

Рис. 3. Залежність кількості ізоніазиду мкг. від часу зберігання доб.

- Розроблена методика кількісного визначення препарату в біологічних тканинах, яка базується на вимірюванні оптичної густини розчину на спектрофотометрі. Методика дозволяє визначити препарат з відносною помилкою $\pm 1,33\%$.

- Досліджено зберігання препарату в біологічному матеріалі при його гнитті. Встановлено що концентрація препарату протягом декади постійно знижується. Хлороформним методом ізолювання через 132 доби зберігання можна виділити біля 13% препарату.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. **Moffat A.C.** Clarke's analysis of drugs and poisons. Third edition / C. Moffat, M. Osselton, B. Widop // Pharmaceutical Press. – 2004. – P. 1312.
2. **Kluck T.** Postasphyxial encephalopathy in newborn infants following administration of nalbuphine during childbirth. / Kluck T. // Ned Tijdschr Geneesk. – 1992. – № 3. – P. 136.
3. **Hartree C.** Caution with nalbuphine in patients on long-term opioids. / Hartree C // Palliative medicine. – 2005. – №2. – P. – 168.
4. **Jasinski D.R.** Evaluation of nalbuphine for abuse potential. / Jasinski D.R. Mansky P.A. // Clinical pharmacology and therapeutics. – 1972. – № 1. – P. 78 – 90.
5. **El-Tohamy M.** Development of nalbuphine - Selective membrane electrode and its applications in pharmaceutical analysis. / El-Tohamy M, El-Maamly M, Shalaby A, Aboul- Eneiny H. // Anal Lett. – 2007. – № 9. – P. 1569 – 1578.
6. **Yoo Y.** Determination of nalbuphine in drug abusers urine. / Yoo Y., Chung H, Kim I, Jin W, Kim M. // J.Anal. Toxicol. – 1995. – № 2. – P. 120 – 123.
7. **Groenendoal D.** High-performance liquid chromatography of nalbuphine, butorphenol and morphine in blood and brain microdialysate samples. / Groenendoal D., Roosemalen M, Danhof M, Lange E. // J. Chromatogr. B. – 2005. – № 822. – P. 230 – 237.
8. **Pav L.** High – Performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of nalbuphine and its prodrug sebacoil dinalbuphine ester in dog plasma and application to pharmacokinetic studies in dogs. / Pav L., Hisong C, Hu O, Shung H. // J. Chromatogr. B. – 2006. – № 746. – P. 241 – 247.
9. **Sokol A.** Quantification of ranitidine hydrochloride in the presence of its decomposition product by epectrophotometric methods. Application for kinetic study. / Sokol A, Kappinska J, Talecka R, Starczewska B. // Acta. Poloniae Pharm. Drug Res. – 2011. – № 2. – P. 169 – 177.
10. **Баюрка С.В.** Хіміко-токсикологічне дослідження фенікаберану. // Дис. канд. фарм. наук. Харьков, 1998. – 148 с.

УДК: 615.454.1:615.451.16:616

Н.В. Хохленкова, М.В. Буряк ВИБІР ОСНОВИ-НОСІЯ ЯК ЕТАП ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ МАЗІ «БІОТАНІН»

Національний фармацевтичний університет

Хохленкова Н.В., Буряк М.В. Вибір основи-носія як етап фармацевтичної розробки мазі «біотанін» // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 58-61.

Теоретично та експериментально обґрунтовано склад нової дерматологічної мазі на основі густого екстракту кори дуба та соку каланхое для лікування I фази ранового процесу. З урахуванням медико-біологічних вимог та результатів проведених досліджень обрано оптимальну основу-носію.

Ключові слова: фармацевтична розробка, мацева основа, густий екстракт кори дуба.

Хохленкова Н.В., Буряк М.В. Выбор основи-носителя как этап фармацевтической разработки мази «биотанин» // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 58-61.

