенко Г. Р., Ващенко О. В., Ващенко В. В. // «Фармаком»: наук.-практ. журн. – 2016. – №2. – С. 27-32. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

5. Кучеренко, Л. І. Підбір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ (градієнтне елюювання) / Кучеренко Л. І., Німенко Г. Р. // VIII Нац. з'їзд фармацевтів України «Фармація ХХІ століття: тенденції та перспективи», 13-16 вер. 2016 р. – Х., 2016. – С. 197. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

6. Кучеренко, Л. И. Стандартизация действующих веществ карбамазепина и тиотриазолина в модельной смеси / Кучеренко Л. И., Нищенко А. Р. // Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 10-11 листоп. 2016 р. – Тернопіль, 2016. – С. 182-184. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

7. Кучеренко, Л. И. Разработка методов контроля качества смеси карбамазепина и тиотриазолина / Кучеренко Л. И., Нищенко А. Р., Портная Е. А. // «Рецепт»: Междунар. науч.-практ. журн. – 2016. – № 6. – С. 683-689. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

8. Kucherenko L. About staged control of "Karbatril" tablets / Kucherenko L., Nimenko A., Moruyak Z. // «Рецепт»: Междунар. науч.-практ. журн. – 2017. – № 1. – С. 17-24. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

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

10. Німенко, А. Р. Стандартизація действующих веществ в таблеточной массе «Карбатрил» / Німенко А. Р., Данильченко А. А. // Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017 : тези доп. Всеукр. наук.- практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвячена дню науки - 2017. – Запоріжжя, 2017. – С. 153. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

На сьогоднішній день в лікуванні епілепсії широко та ефективно використовується препарат протисудомної дії карбамазепін. Механізм фармакологічної дії карбамазепіну пов'язаний з блокуванням натрієвих каналів в мембранах нейронів центральної нервової системи (ЦНС), що дозволяє нервовим клітинам генерувати потенціали дії. При цьому карбамазепін ймовірно взаємодіє з рецепторами, які пов'язані з повільними натрієвими каналами, блокуючи цим самим їх активацію. Карбамазепін застосовують при психомоторній епілепсії, сильних нападах, змішаних формах (головним чином при комбінації великих нападів з психомоторними проявами), локальних формах (посттравматичного та постенцефалітичного походження). При малих нападах карбамазепін недостатньо ефективний. Його застосовують для попередження розвитку судомних нападів при синдромі алкогольної абстиненції (в умовах стаціонару), невралгії тройничного нерву, спазмах м'язів лица при невралгії тройничного нерву, глософарингеальної невралгії, больовому синдромі при діабетичній невропатії, нецукровому діабеті центрального генезу, поліурії та полідипсії нейрогормональної природи. Карбамазепін також застосовують при лікуванні афективних розладів. За існуючими даними, препарат ефективний при маніакально-депресивних станах, при цьому його дія більш виражена при маніакальному синдромі, ніж при депресії. Однак, наявні серйозні побічні ефекти карбамазепіну в межах від 33-60 % зі сторони ЦНС, серцево-судинної, ендокринної системи, системи кровотворення обмежують його широке застосування в клініці. Препарат впливає на психіку пацієнта: від одного до десяти відсотків пацієнтів страждають баченнями чи слуховими галюцинаціями, огидою до їжі, нервозністю, порушенням орієнтації в просторі та в одиничних випадках фіксувалися реактивні психози. Карбамазепін надає негативні реакції на серцево-судинну систему – викликає брадикардію, аритмію, погіршення течії стенокардії, AV- блокаду, застійну серцеву недостатність, гіпер- чи гіпотензію, тромбоз, тромбоемболію, зниження толерантності до фізичних навантажень, а

також викликає загострення ішемічної хвороби серця. Препарат може викликати алергічні прояви. Частіш всього це висипи на тілі, в одиничних випадках зуд, вовчакоподібні ознаки, синдром Стівена-Джонсона, фотосенсибілізація. Крім того, ймовірно і порушення роботи нирок, органів дихання, міокарду, підшлункової залози, кишечника. Так, зі сторони печінки карбамазепін викликає пригнічення мікросомального окислення в гепатоцитах, підвищення в крові активності АлТ і АсТ та лужної фосфатази, жовтяниця, холестатичний гепатит, грануломатозний гепатит, гепатоспленомегалія, підвищення рівня холестерину та тригліцеридів. Препарат викликає роздратування слизової шлунка, гастрити. Препарат викликає блювоту, висушування слизової оболонки рота, рідше порушення дефекації, біль в епігастрії, в одиничних випадках панкреатит. Карбамазепін являє негативну дію на видільну систему нирок, що проявляється порушеннями електролітного балансу, гіпонатріємія, затримкою рідини, набряками. В особливо рідких випадках при лікуванні карбамазепіном спостерігається асептичний менінгіт, ангіоневротичний набряк, анафілактичні прояви, еозинофільне запалення легенів чи алергічний пневмоніт. При появі алергічних реакцій необхідно терміново відмовитись від прийому препарату та проконсультуватися у невропатолога. Лікування карбамазепіном може вплинути на роботу жалоз внутрішньої секреції та метаболізм, викликаючи збільшення ваги, набряки, порушення вироблення пролактину, тироксину, тіреотропного гормону. Також препарат може вплинути і на роботу сечостатевої системи, викликаючи в одиничних випадках порушення роботи нирок, нефрит, часті позиви до сечовиділення, порушення потенції.

Розробка та створення високоефективних, а також безпечних лікарських засобів – актуальна задача сучасної фармакології та фармації [151]. Відкриттями останніх десятиліть було встановлено, що більшість розповсюджених захворювань людини, які зменшують тривалість життя та знижують соціальну активність, особливо патологія ССС, дихальних шляхів, нейродегенеративне захворювання, злоякісні новоутворення, в своєму патогенезі мають чітко виражену вільно-радикальну фазу. Здатність антиоксидантів гальмувати розвиток оксидативного стресу, стабілізувати структуру та функції клітинних мембран та створювати

оптимальні умови для гомеостазу клітин та тканин, дає патогенетичне обґрунтування для їх застосування в комплексному лікуванні інфаркту міокарда, мозкових інсультів, гепатиту, атеросклерозу і т.д. з метою потенціювання ефективності засобів базової терапії. В останній час прослідковується створення лікарських засобів на основі фіксованих комбінацій, які містять сумісні за фізико-хімічними та фармакологічними характеристиками антиоксидант та препарат базової терапії, що визначає їх більш високу, в порівнянні з застосуванням у вигляді окремих компонентів комплексного лікування, терапевтичну ефективність та безпечність. І саме таким антиоксидантним препаратом є тіотриазолін.

На підставі всього вище зазначеного і був створений новий протиепілептичний комбінований препарат «Карбатрил», який виявляє виражені антидепресивні, ноотропні, нейропротективні і антиоксидантні властивості на основі фіксованої комбінації карбамазепіну з тіотриазоліном у дозах 150 мг та 100 мг відповідно.

В усіх наведених нижче дослідженнях безпосередню участь приймала здобувач Німенко Г. Р. згідно програми сумісних досліджень. Крім того згідно договорів були проведені: дослідження гострої та хронічної токсичності таблеток «Карбатрил» (звіт 149 стр.); доклінічне вивчення на лабораторних тваринах специфічної активності таблеток «Карбатрил» в порівнянні з карбамазепіном (звіт 98 стр.); дослідження токсикологічних параметрів та специфічної фармакологічної активності комбінованого препарату (звіт 215 стр.); аналітичний звіт з репродуктивної безпечності комбінованого проти епілептичного препарату «Карбатрил» та його активних фармацевтичних інгредієнтів (звіт 7 стр.). Фармакологічні дослідження були проведені згідно договорів про співпрацю в ліцензованих лабораторіях під керівництвом проф. Беленічева І. Ф., проф. Абрамова А. В., проф. Мамчура В. Й., проф. Опришко В. І.

5.1 Визначення гострої токсичності таблеток «Карбатрил» при внутришньошлунковому введенні мишам та крисам

Однією з найбільш гострих проблем є дослідження безпеки потенційних ліків, у зв'язку зі збільшенням кількості нових лікарських засобів, що у свою чергу супроводжується виникненням різних за проявом і ступенем тяжкості побічних реакцій. Співвідношення між ефективністю та токсичністю є однією з головних вимог до потенційних лікарських засобів. За рахунок експериментальних досліджень можна передбачити більшість з небажаних проявів. Це дозволить гарантувати безпечність клінічних випробувань. Вивчення безпеки потенційних ліків, зокрема гострої токсичності, є одним з найважливіших необхідних етапів розробки нових препаратів [56, 57, 64, 73, 112, 147, 164].

Результати проведених нами досліджень, представлені в табл. 5.1, свідчать про те, що одноразове внутришньошлункове введення досліджуваного препарату «Карбатрил», що містить фіксовану комбінацію карбамазепіну з тіотриазоліном у вигляді таблеток викликає 100% загибель тварин протягом доби в дозі 3200 мг/кг. У той же час введення субстанції карбамазепіну з тіотриазоліном у вигляді механічної суміші вже на дозі 3000 мг/кг токсичне для тварин (100% летальність), а в разі введення карбамазепіну - в дозі 1000 мг/кг. Спостереження за тваринами, які отримували проміжні дози препарату, дозволили визначити LD_{50} за допомогою методу найменших квадратів.

Клінічна картина гострого отруєння мишей при внутришньошлунковому надходженні досліджуваних таблеток, а також субстанції, таблеток карбамазепіну була однотипною, характеризувалася гіподинамією тварин, порушенням функції дихання і загибеллю.

Таблиця 5.1

**Вивчення гострої токсичності таблеток «Карбатрил» у мишей при
внутришньошлунковому введенні**

Препарат	Доза, мг/кг	Кількість тварин			Леталь- ність, %	LD ₅₀ мг/кг
		Загальна	Загиблих	Що вижили		
1	2	3	4	5	6	7
1 група – комбіновані таблетки «Карбатрил»	2600	6	0	6	0	3058±74
	2800	6	1	5	16,7	
	3000	6	3	3	50,0	
	3200	6	6	0	100,0	
2 група – субстанція карбамазепін у+тіотриазолі ну (препарат порівняння)	2400	6	0	6	0	2656±70
	2600	6	2	4	33,3	
	2800	6	5	1	83,3	
	3000	6	6	0	100,0	
3 група – таблетки карбамазепін у (препарат порівняння)	600	6	0	6	0	833±30
	700	6	1	5	16,7	
	800	6	3	3	50,0	
	900	6	5	1	83,3	
	1000	6	6	0	100,0	

LD₅₀ таблеток «Карбатрил», що містять карбамазепін і тіотриазолін, дорівнює 3058 мг/кг (в розрахунку на таблеткову масу), з них на масову частку карбамазепіну доводиться 1529 мг, тіотриазоліну 1019,3 мг і допоміжних речовин 509,7 мг.

