

Conclusions. There were established relationships between regulatory development, legislation activity, factors of mutual increment or weakening effect, in case of not solving pressing problems that have a negative impact on the health of the population of Ukraine.

Key words: legal regulatory framework, pharmacy, drugs, promotion.

Відомості про авторів:

Соловійов Олексій Станіславович – к. фарм. н. кафедри організації і економіки фармації НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 205-49-89.

Григорук Ю.М. – викладач Вінницького медичного університету імені М.І. Пирогова. Адреса: Вінниця, вул. Пирогова, 56, тел.: (0432) 570 360.

УДК 615.453.6:615.014.21

© О.П. СТРИЛЕЦЬ, 2015

О.П. Стрілець

РОЗРОБКА СКЛАДУ КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Національний фармацевтичний університет

Вступ. Одне із перших місць серед серцево-судинних захворювань сьогодні посідає артеріальна гіпертензія. Створення вітчизняних комбінованих лікарських засобів у вигляді таблеток для лікування артеріальної гіпертензії є актуальним для фармацевтичної науки і практики.

Мета. Розробка складу комбінованого багатокомпонентного препарату для лікування артеріальної гіпертензії у формі таблеток.

Матеріали і методи. Об'єктами дослідження були лікарські субстанції бісопролола фумарата, лізиноприла дигідрата, індапаміда та їх суміш. Кристалографічні характеристики субстанцій, вміст вологи діючих речовин та їх суміші, фармакотехнологічні властивості визначали за методиками ДФУ.

Результати. Вивчені фізико-хімічні і технологічні характеристики лікарських субстанцій свідчать про те, що вони мають низькі значення сипкості (від $0,98 \pm 0,01$ до $1,51 \pm 0,02$ г/с). За вологовмістом усі порошки мають приблизно рівні параметри. Всі досліджувані зразки характеризуються незадовільними значеннями пресуємості та кута природного укусу. Фармакотехнологічні випробування суміші субстанцій, обраних для створення комбінованих таблеток, показали незадовільні значення сипкості ($1,98 \pm 0,01$ г/с), пресуємості ($19,4 \pm 0,7$ Н), кута природного укусу ($47,2 \pm 0,7^\circ$) і потребують додавання допоміжних речовин для подальшої розробки оптимальної технології таблеток.

Висновки. Одержані експериментальні результати з вивчення технологічних властивостей діючих субстанцій і їх суміші вказують про необхідність уведення до складу таблеток зв'язувальних, антифрикційних та інших допоміжних речовин, які б забезпечили оптимальні фармако-технологічні показники для розробки раціональної технології таблеток.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, порошки, фармакотехнологічні властивості, таблетки.

Вступ. Щорічно 60% смертей у світі походить від неінфекційних захворювань, до яких відносяться серцево-судинні, онкологічні, хвороби органів дихання, діабет та ін. Провідною причиною смерті в усьому світі і однією з великих проблем охорони здоров'я залишається артеріальна гіпертензія (АГ) - стійке підвищення артеріального тиску (АТ). Згідно з прогнозами,

у 2025 році третина населення світу буде страждати від цієї недуги. АГ характеризується довготривалим, багаторічним протіканням, коли АТ самостійно або під впливом лікування може знижатися, стабілізуватися і хворі добре себе почувають. Існує дві стратегії лікування АГ: монотерапія і комбінована терапія антигіпертензивними препаратами [6, 7]. Результати багаточисельних рандомізованих і клінічних досліджень показують, що нормалізація АТ в режимі монотерапії досягається лише у 9–30% пацієнтів. Переваги комбінованої терапії полягають насамперед у тому, що в патогенезі АГ задіяно декілька механізмів і вплив на всі патогенетичні компоненти можливий тільки при призначенні препаратів різних фармакологічних класів [6].

У зв'язку з цим актуальності набувають так звані фіксовані комбінації, що містять два-три компонента в одній таблетці. Раціональні фіксовані комбінації мають ряд переваг у порівнянні з довільними. Це перш за все простота і зручність титрування, психологічний і соціальний комфорт (більш зручно приймати одну таблетку, ніж декілька). Крім того, препарати, що входять до складу раціональних фіксованих комбінацій, посилюють терапевтичний ефект внаслідок адитивної дії, сумачії або потенціювання ефектів. При цьому частота побічних ефектів кожного знижується. Не останню роль відіграють фармакоеконімічні переваги фіксованих комбінацій: вони завжди дешевше, ніж сумарна вартість препаратів, що входять до їх складу [2]. Створення потрібних фіксованих комбінацій – це нова епоха в лікуванні АГ. На українському фармацевтичному ринку представлено тільки один трьохкомпонентний вітчизняний препарат – «Тонорма» - всі інші комбіновані препарати складаються із 2-х компонентів. За результатами маркетингових досліджень встановлено, що фармацевтичний ринок України має обмежений асортимент комбінованих лікарських засобів антигіпертензивної дії, представлених в основному імпортними препаратами (83%) [4, 5]. Тому розширення асортименту фіксованих трьохкомпонентних комбінацій антигіпертензивних препаратів вітчизняного виробництва є надзвичайно актуальним для фармації і вкрай необхідним для медицини та імпортозаміщення.