Теоретически и экспериментально обоснованы состав новой дерматологической мази на основе густого экстракта коры дуба и сока каланхоэ для лечения I фазы раневого процесса. С учетом медико-биологических требований и результатов проведенных исследований выбрана оптимальная основа-носитель.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, мацевая основа, густой экстракт коры дуба.

Khokhlenkova N.V., Buryak M.V. Selecting the ointment base as a stage of drug discovery ointment "biotatin" // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 58-61.

Theoretically and experimentally the composition of a new dermatological ointments from dense oak bark extract and juice of Kalanchoe treatment and phase of wound healing are proved. Given the biomedical requirements and the results of the studies optimum carrier basis are selected.

Key words: pharmaceutical development, ointment bases, dense oak bark extract.

Вступ. За даними ВООЗ (2011), майже 80% населення Землі в межах організації первинної медико-санітарної допомоги використовує в основному препарати природного походження. Такі дослідження свідчать про перевагу препаратів природного походження при виборі ліків, що обумовлено їх широким спектром дії, можливістю індивідуального вибору в процесі лікування супутніх захворювань, гнучкою схемою дозування і зниженням ризику лікарських ускладнень. Ранозагоювальні препарати природного походження як альтернатива препаратам на основі синтетичних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), є більш ефективними та частіше використовуються клініцистами [1, 4].

Тому, незважаючи на динамічний розвиток медицини та активне впровадження нових препаратів для лікування ран, у тому числі і антибактеріальних засобів, актуальним є розширення діапазону наукових досліджень з розробки та впровадження у виробництво і медичну практику нових засобів для лікування ран, запальних захворювань шкіри, опіків на основі сировини природного походження.

Першим етапом фармацевтичної розробки мазей для лікування ранового процесу є визначення направленості фармакологічної дії мазі з урахуванням перебігу ранового процесу.

Таким чином, склад лікарських засобів для місцевого лікування ран в першій фазі повинен містити в собі композицію АФІ, один з яких має спрямовану антимікробну дію, другий - протизапальну, третій - дегідратаційну. Усі ці компоненти повинні бути сумісні між

собою в одній лікарській формі і зберігати фармакологічну активність при тривалих (не менше 2 років) строках зберігання [1].

На кафедрі технології ліків Національного фармацевтичного університету на основі раніше проведених досліджень розроблено технологію та отримано густий екстракт кори дуба (ГЕКД), який завдяки наявності дубильних речовин має в'язучу, протизапальну, мембраностабілізуючу активність [3]. Тому, доцільним є використання ГЕКД як діючої речовини при створенні мазі «Біотанін» для лікування I фази ранового процесу.

Для забезпечення комплексної дії мазі «Біотанін» до її складу, крім ГЕКД, доцільно було введення додаткового АФІ рослинного походження – соку каланхое. Сік каланхое, за рахунок хімічного складу (полісахариди, флавоноїди, катехіни, дубильні речовини, органічні кислоти, ферменти, аскорбінова кислота, макро- і мікроелементи) має антисептичні й протизапальні властивості, низьку токсичність, сприяє швидкому очищенню ран і виразок від некротичних тканин, прискорює епітелізацію [5,6].

Для обґрунтування способу введення соку каланхое до складу мазі необхідно було вивчити його здатність змішуватись з розчинниками різної природи. Результати досліджень, які наведені в табл. 1, доводять гідрофільну природу соку каланхое, який добре змішується з гідрофільними рідинами: водою, гліцерином, пропіленгліколем, ПЕО-400 та не змішується з гідрофобними рідинами.

Таблиця 1. Результати вивчення змішуваності соку каланхое з розчинниками різної природи

Назва розчинника	Органолептичні характеристики
Хлороформ	Розділ фаз
Рослинні олії	Розділ фаз
Вода очищена	Система гомогенна
Етанол	Утворення осаду
Спирт 70 % об/об	Утворення осаду
Гліцерин	Система гомогенна
Пропіленгліколь	Система гомогенна
ПЕО-400	Система гомогенна

Наступним етапом фармацевтичної розробки мазей необхідно обґрунтувати вибір допоміжних речовин, а саме – основи-носія.