Слід звернути увагу, що протягом декількох годин після введення досліджуваних таблеток, комбінованої субстанції і таблеток карбамазепіну спостерігалось зниження рухової активності мишей. Видимих патологічних змін зовнішнього вигляду і поведінки експериментальних тварин на 1,7 і 14 добу після одноразового внутрішньошлункового введення препарату не зареєстровано. Встановлено, що динаміка зміни маси тіла мишей, які отримували 3058 мг/кг таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном, перебувала в межах фізіологічної норми (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Динаміка приросту маси тіла мишей після одноразового
внутрішньошлункового введення таблеток «Карбатрил» (3058 мг/кг), М + m**

Терміни спостереження	Вихідний стан, (г)	7-ма доба, (г)	14-та доба, (г)
Інтактні тварини	19,8 ± 7,6	20,8 ± 5,8 +5,0 %	21,6 ± 4,4 +9,1 %
«Карбатрил»	21,2 ± 4,8	20,8 ± 4,8 -1,9 %	18,4 ± 6,8 -13,2 %

В табл. 5.3 представлені дані досліджень, які проведені на щурах і свідчать про те, що одноразове внутрішньошлункове введення досліджуваного препарату, який містить фіксовану комбінацію карбамазепіну з тіотриазоліном викликає 100% загибель тварин протягом доби в дозі 5000 мг/кг. Уведення субстанції карбамазепіну в дозі 2000 мг/кг також токсичне для тварин (100% летальність). Спостереження за тваринами, які отримували проміжні дози препарату, дозволили визначити LD₅₀ за допомогою методу найменших квадратів. Клінічна картина гострого отруєння щурів при внутрішньошлунковому уведенні комбінованих таблеток, а також субстанції була схожою та характеризувалася гіподинамією тварин, порушенням функції дихання і загибеллю.

Таблиця 5.3

**Вивчення гострої токсичності таблеток «Карбатрил» у щурів при
внутрішньошлунковому введенні**

Препарат	Доза, мг/кг	Кількість тварин			Летальність, %	LD ₅₀ мг/кг
		Загальна	Загиблих	Що вижили		
1	2	3	4	5	6	7
1 група – комбіновані таблетки «Карбатрил»	3500	6	0	6	0	4645±190
	4000	6	1	5	16,7	
	4500	6	3	3	50,0	
	5000	6	6	0	100,0	

Продовж. табл. 5.3

1	2	3	4	5	6	7
2 група – субстанція карбамазепін у+тіотриазол іну (препарат порівняння)	3500 4000 4500 5000	6 6 6 6	0 2 5 6	6 4 1 0	0 33,3 83,3 100,0	4135±175
3 група – субстанція карбамазепін у (препарат порівняння)	1200 1400 1600 1800 2000	6 6 6 6 6	0 1 2 3 6	6 5 4 3 0	0 16,7 33,3 50,0 100,0	1668±56

LD₅₀ комбінованого препарату «Карбатрил», що містить карбамазепін і тіотриазолін, дорівнює 4645 мг/кг (в розрахунку на таблеткову масу), з них на масову частку карбамазепіну припадає 2322,5 мг, тіотриазоліну 1548,5 мг і допоміжних речовин 774 мг.

Протягом декількох годин після введення препарату спостерігалось зниження рухової активності щурів. Видимих патологічних змін зовнішнього вигляду і поведінки експериментальних тварин на 1,7 і 14 добу після одноразового внутрішньошлункового введення не з'являлося.

Встановлено, що динаміка зміни маси тіла щурів, які отримували 4645 мг/кг таблеток карбамазепіну з тіотриазоліном, перебувала в межах фізіологічної норми (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Динаміка приросту маси тіла щурів після одноразового
внутрішньошлункового введення таблеток «Карбатрил» (4645 мг/кг), М + m**

Терміни спостереження	Вихідний стан, (г)	7-ма доба, (г)	14-та доба, (г)
Інтактні тварини	180,6 ± 6,2	189,3 ± 8,1 +4,8 %	195,3 ± 5,2 +8,1 %
«Карбатрил»	194,5 ± 7,4	203,2 ± 6,2 +4,5 %	198,2 ± 7,9 +1,9 %

Проаналізувавши результати вивчення гострої токсичності, досліджуваних таблеток, що містять карбамазепін і тіотриазолін, їх можна зарахувати до IV класу токсичності (малотоксичні речовини) тобто вони не виявляють місцево-подразнювальної, алергогенної дії, мають слабковиражену видову чутливість, не кумулюються в організмі. Субстанція цієї ж комбінації характеризується близькими показниками і також може бути віднесена до IV класу токсичності.

5.2 Порівняльна оцінка впливу карбамазепіну і таблеток «Карбатрил» на вищі функції ЦНС

Для підтвердження ефективності нового препарату була проведена порівняльна оцінка впливу карбамазепіну і таблеток «Карбатрил» на вищі функції ЦНС за такими показниками як референтна і робоча пам'ять, а також рухова і пошукова активність.

Дослідження було проведено у відповідності до Директиви 2010 / 63EU Європейського парламенту і Ради від 22 вересня 2010 року про захист тварин, що використовуються для наукових цілей, а також з національними «Спільними етичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2001) і вказівками, викладеними в «Основні засади вивчення токсичності потенційних фармакологічних препаратів» (ДФЦ України, К., 2000). Проведення експерименту було схвалено Комісією з біоетики Запорізького державного медичного університету.

Дослідження проведено на 20 щурах лінії Wistar віком 6 місяців масою 220-290 гр. Тварини містилися в стандартних умовах віварію (12-годинний світловий цикл, температура 22⁰C). Для проведення справжніх експериментів тварин піддавали харчової депривації, особливості якої описані нижче. З метою приручення щурів перед початком експерименту тримали в руках по 2-3 хв. Протягом 5 днів, що полегшувало подальші експериментальні дослідження [71, 94, 101, 144, 153, 191].

Тварини були розділені на 4 групи: 1) 5 тварин, інтакт; 2) 5 тварин, яким проводилося внутришньошлункове зондове введення дистильованої води

(розчинник) в обсязі 1 мл; 3) 5 тварин, яким проводилося внутрішньошлункове зондове введення таблеток карбамазепіну в терапевтичній дозі 75мг/кг (в перерахунку з щурів на людину враховує коефіцієнт видової чутливості щур / людина - 30. Таким чином, 75 ділимо на 30 і множимо на 70 (середню масу людини) = 175 мг тому запропано терапевтичну дозу 150 мг) в перерахунку на субстанцію, на 1% крохмального слизу (1 мл); 4) 5 тварин, яким проводилося внутрішньошлункове зондове введення таблеток комбінованого препарату «Карбатрил» (карбамазепін 150 мг і тіотриазолін 100 мг) в дозі 150 мг/кг (75 мг/кг в перерахунку на субстанцію карбамазепін) на 1% крохмального слизу (1 мл). Введення проводилося один раз на добу о 10:00 в умовах віварію протягом 10 днів.

Оцінка референтної і робочої пам'яті

Щурів піддавали харчової депривації. Їжа була доступна щодня протягом 1 год. Тварин доводили до 85% початкової маси шляхом обмеження харчової дієти з вільним доступом до води.

Дослідження пам'яті проводили за допомогою радіального лабіринту LE760 (AgnTho's, Sweden), як зазначено. Восьмипроменевий радіальний лабіринт складається з восьмикутної платформи (довжина сторони 22 см), від якої відходять пронумеровані від 1 до 8 радіального променя-доріжки довжиною 70 см і шириною 10 см з заглибленнями для годівниць на кінці (діаметр 2 см, глибина 1,5 см). Кожна доріжка може бути закрита за допомогою гільйотинного механізму незалежно один від одного. Вся установка розташовувалася на висоті 70 см від підлоги. Дослідження проводилося в повній тиші.

Починаючи з першого дня введення препаратів тварини поміщалися в центральний майданчик лабіринту з 4-ма закритими променями і 4-ма відкритими променями, в годівницях яких розміщувалося 200 мг харчових гранул. Комбінація відкритих і закритих променів була індивідуальною і постійною для кожної тварини. Протягом наступних 5-ти днів тварина навчалася знаходженню їжі, використовуючи зовнішні візуальні орієнтири. Навчання проводилося протягом 10 хвилин або до знаходження твариною всіх чотирьох джерел їжі. Експеримент повторювали щодня, дворазово з кожною твариною. Після експерименту тварина

отримувала денний раціон їжі. Починаючи з 6-ти денного введення препаратів, тварину поміщали в радіальний лабіринт з вісьмома відкритими променями-доріжками, у 4-х з яких розміщувалася їжа згідно звичної для тварин схеми. Оцінювали кількість помилок референтної пам'яті (перше відвідування раніше закритого променя, в якому тварина ніколи не знаходила їжу), а також кількість помилок робочої пам'яті (повторне відвідування променя, в якому тварина раніше знаходила або не знаходила їжу). Крім того, оцінювали пройдену відстань, загальну активність, відсоток тривалості низької і високої активності.

Визначення рухової і пошукової активності

Визначення рухової і пошукової активності проводилося за допомогою методики «Відкрите поле» з використанням арени власного виробництва з розмірами 80x80x35 см, як зазначено раніше [101]. Тварина поміщалася у середину однієї зі сторін мордою до стінки, після чого їй протягом 8 хвилин дозволяли вільно переміщатися по арені. Оцінювали загальну пройдену відстань, загальну активність, відсоток активності і не активності, кількість завмирань і входжень в центр, відстань, пройдену біля стінки і в центральній області арени, вертикальну пошукову активність (кількість стійок на задніх лапах біля стінки і в центрі), кількість подій короткого і довгого грумінга, кількість актів дефекації і урінації.

Отримання і обробка даних

Дослідження проводилися на базі відділу експериментальної патофізіології та функціональної морфології Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету. Експерименти проводилися в добре освітленій кімнаті в повній тиші. При проведенні експериментів виключався вплив зовнішніх і внутрішніх візуальних, нюхових і слухових стимулів. Оцінка поведінки тварин проводилася лаборантом, що не обізнаний про приналежність тварини до конкретної експериментальній групи. Захоплення і запис зображення проводився за допомогою кольорової відеокамери SSC-DC378P (Sony, Japan). Аналіз відеофайлу проводився за допомогою програмного забезпечення Smart v 3.0 (Harvard Apparatus, USA). Статистична обробка результатів проводилася за допомогою Microsoft Excel 2016 з пакетом статистичної обробки AtteStat 12. Для оцінки достовірності відмінностей в

досліджуваних групах використовувався критерій Краскела-Уолліса з post hoc поправкою Данна. Вірогідним вважалися відмінності при $p < 0,05$.

При аналізі результатів експерименту з радіальним лабіринтом було виявлено, що відстань, пройдена тваринами групи карбамазепіну, достовірно перевищує аналогічний показник контрольної групи 38%, в той час як цей показник в групі карбатрилу на 17,4% достовірно нижче в порівнянні з показником контрольної групи і на 40,2% достовірно нижче показника тварин групи карбамазепіну. Загальна активність тварин групи карбамазепіну на 7,5% достовірно перевищувала аналогічний показник контрольної групи, переважно за рахунок збільшення високої активності і зниження низької активності (на 15,8 і 6,1%, відповідно). Аналогічні показники тварин групи карбатрилу не мали достовірних відмінностей з групою контролю (табл. 5.5).

При оцінці мнестичних показників тварин було виявлено, що кількість помилок референтної пам'яті не мало достовірних відмінностей серед досліджуваних груп. З іншого боку, кількість помилок робочої пам'яті у групі карбамазепіну на 90% перевищувала аналогічний показник, як групи контролю, так і групи карбатрилу. Достовірних відмінностей між контрольною групою і групою карбатрилу виявлено не було (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Результати експерименту з радіальним лабіринтом, $M \pm m$

Показник	Інтакт	Контроль	Карбамазепін	Карбатрил
1	2	3	4	5
Пройдена відстань, см	2117,19± 349,12	2549,87± 709,46 ¹	3520,02± 710,32 ²	2105,28± 381,31 ^{2,3}
Загальна активність, см ² /с	93373± 12563,04	79919,4± 16558,39 ¹	85933,72± 14679,29 ²	69551,97± 8803,89 ³
Тривалість низької активності, %	65,24±5,42	72,15±8,07 ¹	67,74±6,99 ²	76,07±4,68 ³

Продовж. табл. 5.5

1	2	3	4	5
Тривалість високої активності, %	34,76±5,42	27,85±8,07 ¹	32,26±6,99 ²	23,93±4,68 ^{2,3}
Помилка референтної пам'яті, од	3±1	2±1	3±1	2±1
Помилка робочої пам'яті, од	7±1	10±5	19±4 ²	10±2 ³

Примітки: (1) – достовірна різниця ($p < 0,05$) в порівнянні з інтактом;
 (2) – достовірна різниця ($p < 0,05$) в порівнянні з контролем;
 (3) – достовірна різниця ($p < 0,05$) в порівнянні з карбамазепіном.