Мета. Розробка складу комбінованого багатокомпонентного препарату для лікування артеріальної гіпертензії у формі таблеток.

Матеріали і методи. Об'єктами дослідження були лікарські субстанції бісопролола фумарата, лізиноприла дигідрата і індапаміда, котрі вперше вибрані для створення комбінованого антигіпертензивного препарату у формі таблеток [3, 4]. Бісопролола фумарат - білий кристалічний порошок, добре розчинний у воді, метанолі та етанолі. Кардіоселективний β 1-адреноблокатор тривалої дії. Лізиноприла дигідрат – кристалічний порошок білого кольору, без запаху, розчинний у воді, важко розчинний у метанолі і практично нерозчинний у етанолі. Належить до групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента (АПФ). Індапамід – білий кристалічний порошок, розчинний у водних розчинах сильних лугів. Тіазидоподібний діуретик. Враховуючи дані наукової літератури, фармакологічні дані кожного компоненту та припускаючи синергічну дію складових, яка дозволить підвищити терапевтичний ефект та знизити необхідні для ефективної терапії дози компонентів, було запропоновано кілька складів і після проведення біологічних випробувань для подальшої розробки складу обрано наступні дози діючих речовин: бісопрололу фумарат - 0,5; лізиноприлу дигідрат - 0,5; індапамід - 0,25 [3].

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМСПРАВИ

Кристалографічні характеристики субстанцій та визначення лінійних розмірів часток здійснювали за методом світлооптичної мікроскопії за допомогою мікроскопу МБІ-15 при збільшенні у 400 разів. Вміст води діючих речовин та їх суміші визначали як втрати у масі (виражені у %) при висушуванні у вологомірі на основі торсійних терезів типу ВТ-12-500. Фармакотехнологічні випробування проводили за методиками Державної фармакопеї України (ДФУ) [1].

Результати та їх обговорення. Вивчення кристалографічних характеристик досліджуваних субстанцій бісопролола, лізиноприла та індапаміда показало, що всі вони є полідисперсними кристалічними порошками з частинками анізодіаметричної форми. Частинки бісопролола фумарата різної форми (прямокутники, голки), розмірів та шорсткості. Відомо, що характер поверхні порошку визначає міцність таблеток. Так як частинки бісопролола фумарата мають слабку шорсткість, порошок здатний до пресування. Порошок лізиноприла дигідрата має розмір частинок до 10 мкм, що вказує на високу ступінь мікронізації субстанції, у зв'язку з цим субстанції притаманна слабка сипкість. Частинки індапаміда мають форму плоских пластин з гладкою поверхнею, їм не притаманна пресуємість, оскільки частинки при пресуванні легко ковзають відносно одна одної та не створюють міцних пресовок. Вивчення фракційного складу діючих речовин показало, що вони представлені в основному дрібнодисперсною фракцією з розміром частинок менше 0,25 мм (від 56,0% до 66,8%). Такий фракційний склад речовин підтверджує низьку плинність порошків і буде ускладнювати процес таблетування. Насипна густина, сипкість – комплексні технологічні характеристики визначають технологічні особливості і використовуються при виборі технології таблетування. Велике значення для сипкості і пресуємісті має вміст води в матеріалі. Підвищення вологості порошку різко знижує його сипкість за рахунок утворення масивних адсорбційних шарів на частинках, підвищує їх адгезивні властивості як один до одного, так і до поверхонь, з якими вони контактують. Були досліджені фармакотехнологічні показники діючих речовин та їх суміші. Результати випробувань наведені у таблиці.

Таблиця

Технологічні властивості діючих речовин та їх суміші

Показник	Бісопролола фумарат	Лізиноприла дигідрат	Індапамід	Суміш діючих речовин
Насипна густина, г/см ³	0,483±0,007	0,532±0,007	0,542±0,002	0,495±0,002
Вологовміст, %	2,10±0,06	2,50±0,06	2,08±0,07	2,41±0,01
Сипкість, г/с	1,51±0,02	1,40±0,01	0,98±0,01	1,98±0,01
Кут природного укосу, град.	45,8±0,4	50,8±0,7	53,2±0,7	47,2±0,7
Пресуємість, Н	22,6±0,8	20,2±0,7	18,8±0,7	19,4±0,7

Примітка: $n=5$, $P=95\%$.