Оптимальний носій повинен забезпечувати нетравматичність та рівномірність розподілу мазі на пошкодженій ділянці, проявляти тривалу і високу осмотичну активність в I фазі ранового процесу, створювати сприятливі умови для регенерації рани в II фазі, і, головне, високу біологічну доступність лікарських речовин [4, 7,8].

Основою, що відповідає медико-біологічним вимогам до мазей, що застосовуються у першій фазі ранового процесу, є гідрофільна основа, яка складається з суміші ПЕО різної молекулярної маси. ПЕО-основа

малотоксична, фармакологічно індиферентна, адсорбує ексудат, легко наноситься і рівномірно розподіляється на поверхні рани, добре змивається водою та не пошкоджує грануляційну тканину при перев'язках. Також ПЕО-основа має слабку бактерицидну дію, завдяки чому не піддається впливу мікроорганізмів та забезпечує консервуючу дію.

Застосування ПЕО-основ в мазях дозволяє регулювати в'язкість лікарських систем та швидкість доставки лікарських речовин. ПЕО порівняно швидше і повніше, ніж інші мазеві основи, вивільняють активно діючі компоненти і сприяють їх кращому проникненню в тканини. Враховуючи гідрофільну природу ГЕКД та призначення мазі «Біотанін», нами в якості

основи-носія було обрано композицію ПЕО-400 та ПЕО-1500 у співвідношенні 8:2.

З урахуванням рідкої консистенції активних компонентів мазі необхідно було дослідити вплив введення ГЕКД та соку каланхое на структурно-механічні властивості основи. Для цього були приготовані модельні зразки, з

концентрацією ГЕКД та соку каланхое 3% та 5% відповідно. З метою зміцнення структури до складу модельних зразків було введено ПЕО-4000. Гліцерин використовували як неводний розчинник діючих компонентів. Склад модельних зразків наведено в табл. 2.

Таблиця 2. Склад модельних зразків при виборі основи мазі «Біотанін»

Найменування компонента, г	Вміст компонентів, %				
	№ 1	№2	№3	№4	№5
ГЕКД	3	3	3	3	3
Сік каланхое	5	5	5	5	5
Гліцерин	-	10	10	10	10
ПЕО-1500	20	20	10	20	20
ПЕО-4000	-	-	3	4	5
ПЕО-400	До 100,0				

Вимірювали граничну напругу зсуву спочатку для системи з незруйнованою структурою, а також після руйнування структури. Будували реограми залежності напруги зсуву від швидкості зсуву, що представлені на рис. 1.

Структурна в'язкість модельних зразків

була досліджена нами одразу після приготування, після руйнування структури в процесі перемішування протягом 5 хв при швидкості зсуву $14,5 \text{ c}^{-1}$, а також після зберігання зразків без перемішування в процесі відновлення структури (табл. 3).

Таблиця 3. Структурна в'язкість модельних зразків після руйнування та відновлення структури

№ зразка	Структурна в'язкість, Па·с					Органолептичні характеристики
	Початкова	Після перемішування протягом 5 хв	Після зберігання (відновлення, %)			
			1 год	2 год	24 год	
1	5,68	1,43	1,82 (32,1)	1,97 (34,7)	2,32 (40,8)	Часткове розрідження поверхневого шару
2	2,32	0,41	0,46 (19,4)	0,48 (20,6)	0,53 (22,8)	Розрідження поверхневого шару
3	8,67	3,73	4,16 (48,1)	4,54 (52,4)	6,43 (74,2)	Мазеподібна консистенція
4	25,74	10,97	22,5 (87,5)	23,7 (92,3)	25,4 (98,7)	Мазеподібна консистенція
5	32,12	13,75	27,9 (86,9)	29,4 (91,5)	31,6 (98,4)	Пастоподібна консистенція