При аналізі результатів експерименту за методикою «відкрите поле» було виявлено, що як і в радіальному лабіринті, спостерігалось достовірне збільшення пройденої відстані в групі карбамазепіну порівняно з контролем (на 9,8%), так і в порівнянні з групою карбатрилу (на 20,9%). Крім того, зазначалося достовірне зниження цього показнику в групі карбатрилу в порівнянні з контролем (на 10,1%). При аналізі активності тварин була відзначена та ж тенденція, як і в радіальному лабіринті: достовірне збільшення активності в групі карбамазепіну в порівнянні з контролем, так і в порівнянні з групою карбатрилу, як в абсолютному значенні (на 48,2% і на 57,4%, відповідно), так і в відсотковому відношенні до показника не активності (на 55,1% і 43,3%, відповідно). Показник не активності, навпаки, в групі карбамазепіну був достовірно нижче, як по відношенню до контрольної групи (на 12,1%), так і до групи карбатрилу (на 10,7%). Достовірних відмінностей між групою карбатрилу і групою контролю за показниками активності виявлено не було (табл. 5.6).

При оцінці специфічних показників методики «відкрите поле» було виявлено, що введення карбамазепіну призводило до достовірного підвищення кількості завмирань в порівнянні з групою контролю (на 36,5%) і групою карбатрилу (на 30,3%) і достовірно знижувало кількість входжень в центр в порівнянні з контролем (на 80%) і групою карбатрилу (на 75%), проте призводило до достовірного

збільшення відстані, пройденого в центрі арени (на 58,1% і 43,7%, відповідно) і уздовж стінок (на 10,6% і 20,6%, відповідно), а також посилювало вертикальну пошукову активність, що проявлялося підвищенням кількості стійок біля стінки більш ніж в 2 рази в порівнянні з контролем і на 80% в порівнянні з групою карбатрилу, а також стійок в центрі арени (у 3 рази і на 50%) відповідно. У групі карбатрилу відстань в центрі арени на 10,1% достовірно перевищувало аналогічний показник контролю, в той час як відстань, пройдену біля стіни, в цій групі було достовірно нижче показника контрольної (на 9,4%). В інших показниках достовірних відмінностей виявлено не було (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Результати експерименту в відкритому полі, М±м

Показник	Інтакт	Контроль	Карбамазепін	Карбатрил
1	2	3	4	5
Пройдена відстань, см	5110,04± 290,62	5614,8± 461,32 ¹	6164,66± 223,01 ²	5100,81± 226,98 ^{2,3}
Загальна активність, см ² /с	7028,21± 1485,61	7449,92± 1864,68	11043,17±2 009,68 ²	7014,36±9 44,34 ³
Тривалість активності, %	18,89±5,32	17,55±5,22	27,22±4,59 ²	18,99±3,35 ³
Тривалість неактивності, %	80,93±5,31	82,28±5,31	72,3±4,84 ²	80,95±3,34 ³
Завмирання, од	73±18	63±17 ¹	86±11 ²	66±11 ³
Кількість входжень в центр, од	7±1	5±2	1±1 ²	4±3 ³
Вільна відстань, см	36,22± 21,28	78,53± 68,02 ¹	124,18± 67,18 ²	86,43± 39,53 ^{2,3}
Відстань біля стінки, см	5073,82± 272,81	5522,17± 459,25 ¹	6032,49± 190,54 ²	5004,32± 199,94 ^{2,3}

Продовж. табл. 5.6

1	2	3	4	5
Стійка у стінки, од	2±1	4±2 ¹	9±3 ²	5±2 ³
Стійка вільна, од	2±1	1±1	3±1 ²	2±0
Груммінг короткий, од	1±0	1±0	2±0	1±0
Груммінг тривалий, од	1±0	1±0	1±0	1±0
Дефекація, од	3±0	3±0	4±1	2±0
Урінація, од	0	2±1	1±0	0

Примітки: (¹) – достовірна різниця ($p < 0,05$) в порівнянні з інтактом;
 (²) – достовірна різниця ($p < 0,05$) в порівнянні з контролем;
 (³) – достовірна різниця ($p < 0,05$) в порівнянні з карбамазепіном.

Результати дослідження впроваджені в науково-педагогічну діяльність кафедри фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровської медичної академії» (Додаток С).

Висновки до розділу 5

1. Введення експериментальним тваринам протягом 10 діб карбамазепіну в середній терапевтичній дозі (75 мг/кг) призводить до достовірного зниження когнітивних функцій ЦНС (підвищення непродуктивної рухової активності і тривалості високої активності). Аналогічне введення таблеток «Карбатрил» (75 мг/кг в перерахунку на карбамазепін) не викликає подібних змін ЦНС.

2. Курсове введення карбамазепіну призводило до достовірного погіршення мнестичних функцій ЦНС (підвищення кількості помилок робочої пам'яті в групі карбамазепіну на 90%). Введення таблеток «Карбатрил» не робило негативного впливу на мнестичні функції ЦНС

3. Курсове введення карбамазепіну призводило до появи ознак високої тривожності тварин (часті і тривалі епізоди завмирання, уникнення центральної частини арени). Введення таблеток «Карбатрил» не тільки не викликало підвищення

тривожності, але і призводило до зниження цих показників по відношенню до групи контролю.

4. В результаті проведеного експерименту встановлено, що таблетки «Карбатрил» не чинять негативного впливу на вищі функції ЦНС на відміну від карбамазепіну.

5. В результаті вивчення гострої токсичності, досліджуваних таблеток, що містять карбамазепін і тіотриазолін, їх можна зарахувати до IV класу токсичності (малотоксичні речовини). Субстанція цієї ж комбінації характеризується близькими показниками і також може бути віднесена до IV класу токсичності.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Кучеренко, Л. І. Доцільність комбінації протисудомних препаратів з лікарськими засобами які проявляють виражену антиоксидантну дію / Кучеренко Л. І., Німенко Г. Р., Беленічев І. Ф. // Ліки - людині : матеріали XXXIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю між нар. спеціалістів, 08 квіт. 2016 р. – Х., 2016. – С. 108–109. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

2. Беленічев, І. Ф. Сравнительная характеристика фармакологических свойств карбамазепина и таблеток «Карбатрил» / Беленічев І. Ф., Кучеренко Л. І., Німенко А. Р. // Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології», 24-25 листоп. 2016 р. – Запоріжжя, 2016. – С. 19–20 (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

3. Кучеренко, Л. І. Фармакологічні властивості нового комбінованого препарату на основі карбамазепіну з тіотриазоліном – таблеток «Карбатрил» / Кучеренко Л. І., Беленічев І. Ф., Німенко Г. Р. // Ліки - людині : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів», 30-31 бер. 2017 р. – Х., 2017. – С. 193. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

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

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 висуваються 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств : в 3-х т. Т. 1. / под. ред. В. П. Георгиевского. Х. : НТМТ, 2011. 464 с.
2. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств : в 3-х т. Т. 2. / под. ред. В. П. Георгиевского. Х. : НТМТ, 2011. 474 с.
3. Антиоксиданти: клініко-фармакологічний аспект / І. С. Чекман, І. Ф. Беленічев, Н. О. Горчакова та ін. *Укр. мед. часопис*. 2014. № 1(99). С. 22-28.
4. Арзамасцев А. П., Садчикова Н. П., Харитонов Ю. Я. Валидация аналитических методов. *Фармація*. 2006. № 4. С. 8-12.
5. Арзамасцев А. П., Садчикова Н. П., Лутцева Т. Ю. Оценка высвобождения лекарственных веществ из твердых дозированных лекарственных форм в испытаниях *in vitro*. *Фармація*. 2004. № 4. С. 6-9.
6. Арзамасцев А. П., Садчикова Н. П., Лутцева Т. Ю. Сравнительная оценка уровня требований к испытанию «Растворение». *Хим.-фармац. журн.* 2003. Т. 37, № 1. С. 39-45.
7. Арзамасцев А. П. Стандартные образцы для фармакопейного анализа *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2010. № 5. С. 6-10.
8. Архипов В. И., Сочивко Д. Г., Годухин О. В. Механизмы нарушения процессов памяти в экспериментальных моделях эпилептогенеза. *Успехи биол. наук*. 2000. Т. 121, № 2. С. 211-223.
9. Астахова А. В., Ушкалова Е. А. Побочные реакции, вызываемые противосудорожными средствами у детей. *Рос. вестник перинатологии и педиатрии*. 1999. № 1. С. 51-55.
10. Бадалян О. Л. Влияние комбинированного применения карбамазепина и антиоксидантов на эпилептическую систему : автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1998. 23 с.

11. Баринов А. Н., Новосадова М. В., Строков И. А. Периферические невропатии: практический подход к диагностике и лечению / А. Н. Баринов, *Неврологический журнал*. 2002. № 4. С. 53-61.
12. Беленичев И. Ф., Кучеренко Л. И., Нищенко А. Р. Сравнительная характеристика фармакологических свойств карбамазепина и таблеток «Карбатрил». *Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології* : Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 24-25 листоп. 2016 р. Запоріжжя, 2016. С. 19-20
13. Белоусова Е. Д. Депакин в лечении эпилепсии у детей. *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15, № 4. С. 9-16.
14. Белошапка В. А., Загорий Г. В., Усенко В. А. Стратегическое управление и маркетинг в практике фармацевтических фирм : учеб. пособие / под. ред. В. А. Белошапки. К. : РИА Триумф, 2001. 368 с.
15. Бибики О. Ю. Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування ацелізіну та тіотриазоліну в умовах гострої ішемії головного мозку : автореф. дис... канд. мед. наук. К., 2002. 20 с.
16. Боброва В. И., Славкин Ю. Л. Тиотриазолин в лечении сосудистой головной боли у детей в периоде препубертата. *Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика*. Вип. 9(2). Київ, 2000. С. 414-419.
17. Бобрицька Л. О. Значення пластичної міцності в технології вологої грануляції. *Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2012. Вип. 21(3). С. 531-536.
18. Бідненко О. С., Кучеренко Л. І., Ткаченко Г. І. Вибір раціональних допоміжних речовин з метою створення таблеток «Ангіолін» методом вологої грануляції. *Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю*, 10-11 листоп. 2016 р. Тернопіль, 2016. С. 89.
19. Бідненко О. С., Кучеренко Л. І. Стратегія створення фіксованих комбінацій з тіотриазоліном. *Теоретичні та практичні підходи до вирішення сучасних питань фармацевтичної та медичної науки* : матеріали III Всеукр. наук.-

- практ. конф. молодих вчених та студентів, 18 квіт. 2013 р. Луганськ, 2013. С. 146.
20. Валідація аналітичних методик і випробувань. *Державна фармакопея України* / Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. 1-е вид. 2 допов. Х. : Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. С. 85-100.
21. Ветютнева Н. О., Шукаєва О. П. Актуальные вопросы обеспечения качества биологических лекарственных средств. *Актуальные вопросы медицины* : тез. докл. II Междунар. науч.-практ. конф., г. Баку, Азербайджан. Баку, 2013. С. 121-122.
22. Ветютнева Н. О., Буднікова Т. М., Пилипчук Л. Б. Методи управління якістю у фармацевтичному секторі. *Зб. наук. праць НМАПО ім. П. Л. Шупика*. К., 2011. Вип. 20(2). С. 708-716.
23. Вибір раціональних допоміжних речовин з метою створення таблеток «Ангіолін» методом вологої грануляції / Л. І. Кучеренко, І. А. Мазур, О. С. Бідненко та ін. *Фармац. часопис*. 2016. № 2. С. 16-22.
24. Вивчення впливу природи допоміжних речовин на властивості таблеток тіотриазоліну з пірацетамом / Л. І. Кучеренко, Б. С. Зіменковський, Т. А. Грошовий та ін. *Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики* : зб. наук. ст. Запоріжжя, 2002. Вип. VIII. С. 93–100.
25. Використання математичного планування експерименту при створенні лікарських засобів / Т. А. Грошовий, Н. М. Белей, М. М. Васенда та ін. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали 1-ї Міжнар. наук.-практ. конф. Тернопіль, 2006. С. 50–51.
26. Використання методів апріорного ранжування факторів при проведенні маркетингових досліджень / Т. А. Грошовий, М. Б. Павлюк, О. В. Тригубчак та ін. *Економічна освіта та наука: досвід та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. Х. : Вид-во НФаУ, 2007. С. 311–313.