Дані, наведені у табл., характеризують технологічні властивості діючих речовин та свідчать про те, що дані субстанції, а саме бісопролола фумарат,

лізіноприла дигідрат та індапамід мають низькі значення сипкості ($1,51 \pm 0,02$ г/с, $1,40 \pm 0,01$ г/с, $0,98 \pm 0,01$ г/с відповідно). За вологовмістом усі порошки мають приблизно рівні параметри. Всі досліджувані зразки характеризуються незадовільними значеннями пресуємості та кута природного укусу ($45-53^\circ$). Вивчені фармакотехнологічні властивості суміші субстанцій, обраних для створення комбінованих таблеток, свідчать про незадовільні значення сипкості ($1,98 \pm 0,01$ г/с), пресуємості ($19,4 \pm 0,7$ Н), кута природного укусу ($47,2 \pm 0,7^\circ$). За показником насипної густини суміш лікарських субстанцій відноситься до класу середніх, що сприяє застосуванню методу прямого пресування. Одержані експериментальні результати вказують про необхідність уведення до складу таблеток зв'язувальних, антифрикційних та інших допоміжних речовин, які б забезпечили оптимальні фармако-технологічні показники для розробки раціональної технології.

Висновки. Вивчені фізико-хімічні і технологічні характеристики лікарських субстанцій, котрі у подальшому будуть використані для створення твердої лікарської форми – комбінованих таблеток для лікування артеріальної гіпертензії. Експериментально проведено фармакотехнологічні випробування і визначено технологічні характеристики суміші діючих речовин, а саме: сипкість, вологовміст, насипна густина, кут природного укусу і пресуємість з метою подальшого підбору допоміжних речовин і розробки оптимальної технології отримання комбінованих таблеток.

Література

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во Науково–експертний фармакопейний центр – 1–е вид., 3 допов. – Х.: Держ. п-во Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2009. – 280 с.
2. Конради А.О. Ключевые достижения в комбинированной антигипертензивной терапии последних лет / А.О.Конради // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, №6. – С. 1-5.
3. Патент 47532 Україна, МПК (2009) А 61 К 31/215, А 61 К 31/7042, А 61 К 31/18, А 61 Р 9/02, А 61 Р 9/12. Комбінований гіпотензивний засіб / І.В. Трутаєв, О.П. Стрілець (UA); заявник і патентовласник І.В Трутаєв (UA). – № 200908580; заявл. 14.08.2009; опубл. 10.02.2010, Бюл. 3. – 4 с.
4. Стрілець О.П. Маркетингові дослідження ринку комбінованих гіпотензивних лікарських засобів та науково-теоретичне обґрунтування складу препаратів для лікування артеріальної гіпертензії: метод.рек. / О.П.Стрілець, Ю.Л. Стрельникова, Л.С. Стрельников. – Х.: НФаУ, 2012. – 36 с.
5. Сятиня М.Л. Дослідження асортименту антигіпертензивних лікарських препаратів на фармацевтичному ринку України / М.Л. Сятиня, В.П. Попович, Т.С. Негода // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, №1. – С. 108-111.
6. Combination therapy in hypertension. ASH Position Article / A. H. Gradman, J. N. Basile, B.L.Carter et al. // J. Am. Soc. Hypertens. – 2010. – Vol. 4, №1. – P. 42-50.
7. Paulis L. Key advances in antihypertensive treatment / L. Paulis, U.M. Steckelings, T. Unger // Nat. Rev. Cardiol. – 2012. – Vol. 9, №5. – P. 276-285.

О.П. Стрилец

Разработка состава комбинированного лекарственного средства для лечения артериальной гипертензии

Национальный фармацевтический университет

Вступление. Одно из первых мест среди сердечно-сосудистых заболеваний сегодня занимает артериальная гипертензия. Создание отечественных комбинированных лекарственных средств в виде таблеток для лечения артериальной гипертензии является актуальным для фармацевтической науки и практики. **Цель.** Разработка состава комбинированного многокомпонентного препарата для лечения артериальной гипертензии в форме таблеток.

Материалы и методы. Объектами исследования были лекарственные субстанции бисопролола фумарат, лизиноприла дигидрат и индапамид и их смесь. Кристаллографические характеристики субстанций, содержание влаги действующих веществ и их смеси, фармакотехнологические свойства определяли по методикам ГФУ.