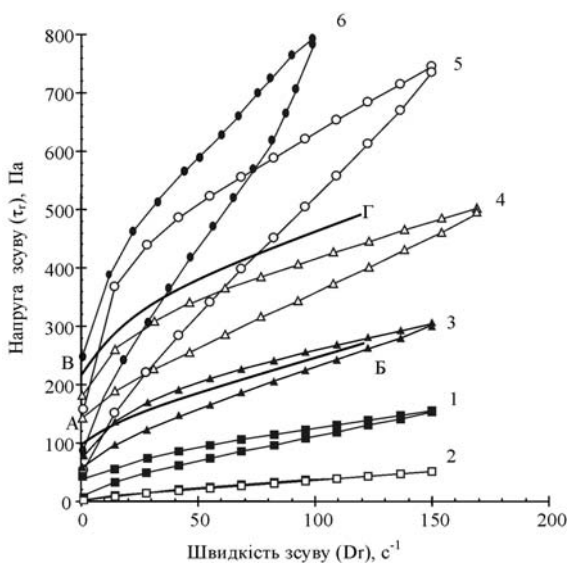


Рис. 1. Повна реограма плинності модельних зразків. №№ 1-5 – дослідні зразки; №6 – основа ПЕО-400+ПЕО-1500 (8:2); криві АБ і ВГ – область реологічного оптимуму для гідрофільних мазей

Як видно з рис. 1 та табл. 3, введення ГЕКД та соку каланхое, а також гліцерину призвело до розрідження основи та зниження структурної в'язкості системи (зразки №1, 2). Рівень відновлення структурної в'язкості зразків №1 та №2 після 24 год. зберігання становив лише 40,8% та 22,8% відповідно, що свідчить про структурну нестабільність системи (табл. 3).

Проте, додавання до складу основи високомолекулярного ПЕО-4000 вплинуло на в'язкість зразків та дозволило отримати більш структуровані системи (зразки № 3-5), які більш повно відновлюють свою структуру, що сприяє підвищенню стабільності системи. Однак, зразок № 5 за рахунок високої в'язкості має незадовільні консистенції та споживчі властивості.

Задовільні консистенції та гарну здатність до відновлення структури практично до початкового рівня має зразок №4, реограма якого знаходиться в зоні реологічного оптимуму для гідрофільних мазей і має задовільну структурну в'язкість (рис. 1).

Висновки: Таким чином, для подальших досліджень в якості основи при створенні мазі з ГЕКД та соком каланхое під назвою «Біотанін» було обрано склад №4. Суміш високо- та низькомолекулярних ПЕО буде забезпечувати

необхідний рівень осмотичної активності мазі, ПЕО-400 – сприяти всмоктуванню діючих речовин, гліцерин – виконувати функцію розчинника ГЕКД та соку каланхое.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. **Безуглая Е.П.** Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и ее стандартизация / Е.П. Безуглая, Н.А. Ляпунов, В.А. Бовтенко // Фармаком. – 2008. – № 4. – С. 75–82.
2. **Давтян Л.Л.** Дерматологічні м'які лікарські засоби на фармацевтичному ринку України / Л.Л. Давтян, К.М. Дячук // Фармац. журн. – 2010. – № 4. – С. 6–10.
3. Пат. на корисну модель № 53420 Україна, МПК (2006) А 61 К 36/49, А 61 К 129/00, А 61 К 31/08. Спосіб одержання засобу з протизапальною, мембраностабілізуючою та антимікробною активністю / **Хохленкова Н.В., Ярних Т.Г., Буряк М.В., Яковлева Л.В., Ткачова О.В.**; заявник та патентовласник НФаУ. – № 201002924; заявл. 15.03.10; опубл. 11.10.2010. – Бюл. 19. – 4 с.
4. **Привольнев В.В.** Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции / В.В. Привольнев, Е.В. Каракулина // Клин. микро-биол. антимикроб. химиотер. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 214–222.
5. Immunosuppressive effect of the aqueous extract of *Kalanchoe pinnata* in mice / **B.R. Bergmann, S.S. Costa, M.B. S. Borges [et al.]** // Journal of Ethnopharmacology. – 2006. – Vol. 86, № 2–3. – P. 197–202.
6. Literature review on pharmacological potentials of *Kalanchoe pinnata* (Crassulaceae) / **S.K. Biswas, A. Chowdhury, J. Das [et al.]** // African Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2011. – Vol. 5, № 10. – P. 1258–1262.
7. National trends in ambulatory visits and antibiotic prescribing for skin and soft-tissue infections / **A.L. Hersh, H.F. Chambers, J.H. Maselli, R.L. Gonzales** // Archives of internal medicine. – 2008. – Vol. 168, № 14. – P. 1585–1591.
8. **Nayak B.S.** Wound healing potential of ethanolic extract of *Kalanchoe pinnata* Lam. Leaf– A preliminary study / B.S. Nayak, J.R. Marshall, G. Isitor // Indian J. Experim. Biol. – 2010. – Vol. 48. – P. 572–576.