27. Выполнение тестов «Однородность содержания» и «Растворение» хроматографическими методами при серийном контроле качества лекарственных средств / А. И. Гризодуб, Д. А. Леонтьев, М. Г. Левин и др. Журн. органічної та фармацевтичної хімії. 2004. Т. 2, вип. 1(5). С. 24-34 ; 2005. Том 3, випуск 1(9). – С. 60-64.
28. Выполнение тестов «Однородность содержания» и «Растворение» хроматографическими методами при серийном контроле качества лекарственных средств. 1. Общая схема эксперимента / А. И. Гризодуб, Д. А. Леонтьев, М. Г. Левин и др. Журн. органіч. та фармац. хімії. 2004. Т. 2, № 1. С. 24-34.
29. Влияние карбамазепина на структурно- функциональные связи в развитии эпилептической системы / Бадалян О. Л. Неробкова Л. Н., Воронина Т. А. и др. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2002. Т. 65, № 2. С. 6-8.
30. Волошин Н. А., Визир В. А., Волошина И. Н. Тиотриазолин, тиоцетам, тиодарон в практике врача. Запорожье : ЗДМУ, 2008. 224 с.
31. Волощенко Д. Б., Шандра П. А., Кащенко О. А. Изоболографический анализ взаимодействия МИГУ-5 с общепринятыми и новыми противоэпилептическими препаратами в условиях модели 6-Гц-вызванных судорог у мышей. *Одеський медичний журнал.* 2007. № 1 (99). С. 30-35.
32. Вспомогательные вещества для производства твердых лекарственных форм : информ. лист. Одесса : Витэк групп. URL: http://www.witec.com.ua/pharmaceutical_raw_material/solid_dosage_forms_excipients/ (дата звернення: 14.12.15). Назва з екрану.
33. Георгиевский Г. В. Биологическая активность производных 1,2,4-триазола. *Фармаком.* 2006. № 3. С. 27–31.
34. Георгиевский Г. В. Обоснование проведения анализа производных 1,2,4-триазола при кислотном титровании в неводных средах. *Фармаком.* 2008. № 4. С. 60-65.
35. Георгиевский Г. В. Стабильность и установление сроков годности лекарственных средств. *Аналитическая химия в создании, стандартизации и*

- контроле качества лекарственных средств* : в 3 т. Т. 3. / под ред. чл.-кор. НАН Украины В. П. Георгиевского. Харків : НТМТ, 2011. С. 1220-1262.
36. Георгиевский Г. В. Разработка комплекса фізико-химических методик, обеспечивающих создание и контроль качества оригинальных отечественных препаратов, производных 1,2,4-триазола. *Запорож. мед. журн.* 2011. Т. 13, № 1. С. 58-69.
37. Горчакова Н. А., Олейник С. А., Гаркавая Е. Г. Антиоксидантные средства, необходимые компоненты комплексной фармакотерапии. *Фитотерапия в Украине.* 2000. № 1. С. 7-12.
38. Гризодуб А. И., Леонтьев Д. А., Дмитриева М. В. Обеспечение фармакопейных требований к растворению твердых дозированных форм с традиционным высвобождением. *Фармаком.* 2006. № 4. С. 39-50.
39. Гризодуб А. И., Леонтьев Д. А., Денисенко Н. В. Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта. *Фармаком.* 2004. № 3. С. 3–17.
40. Гризодуб А. И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. *Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств* : в 3 т. Т. 3. / под ред. чл.-кор. НАН Украины В. П. Георгиевского. Харків : НТМТ, 2011. С. 934-1063.
41. Гризодуб А. И., Леонтьев Д. А., Левин М. Г. Метрологические аспекты официальных методик контроля качества лекарственных средств. 1. Методики ВЭЖХ. *Фізіологічно активні речовини.* 2001. № 1 (31). С. 32-44.
42. Гризодуб А. И. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. *Фармаком.* 2006. № 1-2. С. 35-44.
43. Гризодуб А. И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. Харьков : Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств, 2016. 396 с.

44. Громова С. А., Хоршев С. К., Михайлов В. А. Оптимизация терапии эпилепсии финлепсином. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2000. № 9. С. 32-35.
45. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Х. : РІРЕГ, 2001. 556 с.
46. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Доповнення 1. Х. : РІРЕГ, 2004. 520 с.
47. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Доповнення 2. Х., 2008. 620 с.
48. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів». 1-е вид. Доповнення 3. Х., 2009. 280 с.
49. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів». 1-е вид. Доповнення 4. Х., 2011. 540 с.
50. Державна Фармакопея України : в 3 т. Т. 2 / Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. 724 с.
51. Державна Фармакопея України : в 3 т. Т. 3 / Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. 723 с.
52. Державна Фармакопея України : в 3 т. Т. 1 / Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. 1126 с.
53. Демчук М. Б., Грошовий Т. А. Оптимізація складу й технології таблеток фамотидину з тіотриазоліном. *Запорозж. мед. журн.* 2010. Т. 12, № 5. С. 218-220.
54. Дзяк Л. А., Зенков Л. Р., Кириченко А. Г. Эпилепсия. К. : Книга плюс, 2001. С. 111.
55. Дмитриева М. В., Леонтьев Д. А. Анализ критических факторов и стандартизация испытаний на растворении в соответствии с требованиями

- Дополнение 2 ГФУ. *Запорожский медицинский журнал*. 2008. №4(49). С. 103-107.
56. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. К. : Вид. дім «Авіцена», 2002. 527 с.
57. Доклінічне вивчення специфічної активності потенціальних протисудомних препаратів : метод. рек. / під ред. акад. М. А. Головенко, проф. Л. О. Громов. К. : ДФЦ МОЗ України, 2003. 46 с.
58. Допоміжні речовини в технології ліків : вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
59. Досвід створення комбінованих препаратів на основі Тіотриазоліну / М. Б. Демчук, О. В. Тригубчак, М. М. Васенда та ін. *Фармація України. Погляд у майбутнє* : матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України. Х., 2010. Т. 1. С. 469.
60. Доцільність створення комбінованих лікарських засобів, що містять тіотриазолін / Т. А. Грошовий, І. А. Мазур, Л. І. Кучеренко та ін. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини* : зб. матеріалів конф. Тернопіль, 2008. С. 111.
61. Древаль О. Патогенетическое обоснование нейропротективной профилактики нейрогенного болевого синдрома / О. Древаль, М. Рябыкин. *Боль*. 2005. № 1 (6). С. 54-57.
62. Дубенко А. Е. Концепция патогенетической терапии эпилепсии восстанавливающими энергетический обмен препаратами / А. Е. Дубенко, Т. А. Литовченко. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2002. № 7. С. 25-31.
63. Евтифеева О. А. Стандартизованная процедура валидации методик количественного определения экстемпоральных лекарственных средств в условиях аптек и лабораторий по контролю качества / О. А. Евтифеева, В. А. Георгиянц. *Фармаком*. 2007. № 1. С. 69-81.
64. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів : метод. рек. Київ, 2000. С. 28.

65. Экспериментальное исследование влияния тиотриазолина на органы и системы организма / В. Г. Ковешников, К. А. Фомин, В. Н. Волошин и др. *Запорож. мед. журн.* 2010. Т. 12, № 5. С. 174-176.
66. Загорий Г., Белоножко И. «Дерево страхов» аптечных работников и «партнерский маркетинг». *Еженедельник АПТЕКА*. 2011. № 32. С. 6-7.
67. Зенков Л. Р. Лечение эпилепсии у детей. *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15, № 10. С. 7-15.
68. Зенков Л. Р. Клиническая эпилептология. М. : Медицинское информационное агентство, 2002. 416 с.
69. Зенков Л. Р., Притыко А. Г. Фармакорезистентные эпилепсии. М. Медпресс-информ. 2003. 208 с.
70. Зенков Л. Р. Современное лечение эпилепсии. М. : Печатный городок. 2003. 216 с.
71. Зупанець І. А., Москаленко В. Ф., Місюрьова С. В. Клінічні лабораторні методи дослідження. Харків : НФАУ, 2001. 177 с.
72. Изменения церебральной гемодинамики под влиянием тиотриазолина при моделировании вестибуло-вегетативных расстройств / Н. А. Скоромный, Г. Ф. Крутыпорох, Н. Н. Скоромная, И. И. Фомочкина. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики* : зб. наук. ст. Запорож'є, 2002. Вип. VIII. С. 113-116.
73. Клинические испытания лекарств / под ред. В. И. Мальцева, Т. Е. Ефимцевой, Ю. Б. Белоусова, В. Н. Коваленко. К. : Морин, 2002. 352 с.
74. Клиническое применение тиотриазолина для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Тиотриазолин, тиюцетам, тиодарон в практике врача* / Н. А. Волошин, В. А. Визир, И. Н. Волошина. Запорож'є : ЗГМУ, 2008. С. 15-17.
75. Компендиум : лекарственные препараты 2013 / под ред. В. Н. Коваленко. К. : Морион, 2013. 1408 с.

76. Клиническое применение тиотриазолина в терапии / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман и др. *Сучасна гастроентерологія*. 2005. №6(26). С. 77-81.
77. Крыжановский Г. Н. Патологические доминанта и детерминанта в патогенезе нервных и психических расстройств. *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2002. Т. 102, № 3. С. 4-8.
78. Кукушкин М. Л. Неврогенная (невропатическая) боль / М. Л. Кукушкин. *Міжнар. неврол. журн.* 2007. N 2. С. 141-145.
79. 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.
80. 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.
81. Кучеренко Л. І., Беленічев І. Ф., Німенко Г. Р. Фармакологічні властивості нового комбінованого препарату на основі карбамазепіну з тіотриазоліном – таблеток «Карбатрил». *Ліки - людині : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»*, 30-31 бер. 2017 р. X., 2017. С. 193.
82. 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.
83. Кучеренко Л. И., Нименко А. Р., Портная Е. А. Разработка методов контроля качества смеси карбамазепина и тиотриазолина. *Рецепт*. 2016. № 6. С. 683-689.
84. 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. X., 2016. С. 197.