Результаты. Изученные физико-химические и технологические характеристики лекарственных субстанций свидетельствуют о том, что они имеют низкие значения сыпучести (от $0,98 \pm 0,01$ до $1,51 \pm 0,02$ г/с). По влагосодержанию все порошки имеют примерно равные параметры. Все исследуемые образцы характеризуются неудовлетворительными значениями прессуемости и угла откоса. Фармакотехнологические исследования смеси субстанций выбранных для создания комбинированных таблеток, показали низкие значения сыпучести ($1,98 \pm 0,01$ г/с), прессуемости ($19,4 \pm 0,7$ Н), угла откоса ($47,2 \pm 0,7^\circ$).

Выводы. Полученные экспериментальные результаты по изучению технологических свойств действующих субстанций и их смеси указывают на необходимость введения в состав таблеток связывающих, антифрикционных и других вспомогательных веществ, которые обеспечили бы оптимальные фармакотехнологические показатели для разработки рациональной технологии таблеток.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, порошки, фармакотехнологические свойства, таблетки.

O. P. Strilets

Development of composition of combined products for treatment of arterial hypertension

National University of Pharmacy

Introduction. Today one of the first places among cardiovascular disease takes the arterial hypertension. Creating national combined products in the form of tablets for the treatment of hypertension is relevant to pharmaceutical science and practice.

Aim. The development of composition of combined products for the treatment of hypertension in the form of tablets.

Materials and methods. The objects of the study were drug substances of bisoprolol fumarate, lisinopril dihydrate and indapamide, and their mixtures. Crystallographic characteristics of substances, the moisture content of the active substances and their mixtures, pharmaceutical development properties were determined by SPU methods.

Results. The studied physicochemical and technological characteristics of product substances indicate that they have low avalanche ability (from 0.98 ± 0.01 to 1.51 ± 0.02 g/s). As to moisture content all powders have approximately equal parameters. All test samples are characterized by poor compressibility values and the angle of slope. The pharmaceutical development studies of mixture of substances selected to create

combined tablets showed low avalanche ability values (1.98 ± 0.01 g/s), compressibility (19.4 ± 0.7 H), the angle of slope ($47.2 \pm 0.7^\circ$).

Conclusions. The experimental results of the study of the technological properties of active substances and their mixtures indicate the need for the introduction of the tablet binding, anti-friction and other auxiliary substances that would ensure optimal pharmaceutical development parameters for the development of rational technology of tablets.

Key words: hypertension, powders, pharmaceutical development properties, tablets.

Відомості про авторів:

Стрілець Оксана Петрівна – д. фарм. н., доцент, професор кафедри біотехнології Національного фармацевтичного університету. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (057)778-67-64.

УДК 615.32:615.451.1:665.3

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2015

О.Ю. Ткачук, Л.І. Вишневська, Т.М. Зубченко, Е.І. Бисага

ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ТЕХНОЛОГІЇ ОЛІЙНИХ ЕКСТРАКТІВ З РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Вступ. Олійні екстракти рослинної сировини мають безперечні переваги, оскільки рослинні олії здатні вибірково екстрагувати біологічно активні сполуки із лікарської рослинної сировини та є нетоксичними для людського організму.

Мета. Вивчення олійних розчинників шляхом екстракції моркви дикої насіння у композиції з ромашки квітками та кукурудзи стовпчиками з приймочками.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження стали олійні екстракти насіння моркви, ромашки квіток, кукурудзи стовпчиків з приймочками. Екстракція методом мацерації з використанням рослинних олій при нагріванні на водяній бані до температури $45 \pm 5^\circ\text{C}$.

Результати. Лікарська рослинна сировина моркви дикої насіння, ромашки квітки та кукурудзи стовпчики з приймочками містить ефірні олії, органічні та жирні кислоти. За результатами аналізу літературних джерел та вивчення фізико-хімічних характеристик рослинних олій для екстракції рослинної сировини було обрано олію соняшникову та кукурудзяну. Дослідження проводили в рівнозначних умовах і ефективність екстрагування визначали за відсотком вивільненої суми каротиноїдів спектрофотометричним методом.

Висновки. Вивчено умови екстракції зразків рослинної сировини олійними екстрагентами при різних співвідношеннях «сировина-екстрагент». В порівнянні, більш високі результати досягаються при екстракції композиції маслом кукурудзяним.

Ключові слова: технологія, рослинні олії, каротиноїди, лікарська рослинна сировина.

Вступ. На разі в медичній практиці важливе місце належить лікарським засобам рослинного походження, оскільки вони володіють широким спектром біологічної дії, що дозволяє використовувати їх для профілактики і лікування багатьох захворювань. Крім того, препарати рослинного походження містять речовини, створені в живій системі, і тому можуть органічно брати участь в обмінних процесах людського організму, що дозволяє застосовувати їх при хронічних захворюваннях протягом довгого часу, без ризику виникнення побічних явищ. Значну долю лікарських препаратів рослинного