

УДК: 615.214.2'453.6.011/014
DOI: 10.15587/2519-4852.2017.93722

ПІДБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОК АДАМАНТАН-1-АМОНІЮ 2-((5-(АДАМАНТАН-1-ІЛ)-4-ФЕНІЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТ МЕТОДОМ ВОЛОГОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ. ЧАСТИНА 1

© В. М. Одинцова, О. С. Бідненко

В даний час психічне здоров'я належить до числа найбільш серйозних проблем, що стоять перед усіма країнами, оскільки, в той чи інший період життя, такі проблеми виникають принаймні у кожній четвертій людині. Показники поширеності порушень психічного здоров'я в Європейському регіоні дуже високі. За даними ВООЗ, з 870 млн осіб, які проживають в Європейському регіоні, близько 100 млн відчувають стан тривоги і депресії; понад 21 млн страждають від розладів, пов'язаних з вживанням алкоголю; понад 7 млн – хворобою Альцгеймера та іншими видами деменції; близько 4 млн – на шизофренію; 4 млн – біполярними афективними розладами і 4 млн – панічними розладами.

Численними дослідженнями про вплив лікарської форми на терапевтичну ефективність лікарських препаратів встановлено, що оптимальна активність лікарської речовини досягається лише за умови призначення її в раціональній лікарській формі. Крім того, в цьому випадку можна уникнути багатьох побічних ефектів лікарських препаратів на організм.

Відомо, що більшість нейролептиків застосовуються у вигляді таблеток. Виходячи з вищесказаного, актуальним є розробка технології таблеток адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат.

Метою дослідження є підбір раціональних допоміжних речовин для отримання таблеток адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат методом вологої грануляції з вмістом діючої речовини 70 мг.

Методи. Досліджені чотири групи допоміжних речовин, які мають різні фізичні та технологічні властивості. Досліди були проведені з використанням сучасного обладнання для визначення однорідності маси таблеток, стиранності, часу розпадання та отримання таблеток.

Досліджували 16 допоміжних речовин, більшість з яких з'явилися на ринку в останні роки і немає відомостей про використання їх у фармацевтичній технології при створенні таблетованих лікарських форм.

При вивченні чотирьох якісних факторів використовували один із планів дисперсійного аналізу – чотирьохфакторний експеримент на основі гіпер-греко-латинського квадрату.

Результати. Виходячи з фармако-технологічних властивостей та морфометричних дослідів було запропоновано метод вологої грануляції для отримання таблеток адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат. Враховуючи літературні дані [3,6,10] спираючись на дослідження сучасних видатних науковців, а саме проф. Грошевого Т. А., Казарінова М. О., Борзунова С. Е., Штейнгарта М. В. та досвід попередніх технологічних досліджень, нами було запропоновано теоретичний склад таблеток, а саме набір факторів, які частіше усього використовуються при створенні таблеток методом вологої грануляції

Ключові слова: адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, таблетки, допоміжні речовини, волога грануляція, нейролептична дія

1. Вступ

В даний час психічне здоров'я належить до числа найбільш серйозних проблем, що стоять перед усіма країнами, оскільки, в той чи інший період життя, такі проблеми виникають принаймні у кожній четвертій людині. Показники поширеності порушень психічного здоров'я в Європейському регіоні дуже високі. За даними ВООЗ, з 870 млн. осіб, які проживають в Європейському регіоні, близько 100 млн. відчувають стан тривоги і депресії; понад 21 млн. страждають від розладів, пов'язаних з вживанням алкоголю; понад 7 млн. – хворобою Альцгеймера та іншими видами деменції; близько 4 млн. – на шизофренію; 4 млн. – біполярними афективними розладами і 4 млн. – панічними розладами [1, 2].

2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок з важливими науковими чи практичними питаннями.

Психічні розлади – друга за значимістю, після серцево-судинних захворювань, причина тяжких хвороб. На їх частку випадає 19,5 % всіх років життя, втрачених в результаті інвалідності (DALYs – роки життя, втрачені у зв'язку з хворобою і передчасною смертю). Депресіям, третій за значимістю причині, належить 6,2 % усіх DALYs. На частку самоушкоджень, одинадцятій за значимістю причині DALYs, – 2,2 %, а на хворобу Альцгеймера та інші види деменції, що займають чотирнадцяте місце в списку причин припадає 1,9 % DALYs. У міру старіння населення число людей з такими порушеннями матиме тенденцію до зростання [2].

3. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор

Дослідженнями [3] про вплив лікарської форми на терапевтичну ефективність лікарських препаратів встановлено, що оптимальна активність лікарської речовини досягається лише за умови призначення її в раціональній лікарській формі. Крім того, в цьому випадку можна уникнути багатьох побічних ефектів лікарських препаратів на організм.

4. Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття

Психічні розлади займають більше 40 % усіх хронічних захворювань. Вони є вагомою причиною втрати здорових років життя у зв'язку з інвалідністю. Депресія є найважливішою, окремо взятою, причиною. П'ять з п'ятнадцяти основних факторів, що впливають на тяжкість хвороб, займають психічні розлади. У багатьох країнах світу 35–45 % невиходу на роботу пов'язане з проблемами психічного здоров'я.

5. Формулювання цілей (завдання) статті

Відомо, що більшість нейролептиків застосовуються у вигляді таблеток. На кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету була синтезована сполука адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, яка отримала умовну назву «Адатрин». Згідно з фармакологічними дослідженнями ця сполука проявляє нейролептичну дію та планується для використання у вигляді таблеток. В ході фармакологічних досліджень була підібрана оптимальна доза препарату на один прийом, яка склала 70 мг.

Тому, метою дослідження є підбір раціональних допоміжних речовин для отримання таблеток адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат методом вологої грануляції зі змістом діючої речовини 70 мг [4, 5].

6. Виклад основного матеріалу дослідження (методів і об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

На сьогодні в Україні для прогнозування й оптимізації технологічних процесів успішно застосовується математичне планування експерименту, яке увійшло в технологічну науку і практику. Його використання дозволяє зменшити похибку експерименту, кількість експериментальних досліджень, встановити взаємодію між факторами та інше [6].

В ході роботи використовувався активний фармацевтичний інгредієнт – адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат. Шляхом експериментальних досліджень, на першій стадії в умовах лабораторії, розробили склад та технологію лікарського засобу.

На початку роботи були проведені морфометричні дослідження діючої речовини. Дослідження проводили на мікроскопі Ulab XY-B2BLED при збільшенні у 400 разів. Як видно з рис. 1, досліджувана речовина являє собою дрібнодисперсний порошок с розміром часток від 70 мкм до 131 мкм, середнє значення розміру часток складає 96,4 мкм.

Частіше за все, таблетки, до складу яких входять дрібнодисперсні порошки та порошки, що пиляться, отримують методом вологої грануляції.

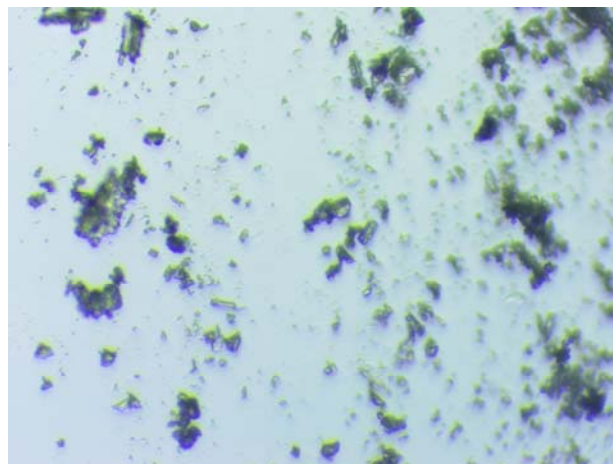


Рис. 1. Мікроснімок порошку адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату з масштабом 1:400

До всіх таблеток, які розробляються в лабораторних умовах, а в подальшому масштабуються в промислове виробництво, пред'являються вимоги, які регламентує діюча Фармакопея України, а саме – фармако-технологічні показники, які введені у ДФУ [7–9].