85. Кучеренко Л. И., Нищенко А. Р. Стандартизация действующих веществ карбамазепина и тiotриазолина в модельной смеси. *Материали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 10-11 листоп. 2016 р.* Тернопіль, 2016. С. 182-184.
86. Kucherenko L., Nimenko A., Moryak Z. About staged control of "Karbatril" tablets. *Рецепт.* 2017. № 1. С. 17-24.
87. Кучеренко Л. И. Вивчення впливу допоміжних речовин на властивості таблеток тiotриазоліну / Л. И. Кучеренко, Т. А. Грошовий, Г. В. Георгієвський. *Научные направления в создании лекарственных средств в фармацевтическом секторе Украины* : сб. тезисов. Х., 2000. С. 84-85.
88. Кучеренко Л. И. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток ізоніазиду з тiotриазоліном методом вологої грануляції / Л. И. Кучеренко, О. В. Хромильова. *Фармац. часопис.* 2013. № 4 (29). С. 83-87.
89. Кучеренко Л. И., 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.
90. Кучеренко Л. И. Вивчення впливу кількісних факторів на властивості таблеток тiotриазоліну, які одержані прямим пресуванням / Л. И. Кучеренко, Т. А. Грошовий, Т. Г. Калинюк. *Фармаком.* 2003. № 2. С. 81-84.
91. Кучеренко Л. И. Вивчення впливу кількісних фармацевтичних факторів на властивості таблеток «Тіотриазолін» / Л. И. Кучеренко, Т. А. Грошовий, Т. Г. Калинюк. *Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики* : зб. наук. пр. Запоріжжя, 2002. Вип. VIII. С. 87-93.
92. Кучеренко Л. И. Визначення основних параметрів доброякісності препарату МТ. *Запороз. мед. журн.* 2009. Т. 11, № 3. С. 96-99.
93. Кучеренко Л. И. Оптимізація складу таблеток тiotриазоліну / Л. И. Кучеренко, Т. А. Грошовий. *Вісник фармації.* 2001. № 3 (27). С. 54.

94. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. Киев : Вища школа, 1983. С. 383.
95. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. К. : МОРИОН, 2002. 640 с.
96. Леонтьев Д. А. Вопросы создания системы фармацевтических стандартных образцов в Украине. *Вісник фармації*. 2001. № 3 (27). С.75.
97. Леонтьев Д. А., Гризодуб О. І., Чікалова С. О., Підпружников Ю. В. Використання фармацевтичних стандартних зразків відповідно до вимог GMP. *Ліки та життя : II Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес* : тези доп. (15-18 лютого 2005 р., м. Київ). К., 2005. С. 140.
98. Леонтьев Д. Д., Леонтьев Д. А., Гризодуб А. И. Аттестация стандартных образцов с использованием стандартизации свойств хроматографическими методами. *Аналітична хімія у фармації : матеріали Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції* (Харків, 19-20 березня 2015 року). Харків : Вид-во НФаУ, 2015. С. 45-47.
99. Леонтьев Д. А., Подпружников Ю. В., Воловик Н. В. Роль стандартных образцов в обеспечении качества лекарственных средств : регуляторные и метрологические аспекты. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016. № 3 (16). С. 180-189.
100. Леонтьев Д. А. Валидация аналитических методик и испытаний. Система Фармакопейных стандартных образцов Государственной Фармакопеи Украины. *Фармаком*. 2002. № 1. С. 36-43.
101. Лебедев И. В. Анализ поведения мышей линии C57BL/6 в аренах открытого поля разных размеров / И. В. Лебедев, М. Г. Плескачева, К. В. Анохин. *Журн. высшей нервной деятельности*. 2012. № 62 (4). С. 485-496.
102. Литовченко Т. А. Применение препаратов нейрометаболического действия в комплексном лечении при эпилепсии. *Архив психиатрии*. 2001. № 3 (26). С. 52-54.

103. Лікарські засоби. Настанови з якості : випробування стабільності : настанова 42-3.3:2004. К. : МОЗ України, МОРІОН, 2004. 59 с.
104. Лук'янчук В. Д., Міщенко К. М., Бибики О. Ю. Прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз в ранньому постішемичному періоді при профілактичному застосуванні ацелізіну та тіотриазоліну. *Ліки*. 2000. № 6. С. 48-51.
105. Мазур И. А. Необходимость и пути создания лекарственных средств на основе фиксированных комбинаций / И. А. Мазур, И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко. *Фармація України. Погляд у майбутнє* : матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15-17 вер. 2010 р.). Х., 2010. Т. 1. С. 514.
106. Мамчур В. Й. Сучасний погляд на фармакологію протиепілептичних засобів / В. Й. Мамчур, В. І. Опришко, О. О. Нефьодов. *Одес. мед. журн.* 2006. № 1. С. 85-94.
107. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін. ; під ред. Т. А. Грошового. Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. 367 с.
108. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. М. : Новая волна, 2012. 1216 с.
109. Механізм протиішемичної та антиоксидантної дії тіотриазоліну [Текст] / І.Ф. Беленічев, І.А. Мазур, М.А. Волошин та ін. *Новости медицины и фармации*. - 2007. - N 2. - С. 8-9.
110. Механізм енегротропної та антиоксидантної дії тіотриазоліну / І. Ф. Беленічев, І. А. Мазур, М. А. Волошин та ін. *Клиническая фармакология*. 2008. № 13-14. С.10-12.
111. Метаболитотропные препараты / И. А. Мазур, И. С.Чекман, И.Ф. Беленичев и др. Запорожье, 2007. 304 с.
112. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве нестероидных противовоспалительных средств. К. : ФК МЗ Украины, 1994. 40 с.

113. Механизм противоишемического и антиоксидантного действия тиотриазолина / И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур, Н. А. Волошин и др. *Клин. фармакология*. 2006. № 2. С. 18-22.
114. Мешковский А. П. Испытания стабильности и установление сроков годности лекарственных препаратов. *Аптека*. 2000. № 16. URL : <http://www.apteka.ua/article/10658> (дата обращения: 06.07.2016). Название с экрана.
115. Молекулярный механизм энерготропного и антиоксидантного действия тиотриазолина / И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур, И. С. Чекман, Н. А. Волошин. *Ліки*. 2006. № 3-4. С. 12-16.
116. Настанова з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності : (СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014). К. : Моріон, 2014. 62 с.
117. Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності Настанова 42-3.3:2004. К. : МОЗ України, 2004. 59 с.
118. N-нитро-L-аргинин модулирует содержание оксида азота и процессы перекисного окисления липидов при модельных судорогах различной природы / Г. Ю. Вицкова, В. Г. Башкатова, В. Б. Наркевич и др. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2002. Т. 2, № 1-2. С. 198-202.
119. Німенко А. Р., Данильченко А. А. Стандартизація действующих веществ в таблеточной массе «Карбатрил» *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017* : тези доп. Всеукр. наук.- практик. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. Учасстю, присвячена дню науки - 2017. Запоріжжя, 2017. С. 153.
120. 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.- практик. конф., 29 листоп. 2014 р. Запоріжжя, 2014. С. 109.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. Німенко Г. Р. Підбір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2016* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю - 2016. Запоріжжя, 2016. С. 240-241.
126. Об общей фармакопейной статье «Растворение» / В. Л. Багирова, Л. Н. Вздорова, Л. К. Граковская и др. *Хим.-фармац. журн.* 2001. Т. 35, № 4. С. 39-41.
127. Оптимізація методики визначення технологічних домішок у субстанції тіотриазоліну / В. В. Ващенко, З. Б. Моряк, О. О. Портна та ін. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.* 2013. № 1. С. 49-53.
128. Опрышко В. И. Исследование взаимодействия карбамазепина и тиотриазолина на модели фармакорезистентной эпилепсии. *Запорожский медицинский журнал.* 2008. № 4. С. 31-35.
129. Опрышко В. И. Фармакология спазмолитических средств в качестве анальгетиков / В. И. Опрышко, Н. В. Хомяк, А. А. Нефедов. *Вісник фармакології та фармації.* 2008. № 1. С. 41-46.

130. Опришко В. І. Пошук шляхів підвищення ефективності та безпеки протисудомних засобів / В. І. Опришко, К. О. Кравченко, В. Й. Мамчур. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2008. Т. 12. № 2. С. 332-334.
131. Опрышко В. И. Изучение анальгетических свойств нового комбинированного противосудорожного препарата. *Запорожский медицинский журнал*. 2009. Т. 11, № 4. С. 37-40.
132. Опрышко В. И. Перспективный комбинированный противосудорожный препарат с нейропротективными свойствами на основе фиксированной комбинации тиотриазолина и карбамазепина / В. И. Опрышко, И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко и др. *Запорожский медицинский журнал*. 2009. Т. 11, № 5. С. 117-121.
133. Оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів за допомогою математичного планування експерименту / Т. А. Грошовий, Н. М. Белей, Л. І. Кучеренко та ін. *Фармац. часопис*. 2007. № 1 (4). С. 21-29.
134. Опришко В. І. Проблеми знеболення при підвищеній судомній готовності мозку. *Безпечна фармакотерапія в Україні* : матеріали наук.-практ. конф. Тернопіль, 2008. С. 53-54.
135. Опрышко В. И. Направление повышения эффективности противосудорожной терапии. *Вклад ученых в развитие медицинской науки и практики* : материалы науч.-практ. конф. Харьков, 2008. С. 105-106.
136. Опрышко В. И. Перспективы создания противосудорожных средств с нейропротективным механизмом действия на основе фиксированных комбинаций / В. И. Опрышко, И. А. Мазур, В. И. Мамчур та ін. *Сьогодення та майбутнє фармації* : тези доп. Всеукр. конгр. Харків, 2008. С. 418.
137. Опришко В. І. Підвищення ефективності та безпеки карбамазепіна шляхом його комбінації із рилузолем та тіотриазоліном в експерименті / К. О. Кравченко, В. І. Опришко, В. Й. Мамчур. *Людина і Ліки – Україна* : тези доп. І нац. конгр. Київ, 2008. С. 165.

138. Особенности разработки документируемых процедур системы качества при производстве фармакопейных стандартных образцов / Н. М. Мострянская, Е. В. Лимарева, Э. Э. Котова. *Вестник Пермской государственной фармацевтической академии*. 2013. № 11. С. 109-111.
139. Пахомов В. П. Хроматографія у хіміко-фармацевтичних дослідженнях. *Хим. фармац. журн.* 2003. Т. 37, № 8. С. 55-56.
140. Перспективи створення високоефективних лікарських засобів на основі комбінацій з антиоксидантами / І. А. Мазур, І. Ф. Беленічев, Т. А. Грошовий та ін. *Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно-активних сполук та фармацевтичних препаратів* : тези доп. Нац. наук.-техн. конф. з міжнар. участю, м. Львів, 15-18 жовт. 2008 р. Л., 2008. С. 174.
141. Підвищення ефективності лікування епілепсії / Кучеренко Л. І., Беленічев І. Ф., Мамчур В. Й., Опришко В. І., Портна О. О., Німенко Г. Р. К., 2015. 4 с. – (Інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я / Укрмедпатентінформ; № 225-2015, Вип. 19 з проблеми «Фармація»).
142. Підбір оптимальних умов аналізу штучної суміші ізоніазиду та тіотриазоліну методом високоефективної рідинної хроматографії / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, З. Б. Моряк, Г. І. Ткаченко. *Запорозж. мед. журн.* 2014. № 2. С. 118-120.
143. Планування експерименту та аналіз експериментальних даних при проведенні наукових досліджень у фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. В. Вронська та ін. *Сьогодення та майбутнє фармації* : тези доп. Всеукр. конгресу, 16-19 квіт. 2008 р., м. Харків. Х., 2008. С. 521.
144. Плескачева М. Г. Методы оценки начальной ориентации и поведения на старте у мелких млекопитающих при ближнем хоминге / М. Г. Плескачева, О. С. Лучкина, П. А. Купцов и др. *Труды Звенигородской биологической станции имени С.Н. Скадовского*. Москва : Изд-во Московского университета, 2011. Т. 5. С. 232-238.
145. Поливода С. Н., Черенок А. А., Сычев Р. В. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью: эффективность и