УДК: 615.283:543.544.943.3:543.061

Г.Л. Шкарлат, И.А. Журавель, Л.Ю. Клименко, З.В. Шовковая РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТРОНИДАЗОЛА ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Национальный фармацевтический университет

Шкарлат Г.Л., Журавель И.А., Клименко Л.Ю., Шовковая З.В. Разработка и валидация УФ-спектрофотометрических методик количественного определения метронидазола для целей химико-токсикологического анализа // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 61-67.

Исследованы УФ-спектры метронидазола в 0,1 моль/л растворе кислоты хлористоводородной, 96% этаноле, 0,1 моль/л метанольном растворе калия гидроксида, 0,1 моль/л растворе натрия гидроксида и установлено, что с увеличением значения pH наблюдается поэтапное смещение максимума поглощения препарата вправо (277 нм → 310 нм → 314 нм → 319 нм). Разработаны методики количественного определения метронидазола методом УФ-спектрофотометрии с использованием указанных растворителей и длин волн соответственно, проведена их валидация по параметрам «линейность», «правильность» и «сходимость» и показана приемлемость для дальнейшего применения в судебной токсикологии.

Ключевые слова: УФ-спектрофотометрия, метронидазол, валидация, линейность, правильность, сходимость.

Шкарлат Г.Л., Журавель И.О., Клименко Л.Ю., Шовкова З.В. Розробка і валидація уф-спектрофотометричних методик кількісного визначення метронідазолу для цілей судово-токсикологічного аналізу // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 61-67.

Досліджено УФ-спектри метронідазолу у 0,1 моль/л розчині кислоти хлористоводневої, 96% етанолі, 0,1 моль/л метанольному розчині калію гідроксиду, 0,1 моль/л розчині натрію гідроксиду і встановлено, що зі збільшенням значення рН спостерігається поетапне зміщення максимуму поглинання препарату вправо (277 нм → 310 нм → 314 нм → 319 нм). Розроблено методики кількісного визначення метронідазолу методом УФ-спектрофотометрії з використанням зазначених розчинників і довжин хвиль відповідно, проведено їх валидацію за параметрами «лінійність», «правильність» та «збіжність» і показано прийнятність для подальшого застосування в судовій токсикології.

Ключові слова: УФ-спектрофотометрія, метронідазол, валидація, лінійність, правильність, збіжність.

Shkarlat G.L., Zhuravel I.A., Klimenko L.Yu., Showkova Z.V. Development and validation of UV-spectrophotometric methods of metronidazole quantitative determination for purposes of forensic and toxicological analysis // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 61-67.

UV-spectra of metronidazole in the 0,1 mole/l hydrochloric acid solution, 96% ethanol, the 0,1 mole/l metha-