В процесі роботи були досліджені чотири групи допоміжних речовин, які мають різні фізичні та технологічні властивості (табл. 1). Досліди були проведені з використанням сучасного обладнання для визначення однорідності маси таблеток, стиранності (Pharmatest D-63512 Hainburg, Німеччина), часу розпадання (ERWEKA D-63150, Німеччина) та отримання таблеток.

Таблиця 1

Допоміжні речовини, які вивчалися при розробці складу таблеток

Фактори	Рівні факторів
<i>A</i> – Наповнювачі на основі цукрів	a_1 – цукор пудра a_2 – лактоза гранулак 100 a_3 – лудіфлеш a_4 – сорбіт
<i>B</i> – Наповнювачі на основі мікрокристалічної целюлози і солей кальцію	b_1 – МКЦ 101 b_2 – МКЦ бурст b_3 – МКЦ 102 b_4 – кальцій дигідрофосфат безводний
<i>C</i> – Зв'язуючі розчини	c_1 – 3 % крохмальний клейстер c_2 – 3 % р-н метилцеллюлози 15 c_3 – 3 % р-н ГПМЦ 50 c_4 – 5 % р-н колідону 90 Ф
<i>D</i> – Ковзькі речовини	d_1 – тальк d_2 – неуселін УС 2 d_3 – просолв 90 d_4 – МКЦ 200

Досліджували 16 допоміжних речовин, більшість з яких з'явилися на ринку в останні роки, як вітчизняного виробництва, так і зарубіжного (Польща, Німеччина, Бразилія, Японія, Китай) [7–9].

Враховуючи літературні дані [3, 6, 10] спираючись на дослідження сучасних видатних науковців, а саме проф. Грошевого Т. А., Казарінова М. О., Борзунова С. Е., Штейнгарта М. В. та досвід попередніх технологічних досліджень, нами було запропоновано теоретичний склад таблеток, а саме набір факторів, які частіше усього використовуються при створенні таблеток методом вологої грануляції і наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Теоретичний склад на одну таблетку

Діюча речовина	0,0700 (35 %)
Фактор А	0,082 (41 %)
Фактор В	0,04 (20 %)
Фактор С	Q. s.!
Кальцію стеарат	0,002 (1 %)
Фактор D	0,007 (3 %)

При вивченні чотирьох якісних факторів використовували один із планів дисперсійного аналізу – чотирьохфакторний експеримент на основі гіперреоло-латинського квадрату [6, 10].

Матриця планування експерименту та результати дослідження наведені в табл. 3. Для достовірності (виключення помилки) результатів дослідження кожного параметру проводили дві серії дослідів.

Таблиця 3

Матриця планування експерименту та результати дослідження серій таблеток

№ з/п	A	B	C	D	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	5	5	5	5
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₄	5	5	5	5
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₂	5	5	5	4
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₃	5	5	4	5
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	4	4	4	4
6	a ₂	b ₂	c ₁	d ₂	5	5	5	4
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₄	4	4	4	5
8	a ₂	b ₄	c ₃	d ₁	3	4	3	3
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₄	4	3	5	4
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	5	4	4	4
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₃	3	4	4	4
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₂	5	5	4	5
13	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	3	4	3	3
14	a ₄	b ₂	c ₃	d ₃	4	3	4	3
15	a ₄	b ₃	c ₂	d ₁	4	3	3	3
16	a ₄	b ₄	c ₁	d ₄	4	4	3	3

Примітка: y₁ і y₁' – процес пресування таблеток першої і другої серії дослідів, бали; y₂ і y₂' – зовнішній вигляд таблеток першої і другої серії дослідів, бали

Визначення процесу пресування та зовнішній вигляд проводили за візуальною оцінкою. Критерії оцінювання процесу пресування:

– оцінку 5 мали таблетки в яких була засипка однорідна, таблеткова маса до пуансонів не підлипає;

– оцінка 4 – наліт на нижньому пуансоні, засипка добра;

– оцінка 3 – присутній скрип, є наліт на нижньому пуансоні, засипка не однорідна.

Критерії оцінювання зовнішнього вигляду після пресування:

– оцінка 5 – поверхня блискуча, краї чіткі;

– оцінка 4 – поверхня матова, краї нерівні;

– оцінка 3 – поверхня матова, краї шерблені.