- патофизиологическое обоснование применения тиотриазолина. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики* : зб. наук. ст. Запоріжжя, 2002. Вип. 8. С. 193-196.
146. 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.
147. Посібник з клінічної лабораторної діагностики / под ред. проф. В. Г. Денисюка. Київ : Здоров'я, 1992. 290 с.
148. Протисудомний лікарський засіб на основі карбамазепіну та тіотриазоліну : пат. 81739 Україна / В. І. Опришко, В. Й. Мамчур, І. А. Мазур, І. Ф. Беленічев, К. О. Кравченко; заяв. та патентові. ТОВ «Фарматрон». № а 200710610; заявл. 24.09.07; опубл. 25.01.08, бюл. № 2.
149. Применение антиоксиданта группы 3-оксипиридина в комбинированной патогенетической терапии больных парциальными эпилепсиями / Г. Н. Авакян, М. В. Рыжова, О. Л. Бадалян и др. *Журн. неврол. и психиат.* 2005. № 6. С. 21-25.
150. Про лікарські засоби : Закон України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР. URL : <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>. (дата звернення : 18.10.2017). Назва з екрану.
151. Про розвиток методології наукових досліджень при створенні лікарських препаратів / О. С. Бідненко, Т. А. Грошовий, Л. В. Вронська та ін. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, 13-16 вер. 2016 р. Х., 2016. С. 337.
152. Подбор оптимальных условий анализа смеси изониазида и тиотриазолина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии Международная научная конференция / Л. И. Кучеренко, О. В. Хромылева, В. В. Ващенко, З. Б. Моряк. *Современная фармацевтика: потенциал роста в долгосрочной перспективе* : материалы междунар. науч. конф., г. Киров, 26-27 нояб. 2013 г. Киров, 2013. С. 15-21.

153. Проведення порівняльних досліджень *in vitro* для підтвердження еквівалентності лікарських засобів у твердій дозованій формі системної дії : метод. рек. К. : Моріон, 2007. 41 с.
154. Разработка лекарственных средств на основе фиксированных комбинаций с антиоксидантами - перспективное направление современной фармакологии / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев и др. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2011. № 5. С. 199-200.
155. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / под. ред. Н. В. Юргеля, А. Л. Младенцева, А. В. Бурдейна, М. А. Гетьмана. М., 2007. 46 с.
156. Руководства по качеству. Лекарственные средства. Вспомогательные вещества : Руководство 42-3.6:2004. К., 2004. 12 с.
157. Руководство по клиническим исследованиям. Лекарственные средства. Исследование биодоступности и биоэквивалентности. Руководство 42-7.1:2005. Киев, 2005. 20 с.
158. Савченкова Л. В., Фидатов Д. А., Белоусова И. П. Клиническая фармакология тиотриазолина (обзор литературы). *Укр. мед. Альманах*. 2008. Т. 11, № 3. С. 212-217.
159. Садек П. Растворители для ВЭЖХ. М. : Бином. Лаборатория знаний, 2009. 704 с.
160. Сапрыкин Л. В. Практика и методические основы высокоэффективной жидкостной хроматографии. Краснодар, 2006. 151 с.
161. Славкин Е. Ю., Патера М. В., Славкина Ю. Л. Обоснование антиоксидантной терапии при головной боли у детей в периоде пре- и пубертата. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики* : зб. наук. ст. Запоріжжє, 2002. Вип. VIII. С. 203-206.
162. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И. В.

- Воскобойникова, С. Б. Авакян, Т. А. Сокольская и др. *Хим.-фармац. журн.* 2005. Т. 39, № 1. С. 22-28.
163. Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта / А. И. Гризодуб, Д. А. Леонтьев, Н. В. Денисенко, Ю. В. Подпужников. *Фармаком.* 2004. № 3. С. 3-17.
164. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных средств. К. : Авиценна, 2002. 568 с.
165. Тиотриазолин – создание, механизм действия, достижения и перспективы применения в медицине / А. Д. Визир, В. А. Визир, В. В. Дунаев, И. А. Мазур. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики* : зб. наук. ст. Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2002. Вип. 8. С. 3-11.
166. Тиотриазолин : фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман и др. Запорожье-Львов: НАУТІЛУС, 2005. 146с.
167. Титова А. В. Вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных средств. Проблемы и подходы к их решению / А. В. Титова. *Фарммедобращение-2005* : материалы совещания, г. Москва, 24-26 окт. 2005 г. М., 2005. С. 205.
168. Тихонов А. И. Технология лекарств : учеб. для фармац. вузов и ф-тов / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных ; под ред. А. И. Тихонова. Х. : Золотые страницы, 2002. 704 с.
169. Тригубчак О. В. Шляхи усунення побічної дії деяких лікарських засобів за рахунок технологічних прийомів / О. В. Тригубчак, М. Б. Павлюк, Т. А. Грошовий. *Безпечна фармакотерапія в Україні* : матеріали наук.-практ. конф. Тернопіль, 2008. С. 34–35.
170. Удосконалення методики визначення технологічних домішок у субстанції тіотриазоліну / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, З. Б. Моряк та ін. *Людина та ліки - Україна* : наук. програма VI нац. конгресу, 21-22 бер. 2013 р. К., 2013. С. 36.

171. Фармакокінетика / Н. Н. Каркищенко, В. В. Воронько, С. А. Сергеева, В. Н. Каркищенко. Ростов н/Д., 2001. 383 с.
172. Фармакологічна нейропротекція постінсультних пошкоджень нейронів сенсомоторної зони фронтальної кори та гіпокампа у крыс / И. Ф. Беленичев, И. В. Сидорова, В. В. Дунаев и др. *Експерим. и клинич. фармакология*. 2006. Т. 69, N 5. С. 11-15.
173. Фармакобіохімічні аспекти противоішемического дії препарату тіотриазоліну в умовах експерименту / В. В. Дунаев, И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур, В. Р. Стец. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики* : зб. наук. ст. Запоріжжя, 2002. № 8. С. 73-81.
174. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посібник / І. М. Перцев, О. Х. Пімінов, М. М. Слободянюк та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Вінниця : Нова книга, 2007. 728 с.
175. Фармацевтичне законодавство / Т. А. Грошовий, К. Л. Косяченко, Т. І. Калинюк та ін. ; під ред. Т. А. Грошового. Тернопіль : Вид-во ТДМУ, 2008. 468 с.
176. Філоненко М. А., Сироватська Л. П. Застосування нових проти епілептичних засобів при неврологічних та психічних розладах (огляд). *Ліки*. 2004. № 5-6. С. 32-35.
177. Чиждова Д. А. Высвобождение веществ из твердых дозированных лекарственных форм / Д. А. Чиждова, Н. Д. Бунятян, Г. Ф. Василенко. *Фармація*. 2008. № 2. С. 50-52.
178. Чумак В. Т. Аналіз стану ринку лікарських засобів в Україні. *Аптечний аудит*. 2008. № 10. С. 6-11.
179. Щодо постадійного контролю виробництва таблеток / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, З. Б. Моряк та ін. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2014. № 2. С. 31-34.
180. Щодо сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ. Повідомлення 1: підбір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну у модельній суміші методом ВЕРХ / Л. І.

- Кучеренко, Г. Р. Німенко, О. В. Ващенко, В. В. Ващенко. *Фармац. часопис*. 2016. № 1. С. 54-58.
181. 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).
182. Behandelning von neuropathische pijn. Citalopram, venlafaxine en mirtazapine op hun merites beoordeeld / Jurg R., van Roon E., Koning H., Bruinen T. *Pharm. Weekbl.* 2002. Vol. 137, № 2. P. 65-68.
183. Capasso A. The involvement of prostaglandins and nitric oxide in the development of brain excitability: a relationship study. *Curr Med. Chem.* 2008. Vol. 15 (24). P. 2518-2526.
184. Carbamazepine pharmacokinetics-pharmacodynamics in genetically epilepsy-prone rats / James F. Graumlich et al. *Eur. J. Pharmacol.* Vol. 369, № 3. P. 306-311.
185. Deckers C. L. P., Czuczwar S. J., Hekster Y. A. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed // *Epilepsy*.— 2000.—V.41.— P. 1364–1374.
186. Engel J., Jr. A proposed diagnostic scheme for People with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001. Vol. 42. P. 796–803.
187. European Pharmacopoeia. 5-th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2005. 3503 p.
188. European Pharmacopoeia. 6-th ed. Strasbourg : EDQM, 2007. P. 1568–1571.
189. European Pharmacopoeia. Vol. 2. 6-th ed. Strasbourg : European Directorate for the Quality of Medicines, 2008. 3308 p.

190. Evans P. H. Free radicals in brain metabolism and pathology. *Med. Bull.* 1993. Vol. 49(5). P. 577-587.
191. Expression of the multidrug transporter MRP2 in the blood-brain barrier after pilocarpine-induced seizures in rats / W. Löscher, K. Hoffmann, A. Gastens, A. Volk. *Epilepsy Res.* 2006. Vol. 7. P.132-138.
192. Gould T. D. Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice, Neuromethods. Humana Press, 2009. 237 p.
193. Ichikawa Jungi, Meltzer Herbert Y. Valproate and carbamazepine increase prefrontal dopamine release by 5-HT_{1A} receptor activation / *Eur. J. Pharmacol.* 1999. Vol. 380, № 1. P. R1-R3.
194. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based study in Germany / C. M. Freitag, T. W. May, M. Pfafflin et al. *Epilepsy.* 2001. Vol. 42. P. 979-985.
195. Influence of NG - nitro - L - arginine on the anticonvulsant and acute adverse effects of some newer antiepileptic drugs in the maximal electroshock - induced seizures and chimney test in mice. / J. J. Luszczki, M. Czuczwar, P. Gawlik [et al.]. *Pharmacol Rep.* 2006. Vol. 58 (6). P. 955-960.
196. Inhibition of sodium current by carbamazepine in dorsal root ganglion neurons in vitro / J. N. Singh, G. Jain, P. Ramarao, S. S. Sharma. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2009. Vol. 53, № 2. P. 147-154.
197. Johansen U., Christophersen A. S. Drug screening of preserved oral fluid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2007. № 53. P. 300-309.
198. Lason Wladyslaw. Pro- and antiapoptotic effects of anticonvulsant drugs [6th Conference on Progress in Etiopathogenesis of Seizures, Lublin, Nov. 16, 2001]. *Pol. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 54, № 1. P. 79.
199. Lexi-Comp : Carbamazepine. The Merck Manual Professional. Last full review/revision January 2010. URL : <http://www.merckmanuals.com/professional/lexicomp/carbamazepine.html>. (дата звернення: 13.03.2017). Назва з екрану.

200. Löscher W. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs / W. Löscher, H. Potschka. *J. Pharmacology. Exp. Therap.* 2002. Vol. 301. P. 7-14.
201. Löscher W. New horizons in the development of antiepileptic drugs / W. Löscher, D. Schmidt. *Epilepsy Res.* 2002. Vol. 50. № 1-2. P. 3-16.
202. Luszczki J. J. Isobolographic characterisation of interactions among selected newer antiepileptic drugs in the mouse pentylenetetrazole - induced seizure model / J. J. Luszczki, S. J. Czuczwar. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2005. Vol. 372 (1). P. 41-54.
203. Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives / Ambrosio Antonio F., Soares-da-Silva Patricio, Carvalho Caetana M., Carvalho Arselio P. *Neurochem. Res.* 2002. Vol. 27, № 1-2. P. 121-130.
204. Mula M. Antiepileptic drug - induced cognitive adverse effects: potential mechanisms and contributing factors / M. Mula, M. R. Trimble. *CNS Drugs.* 2009. Vol. 23 (2). P. 121-137.
205. M. E. Barton, B. D. Klein, H. H. Wolf, H. S. White. Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy // *Epilepsy Res.* - 2001.- V.47.- P.217-227.
206. Park S. P. Cognitive effects of antiepileptic drugs / S. P. Park, S. H. Know. *J. Clin. Neurol.* 2008. № 4 (3). P. 99-106.
207. Pharmacological inhibition of inducible nitric oxide synthase attenuates the development of seizures in mice / A. K. Rehni, T. G. Singh, R. Kalra et al. *Nitric Oxide.* 2009. № 21 (2). P. 120-125.
208. Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy / M. E. Barton, B. D. Klein, H. H. Wolf et al. *Epilepsy Res.* 2001. Vol. 47. P. 217-227.
209. Pregabalin add - on therapy using a flexible, optimized dose schedule in refractory partial epilepsies: a double - blind, randomized, placebo - controlled, multicenter trial / B. I. Lee, S. Yi, S. B. Hong et al. *Epilepsia.* 2009. Vol. 50 (3). P. 464-474.

210. Role of antioxidants in treatment of male infertility : an overview of the literature / A. Agarwal, K. P. Nallella, S. S. Allamaneni, T. M. Said. *Reprod Biomed. Online*. 2004. Vol. 8. P. 616-627.
211. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanism of action: the evidence reviewed / C. L. P. Deckers, S. J. Czuczwar, Y. A. Hekster et al. *Epilepsia*. 2000. Vol. 41. P. 1364-1374.
212. Smith H. S. Current Therapy in Pain: Expert Consult. Saunders, 2008. 704 p.
213. Spina E. Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy / E. Spina, G. Perugi. *Epileptic Disord*. 2004. Vol. 6, № 2. P. 57-75.
214. The Japanese Pharmacopoeia. 16th ed. URL : <http://jpdb.nihs.go.jp/jp16e>. (дата звернення: 04.09.2017). Назва з екрану.
215. The Korean Pharmacopoeia. 10th edition. URL : <http://www.mfds.go.kr/eng/index.do?nMenuCode=50> (дата звернення: 20.01.2017). Назва з екрану.
216. The United State Pharmacopoeia : 30 - NF25. Rockville : The United State Pharmacopoeia Inc., 2007. 3503 p. URL : <http://pharmacybooks.com/2009/03/united-states-pharmacopoeia-usp30-nf25.html> (дата звернення: 24.04.2017). Назва з екрану.
217. The cognitive and psychomotor effects of remacemide and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy / K. A. Wesnes, C. Edgar, A. D. Dean et al. *Epilepsy & behavior*. 2009. № 14 (3). P. 522-528.
218. Vidal. M. : АстраФармаСервис, 2003. С. 458.

ДОДАТКИ

Додаток А

Результати визначення однорідності вмісту діючих речовин в таблетках «Карбатрил»

№	Карбамазепін				Тіотриазолін			
	Середня площа піку	Маса карбамазепіну (мг) в таблетці	Знайдено	Відносне стандартне відхилення, ± %	Середня площа піку	Маса тіотриазоліну (мг) в таблетці	Знайдено	Відносне стандартне відхилення, ± %
1	2765784	150,0	99,84	0,98	473586	100,0	98,79	0,02
2	2743853	150,0	99,06	0,19	474875	100,0	99,06	0,25
3	2737974	150,0	98,84	0,03	478406	100,0	99,80	0,01
4	2726795	150,0	98,44	0,43	473138	100,0	98,70	0,11
5	2728554	150,0	98,50	0,37	471531	100,0	98,36	0,45
6	2734918	150,0	98,73	0,14	470816	100,0	98,21	0,60
7	2726698	150,0	98,43	0,44	472185	100,0	98,50	0,31
8	2744957	150,0	99,10	0,23	473691	100,0	98,81	0,00
9	2736826	150,0	98,80	0,07	476659	100,0	99,43	0,63
10	2769972	150,0	99,99	1,13	471125	100,0	98,27	0,55
Ср. знач.			98,87	0,40			98,81	0,29
РП	2769988	150,0			479383	100,0		

Додаток Б

Результати дослідження таблеток «Карбатрил» в процесі зберігання

№ зразка	Дата аналізу	Опис	Ідентифікація	Супровідні домішки	Мікробіологічна чистота			Кількісне визначення		Термін придатності	Висновок
					В субстанції допускається загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) $\leq 10^3$ КУО/г	Загальне число дріжджових та плісневих грибів (ГУМС) $\leq 10^2$ КУО/г	Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 1г	Карбамазепіну: Від 0,135 г до 0,165 г	Тіотриазоліну: Від 0,90 г до 0,110 г		
1	2	3	4	5	6	7	8	9		10	11
1	13.06.15	Таблетки білого кольору	Відповідає	Відповідає			Відсут.	0,145	0,980	"	Придатний
	12.09.15	Теж	Теж	Теж			"	0,148	0,970	3 міс.	Теж

1	2	3	4	5	6	7	8	9		10	11
	09.12.15	"	"	"			"	0,147	0,990	6 міс.	"
	13.03.16	"	"	"			"	0,149	0,960	9 міс.	"
	05.06.16	"	"	"			"	0,145	0,980	1 рік	"
	07.12.16	"	"	"			"	0,147	0,970	1 р. 6 міс.	"
	03.06.17	"	"	"	110	30	"	0,148	0,990	2 роки	"
	14.09.17	"	"	"	100	20	"	0,146	0,980	2 р. 3 міс.	"
2	03.05.15	"	Відповідає	Відповідає			Відсут.	0,155	0,100	"	Придатний
	07.08.15	"	Теж	Теж			Теж	0,158	0,105	3 міс.	Теж
	03.11.15	"	"	"			"	0,154	0,102	6 міс.	"
	09.02.16	"	"	"			"	0,157	0,104	9 міс.	"
	10.05.16	"	"	"			"	0,156	0,103	1 рік	"
	06.11.16	"	"	"			"	0,154	0,105	1 р. 6 міс.	"
	04.05.17	"	"	"	100	20	"	0,158	0,106	2 роки	"
	02.08.17	"	"	"	110	30	"	0,157	0,104	2 р. 3 міс.	"
3	02.06.15	"	Відповідає	Відповідає			Відсут.	0,159	0,990	"	Придатний
	05.09.15	"	Теж	Теж			Теж	0,160	0,980	3 міс.	Теж
	06.12.15	"	"	"			"	0,157	0,100	6 міс.	"
	06.03.16	"	"	"			"	0,158	0,101	9 міс.	"

Продовж. дод. Б

1	2	3	4	5	6	7	8	9		10	11
	05.06.16	"	"	"			"	0,159	0,102	1 рік	"
	06.12.16	"	"	"			"	0,156	0,990	1 р. 6 міс.	"
	04.06.17	"	"	"	100	20	"	0,158	0,100	2 роки	"
	03.09.17	"	"	"	110	30	"	0,157	0,101	2 р. 3 міс.	"

Упаковка в блістерах.

Зберігання. При температурі не вище 25 °С і відносній вологості (60±5) %, у захищеному від світла місці.

Додаток В

Список публікацій здобувача

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., Нищенко А. Р., Портная Е. А. Разработка методов контроля качества смеси карбамазепина и тиотриазолина. *Рецепт*. 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. *Рецепт*. 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. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).
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. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).
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. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

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. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

14. Німенко Г. Р. Підбір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2016* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю - 2016. Запоріжжя, 2016. С. 240-241. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

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. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

16. Кучеренко Л. И., Нименко А. Р. Стандартизация действующих веществ карбамазепина и тиотриазолина в модельной смеси. *Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 10-11 листоп. 2016 р.* Тернопіль, 2016. С. 182-184. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

17. 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. Учасцю, присвячена дню науки - 2017. Запоріжжя, 2017. С. 153. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).
18. 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. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).
19. Беленічев І. Ф., Кучеренко Л. І., Нищенко А. Р. Сравнительная характеристика фармакологических свойств карбамазепина и таблеток «Карбатрил». *Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології* : Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 24-25 листоп. 2016 р. Запоріжжя, 2016. С. 19-20 (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).
20. Кучеренко Л. І., Беленічев І. Ф., Ніщенко Г. Р. Фармакологічні властивості нового комбінованого препарату на основі карбамазепіну з тіотриазоліном – таблеток «Карбатрил». *Ліки - людині* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів», 30-31 бер. 2017 р. Х., 2017. С. 193. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

Інформаційний лист

21. 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: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка до публікації).

Продовж. дод.В

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. III Регіональна науково-практична конференція «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук» (Запоріжжя, 27 листопада 2014 р., форма участі – публікація тез);

2. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2015» (Запоріжжя, 14-15 травня 2015 р. форма участі – усна доповідь);

3. Буковинський міжнародний медичний конгрес (Чернівці, 6 – 8 квітня 2016 р., форма участі – публікація тез);

4. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2016» (Запоріжжя, 12 – 13 травня 2016 р., форма участі – усна доповідь);

5. Ліки - людині. XXXIII Всеукраїнська науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів (Харків, 08 квітня 2016р., форма участі – публікація тез);

6. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології», (Запоріжжя, 24–25 листопада 2016 р., форма участі – публікація тез);

7. VIII Національний з'їзд фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 13-16 вересня 2016 р., форма участі – публікація тез);

8. VI науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 10-11 листопада 2016 р., форма участі – публікація тез);

9. I Міжнародна науково – практична конференція: «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 30-31 березня 2017 р., форма участі – публікація тез);

10. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю. «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017» (Запоріжжя, 11-12 травня 2017 р., форма участі – усна доповідь).

Додаток Д



ПрАТ "ЛЕКХІМ-ХАРКІВ"

вул. Северина Потоцького, 36
м. Харків, 61115, Україна

Тел.: (057) 293-70-44

(057)717-46-32

Факс: (057)714-77-91

E-mail:

lekhimregistr@gmail.com

04.10.17 № 01/2596

на № _____

А К Т

апробації результатів наукових досліджень асистента кафедри
фармацевтичної хімії ЗДМУ Німенко Г.Р. та
їх впровадження у виробництво на базі ПрАТ «Лекхім-Харків»

На заводі ПрАТ «Лекхім-Харків» в умовах відділу досліджень та розробок апробовано технологічну схему отримання комбінованих таблеток на основі карбамазепіну з тіотриазоліном («Карбатрил») методом вологої грануляції, яку розроблено на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету асистентом Німенко Г.Р.

Голова правління

ПрАТ «Лекхім-Харків»



Д.Д. Колесніков

АТ "ЛЕКХІМ"
вул. Ш. Руставелі, 23
м. Київ, 01033, Україна
Тел.: (+380 44) 246 6312
Факс: (+380 44) 246 6307

ПрАТ "ЛЕКХІМ-ХАРКІВ"
вул. Северина Потоцького, 36
м. Харків, 61115, Україна
Тел.: (057) 293-70-44
Факс: (057) 714-77-91

ПрАТ "ТЕХНОЛОГ"
вул. Стара прорізна, 8, м. Умань
Черкаської обл., 20300, Україна
Тел.: (04744) 4-03-02
Факс: (04744) 3-33-32

www.lekhim.ua

Додаток Е



Затверджую

Перший проректор НМАПО
імені П. Л. Шупика
член-кор. НАМН України
проф. Вдовиченко Ю. П.