Результати експериментальних досліджень надавали дисперсійному аналізу, на основі якого робили висновок про вплив вивчених факторів на технологічні властивості таблеток адамантан-1-амонію 2-((5-(адамтан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату.

На наступному етапі роботи досліджували вплив факторів та їх рівнів на різні фармако-технологічні показники. За результатами випробувань будували графіки, які дали змогу в подальшому обрати найвпливовіші допоміжні речовини та запропонувати оптимальний склад таблеток [3, 4, 8].

В першу чергу досліджували вплив факторів та їх рівнів на процес пресування таблеток. Результати дисперсійного аналізу показали, що на процес пресування таблеток адамантан-1-амонію 2-((5-(адамтан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату впливають усі чотири фактори.

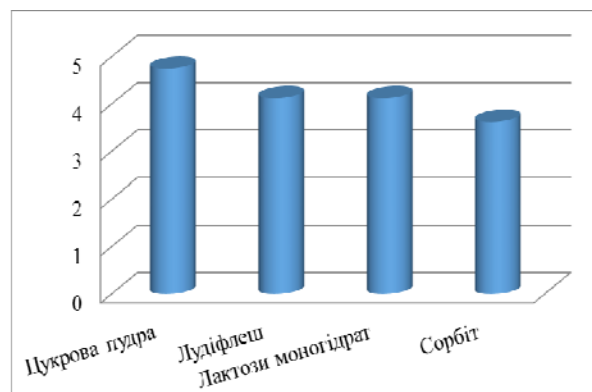


Рис. 2. Вплив зразків наповнювачів на основі цукрів (фактор А) на процес пресування таблеток

Аналіз рис. 2 показав, що найкраще на процес пресування, серед зразків наповнювачів на основі цукрів, впливає цукрова пудра, гірше впливають лудіфлеш, лактози моногідрат та сорбіт.

Серед зразків наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози та солей кальцію (фактор В) на процес пресування таблеток найкраще впливає кальцію дигідрофосфат безводний, гірший вплив мають зразки МКЦ (МКЦ 102, МКЦ 101 та МКЦ бурст).

Найкраще серед зв'язуючих розчинів (фактор С) на процес пресування таблеток впливають розчин колідону та розчин метилцелюлози, які мають перевагу над крохмальним клейстером та розчином ГПМЦ.

Аналіз рис. 3 показав, що серед ковзких допоміжних речовин на процес пресування впливають майже однаково, тобто фактор D статистично незначущий.

Результати дисперсійного аналізу показали, що на зовнішній вигляд таблеток «Адатрин» впливають усі чотири вивчені фактори.

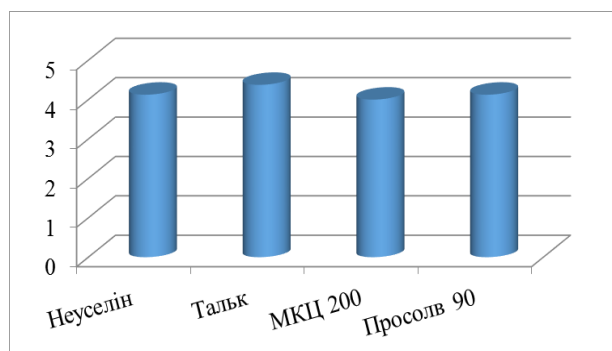


Рис. 3. Вплив ковзьких речовин (фактор D) на процес пресування таблеток

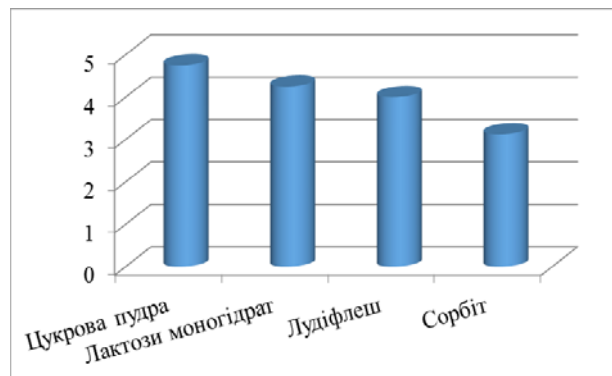


Рис. 4. Вплив зразків наповнювачів на основі цукрів (фактор А) на зовнішній вигляд таблеток

Аналіз рис. 4 показав, що наповнювачі на основі цукрів за впливом на зовнішній вигляд можна розмістити у наступній послідовності: цукрова пудра>лактоза>лудіфлеш>сорбіт.