« 14 » 03 2017 р.

АКТ

впровадження у навчальний процес

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** технологія виготовлення таблеток «Карбатрил» методом вологої грануляції.
2. **Ким впроваджено, адреса:** кафедра фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035
3. **Виконавець:** Німенко Ганна Романівна
4. **Джерело інформації:** Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток на основі карбамазепіну з тіотриазоліном методом вологої грануляції / Кучеренко Л. І., Німенко Г. Р., Моряк З. Б. // Фармац. часопис. – 2017. – № 2. – С. 52–58.
5. **Ким впроваджено:** кафедра фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112.
6. **Результати застосувань:**
7. **Ефективність впровадження:** підвищення якості та ефективності навчального процесу за рахунок впровадження технологічних методів отримання таблеток.
8. **Пропозиції та зауваження:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі медичних ВНЗів України.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри
д.ф.н., професор

Л.Л.Давтян

Додаток Ж

ЗАТВЕРДЖУЮ

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

« 20 » _____ 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток на основі карбамазепіну з тіотриазоліном методом вологої грануляції.
2. **Установа-розробник, адреса, ПІБ авторів:** Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. / Кучеренко Л. І., Німенко Г. Р., Моряк З. Б.
3. **Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані):** Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток на основі карбамазепіну з тіотриазоліном методом вологої грануляції. Повідомлення 2 / Кучеренко Л. І., Німенко Г. Р., Моряк З. Б. // Фармац. часопис. – 2017. – № 3. – С. 39–46.
4. **Впроваджено:** кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського.
5. **Термін впровадження:** 1 жовтня – 31 грудня 2017 р.
6. **Ефективність впровадження:** методика, подана до впровадження, використана при формуванні інформаційного забезпечення науково-педагогічного процесу кафедри.
7. **Пропозиції та зауваження:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі медичних ВНЗів України.

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



Т.А.Грошовий

Додаток К

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
 Національного фармацевтичного
 університету
 д.фарм.н., професор
 Крутських Т.В.



2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** підбір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну у модельній суміші методом ВЕРХ.
2. **Установа-розробник, адреса, ПІБ авторів:** Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Кучеренко Л. І., Німенко Г. Р., Ващенко О. В., Ващенко В. В.
3. **Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані):** Щодо сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ. Повідомлення 1: підбір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну у модельній суміші методом ВЕРХ / Кучеренко Л. І., Німенко Г. Р., Ващенко О. В., Ващенко В. В. // Фармац. часопис. – 2016. – № 1. – С. 54–58.
4. **Ким впроваджено:** кафедра фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету
5. **Термін впровадження:** січень-травень 2017р.
6. **Ефективність впровадження:** методика, подана до впровадження, використана при формуванні інформаційного забезпечення науково-педагогічного процесу кафедри.
7. **Пропозиції та зауваження:** немає

Протокол засідання кафедри фармацевтичної хімії
 № 02 від «06» 12 2017р.

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

В.А.Георгіянц

Додаток Л

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботиКиївського медичного університету
д.м.н., професор Доан Є.І.

01 _____ 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Вибір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ (градієнтне елюювання).
2. **Установа-розробник, адреса, ПБ авторів:** Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Кучеренко Л. І., Німенко Г. Р., Ващенко О. В., Ващенко В. В.
3. **Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані):** 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) / Кучеренко Л. І., Німенко Г. Р., Ващенко О. В., Ващенко В. В. // «Фармаком»: наук.-практ. журн. – 2016. – №2. – С. 27-32.
4. **Ким впроваджено:** кафедра фармацевтичної хімії та фармакогнозії Київського медичного університету
5. **Термін впровадження:** з 01.09.16 по 01.09.17.
6. **Ефективність впровадження:** методика, подана до впровадження, використана при формуванні інформаційного забезпечення науково-педагогічного процесу кафедри.
7. **Пропозиції та зауваження:** немає

Завідувач кафедри
фармацевтичної хімії та фармакогнозії КМУ
д.фарм.н., професор

О.Ю. Коновалова

Додаток М



Затверджую

Перший проректор НМАПО

імені П.Л. Шупика

чл.-кор. НАМН України

професор _____ Ю.П. Вдовиченко

« 05 » _____ 10 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методика кількісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші.
2. **Установа-розробник, адреса, ПІБ авторів:** Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Кучеренко Л. І., Німенко Г. Р., Портна О. О.
3. **Джерело інформації:** Розробка методів контролю качества смеси карбамазепина и тиотриазолина / Кучеренко Л. И., Нищенко А. Р., Портная Е. А. // «Рецепт»: Междунар. науч.-практ. журн. – 2016. – № 6. – С. 683-689.
4. **Ким впроваджено:** кафедра контролю якості і стандартизації лікарських засобів Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112.
5. **Термін впровадження:** червень – вересень 2017 р.
6. **Ефективність впровадження:** методика, подана до впровадження, використана при формуванні інформаційного забезпечення науково-педагогічного процесу кафедри.
7. **Пропозиції та зауваження:** немає.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри контролю якості і
стандартизації лікарських засобів
НМАПО імені П.Л.Шупика
професор

Н.О. Ветютнева

Додаток Н

**ПрАТ "ЛЕКХІМ-ХАРКІВ"**

вул. Северина Потоцького, 36
м. Харків, 61115, Україна

Тел.: (057) 293-70-44

(057)717-46-32

Факс:(057)714-77-91

E-mail:

lekhimregistr@gmail.com

04.10.17 № 01/2597

на № _____

А К Т

апробації результатів наукових досліджень асистента кафедри фармацевтичної хімії ЗДМУ Німенко Г.Р. та їх впровадження у виробництво на базі ПрАТ «Лекхім-Харків»

На заводі ПрАТ «Лекхім-Харків» в умовах відділу досліджень та розробок апробовано методику кількісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в таблетковій масі та в комбінованих таблетках («Карбатрил») методом ВЕРХ, яку розроблено на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету асистентом Німенко Г. Р.

Голова правління

ПрАТ «Лекхім-Харків»



Д.Д. Колесніков

АТ "ЛЕКХІМ"
вул. Ш. Русавелі, 23
м Київ, 01033, Україна
Тел.: (+380 44) 246 6312
Факс: (+380 44) 246 6307


ПрАТ "ЛЕКХІМ-ХАРКІВ"
вул. Северина Потоцького, 36
м.Харків, 61115, Україна
Тел.: (057) 293-70-44
Факс: (057) 714-77-91

ПрАТ "ТЕХНОЛОГ"
вул. Стара прорізна, 8, м. Умань
Черкаської обл., 20300, Україна
Тел.: (04744) 4-03-02
Факс: (04744) 3-33-32

www.lekhim.ua

Додаток П

ЗАТВЕРДЖУЮ
Ректор Одеського національного
медичного університету
академік НАМН України,
проф. В.М.Запорожан



_____ 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** методика стандартизації діючих речовин в таблетковій масі «Карбатрил» методом ВЕРХ.
- 2. Установа-розробник, адреса, ПІБ авторів:** Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Кучеренко Л.І., Німенко Г.Р., Моряк З.Б.
- 3. Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані):** About staged control of "Karbatriil" tablets / Kucherenko L., Nimenko A., Moryak Z. // «Рецепт»: Междунар. науч.-практ. журн. – 2017. – № 1. – С. 17-24.
- 4. Впроваджено:** кафедра фармацевтичної хімії Одеського національного медичного університету.
- 5. Термін впровадження:** березень – жовтень 2017 р.
- 6. Форма впровадження:** методика, подана до впровадження, використана при формуванні інформаційного забезпечення науково-педагогічного процесу кафедри.
- 7. Пропозиції та зауваження:** немає.

Узгоджено

Проректор з науково-педагогічної
роботи,
д.мед.н., професор

_____ Ю.І. Бажора

Зав. кафедри фармацевтичної хімії,
д.хім.н., професор

_____ В.О. Гельмбольдт

Нач. наукового відділу,
к.мед.н., доцент

_____ Н.О. Романова

Узгоджено

Проректор з науково-педагогічної
роботи (навчально-методичної),
д.мед.н., професор

_____ В.О. Ульянов

Нач. навчально-методичного
відділу, к.мед.н., доцент

_____ Чернецька О.В.

Додаток Р

ЗАТВЕРДЖУЮ

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



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка специфікації та проекту МКЯ на таблетки під умовною назвою «Карбатрил».
2. **Установа-розробник, адреса, ПІБ авторів:** Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Кучеренко Л. І., Німенко Г. Р., Портна О. О.
3. **Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані):** Розробка специфікації на таблетки під умовною назвою «Карбатрил» / Кучеренко Л. І., Німенко Г. Р., Портна О. О. // «Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики»: наук.-практ. журн. – 2017. – №2. – С. 162-167.
4. **Впроваджено:** кафедра фармації навчально-наукового інституту післядипломної освіти Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського.
5. **Термін впровадження:** 1 вересня – 31 грудня 2017 р.
6. **Ефективність впровадження:** методика, подана до впровадження, використана при формуванні інформаційного забезпечення науково-педагогічного процесу кафедри.
7. **Пропозиції та зауваження:** немає

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

 Л.С.Фіра

Додаток С

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової та
лікувальної роботи
ДЗ "ДМА МОЗ України"
д.мед.н., професор Мамчур В.Й.

«10» 09 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Порівняльна оцінка впливу карбамазепіну і таблеток «Карбатрил» на вищі функції ЦНС за такими показниками як референтна і робоча пам'ять, а також рухова і пошукова активність.
2. **Установа-розробник, адреса, ПІБ авторів:** Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Беленічев І. Ф., Кучеренко Л. І., Німенко Г. Р., Кузьо Н. В.
3. **Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані):** Порівняльна оцінка впливу на вищі функції центральної нервової системи карбамазепіну і таблеток «Карбатрил» / Беленічев І. Ф., Кучеренко Л. І., Німенко Г. Р., Кузьо Н. В. // «Фармаком»: наук.-практ. журн. – 2017. – №1. – С. 41-45.
4. **Ким впроваджено:** кафедра фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медичної академії МОЗ України»
5. **Термін впровадження:** з 2017 року
6. **Ефективність впровадження:** методика, подана до впровадження, використана при формуванні інформаційного забезпечення науково-педагогічного процесу кафедри.
7. **Пропозиції та зауваження:** немає

Професор кафедри фармакології і клінічної фармакології
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
д. мед. н., професор



В. І. Опришко

Протокол № 2 від «10» 09 2017 року

Додаток Т

ЗАТВЕРДЖЕНО

Ректор Запорізького державного
медичного університету
професор Колесник Ю.М.

[Signature]

[Signature] 20 17р.

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

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

**МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
(ПРОЕКТ)**

КАРБАТРИЛ

KARBATRIL

таблетки карбамазепіну 150 мг та тіотриазоліну 100 мг, по 10 таблеток у
блістері

- ступінь розділення піків карбамазепіну та тіотриазоліну на хроматограмах розчину порівняння має бути не менше 5,0;
- відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піків карбамазепіну та тіотриазоліну має бути не більше 2 %;
- коефіцієнт симетрії піка, розрахований по піку тіотриазоліну : хроматограм розчину порівняння 1 має бути не більше 2,0.

УПАКОВКА

По 10 таблеток у блістері, по 1, 2 або 3 блістери у пачці із листком-вкладишем поміщають у пачку із картону для лікарських засобів.

Пачки поміщають у групову тару.

МАРКУВАННЯ

Згідно оригінал-макету упаковки.

ЗБЕРІГАННЯ

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

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Асистент
кафедри фармацевтичної хімії, ЗДМУ

Німенко Г.Р.