Аналіз показав, що наповнювачі на основі МКЦ та солей кальцію за впливом на зовнішній вигляд можна розмістити у наступній послідовності: МКЦ 101>>МКЦ бурст>МКЦ 102>кальцію дигідрофосфат.

Зв'язуючі речовини, за впливом на зовнішній вигляд таблеток, можна розмістити у наступній послідовності: крохмальний клейстер>розчин ГПМЦ>>розчин колідону>розчин метилцелюлози.

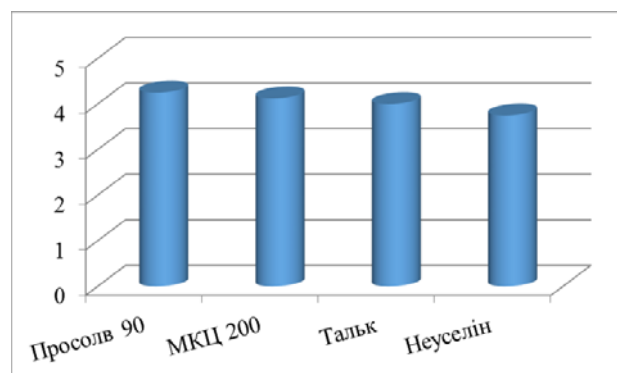


Рис. 5. Вплив природи ковзьких речовин (фактор D) на зовнішній вигляд таблеток

Аналіз рис. 5 показав, що ковзькі речовини за впливом на зовнішній вигляд таблеток можна розмістити у наступній послідовності: просольв 90>МКЦ 200>тальк>неуселін.

7. Висновки з проведеного дослідження і перспективи подальшого розвитку даного напрямку

1. Виходячи з морфометричних досліджень та фізико-хімічних властивостей було запропоновано метод вологої грануляції для отримання таблеток адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат.

2. В процесі роботи були досліджені чотири групи допоміжних речовин, які мають різні фізичні та технологічні властивості: наповнювачі на основі цукрів, наповнювачі на основі мікрокристалічної целюлози і солей кальцію, природо зв'язуючі розчини, ковзькі речовини.

3. Дослідили вплив факторів та їх рівнів на процес пресування таблеток та зовнішній вигляд. В ході проведених досліджень підібрано оптимальні допоміжні речовини та розроблено склад таблеток, які отримані в лабораторних умовах. Найкращі показники показали таблетки (серія 1 та 2), які запропоновано для подальших досліджень.

Література

1. Компендиум. Лекарственные препараты [Текст] / ред. В. Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2015. – 2320 с.
2. Психічне здоров'я населення України: інформаційно-аналітичний огляд за 1990–2007 рр. [Текст]. – К.: МОЗ України, 2008. – 152 с.
3. Кучеренко, Л. І. Щодо постадійного контролю виробництва таблеток [Текст] / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, З. Б. Моряк, Г. І. Ткаченко, О. В. Ващенко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 2. – С. 31–34.
4. Пат. № 113483 UA. Адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, який проявляє жарознижуючу активність. МПК C07D 249/00, A61K 31/00 [Текст] / Книш Є. Г., Панасенко О. І., Одинцова В. М.; заявник та патентовласник колектив авторів. – № a201603649; заявл. 06.04.2016; опубл. 25.01.2017, Бюл. № 2.
5. Пат. № 113484 UA. Адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, який проявляє нейролептичну активність. МПК C07D 249/00, A61K 31/00 [Текст] / Книш Є. Г., Панасенко О. І., Одинцова В. М.; заявник та патентовласник колектив авторів. – № a201603656; заявл. 06.04.2016; опубл. 25.01.2017, Бюл. № 2.
6. Грошовий, Т. А. Оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів за допомогою математичного планування експерименту [Текст] / Т. А. Грошовий, Н. М. Белей, Л. І. Кучеренко та ін. // Фармацевтичний часопис. – 2007. – № 1. – С. 21–29.
7. Державна Фармакопея України. Т. 1 [Текст]. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – 1130 с.

8. Державна Фармакопея України. Т. 2 [Текст]. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – 724 с.
9. Державна Фармакопея України [Текст]. – Х.: РІПЕГ, 2008. – 620 с.
10. Грошовий, Т. А. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації [Текст] / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 368 с.

*Рекомендовано до публікації д-р фарм. наук, професор Панасенко О. І.
Дата надходження рукопису 09.01.2017*

Одинцова Віра Миколаївна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035
E-mail: odinvera@yandex.ru

Бідненко Олександр Сергійович, асистент, кафедра фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035
E-mail: bidnenko2012@gmail.com

УДК 615.256.4 : 339.13.021 (477)
DOI: 10.15587/2519-4852.2017.93892

АНАЛІЗ РИНКУ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ З МЕТОЮ ВИЗНАЧЕННЯ МАРКЕТИНГОВИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ДЛЯ ВІТЧИЗНЯНОГО ВИРОБНИКА

© **В. С. Зайченко, О. М. Євтушенко, О. А. Рубан, Ю. С. Маслій, Т. Б. Равшанов**

Поширення урологічних захворювань, а саме простатиту та доброякісної гіперплазії передміхурової залози, призводять до погіршення стану фізичного та психологічного здоров'я працездатного населення нашої країни, що у підсумку, впливає (у макроекономічному аспекті) на здатність виробляти валовий національний продукт, підвищує кількість виплат за листами непрацездатності. У зв'язку з зазначеним пошук нових схем лікування даних захворювань є актуальним питанням сучасної медицини, а розробка нових лікарських засобів залишається гострим питанням для вітчизняної фармації. Тому доречним є визначення стану ринку, тенденцій споживання препаратів для лікування даних захворювань. Проведені дослідження становлять базу для обґрунтування доцільності пошуку, розробки та виведення на ринок інноваційних ліків.

Метою роботи стало вивчення структури та тенденцій розвитку українського ринку лікарських засобів для профілактики та лікування доброякісних захворювань передміхурової залози з метою визначення маркетингових можливостей для вітчизняної фармації.

Матеріали та методи. Дослідження проведено за допомогою структурного аналізу, з використанням логічного і графічного методів, методів маркетингового аналізу.

Результати. Визначено динаміку змін та тенденції розвитку українського ринку лікарських засобів зазначеної групи. Виявлено структуру ринку за кількістю найменувань, брендів, за формами випуску, країнами-виробниками, за складом. Результати свідчать, що за останні 15 років кількість зареєстрованих препаратів даної групи скоротилось, хоча збільшилась кількість пропозицій від вітчизняних виробників. Однак, все одно, за структурою країн-виробників ринок залишається імпортозалежним – препарати закордонного виробництва займають біля 70% вітчизняного ринку за номенклатурою і більше 78 % за обсягом реалізації. Ринок препаратів для лікування доброякісних захворювань передміхурової залози має позитивну тенденцію як в динаміці обсягів збуту, так і в структурі асортименту. За загальними підсумками в 2016 році відзначається збільшення обсягу продажів товарів «аптечного кошика» в грошовому вираженні.

Висновки. На базі виявлених змін розроблено певні пропозиції для вітчизняної фармацевтичної індустрії – ринок має відносно незначний асортимент вітчизняних комплексних лікарських засобів, що мають у своєму складі рослинну сировину, тому розробка та виведення інноваційних лікарських засобів є перспективним напрямком розвитку

Ключові слова: фармацевтичний ринок, лікарські засоби, захворювання передміхурової залози, маркетингові дослідження

1. Вступ

До числа найбільш поширених урологічних захворювань у чоловіків відносяться простатит і доброякісна гіпертрофія передміхурової залози (ДГПЗ). За даними світової статистики, на ДГПЗ хворіють

30–45 % чоловіків, в Україні цей діагноз має кожен третій чоловік до 50 років і кожний другий після 50 років. За останні 20 років захворюваність на простатит зросла приблизно вдвічі і діагностується у понад 80 % чоловіків репродуктивного віку, з них при-