

Materials and methods. Lipophilic fractions of *Ruta graveolens* herb and *Juglans regia* leaves, received by exclusive extraction with hexane in Soksleta device were objects of the research. Method of determination of fatty acid structure of lipophilic fractions is based on transformation of triglycerides of fatty acids in methylic ester and their further research is performed by gas chromatography.

Results. It was established that *Ruta graveolens* herb contained ten fatty acids, nonsaturated acids being prevailing (about 90% of the total content). They include such polyunsaturated acids as linolic (32.97%) and linolenic (37.35%). Palmitic acid prevailed among saturated acids (7.55%). *Juglans regia* leaves were found to contain approximately equal proportions of nonsaturated (51%) and saturated fatty acids (49%); in an individual condition the nonsaturated acids such as oleinic (18.98%) and saturated - palmitic (27.59%) acids prevails.

Conclusions. *Ruta graveolens* herb was found to contain mainly linolic and linolenic nonsaturated fatty acids. *Juglans regia* leaves had approximately equal proportions of nonsaturated and saturated fatty acids.

© Н.О. ВЕТЮТНЕВА, М. В. РИМАР, 2013

Н.О. Ветютнева, М. В. Римар

### ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ВЗАЄМОДІЇ ІБУПРОФЕНУ З ПОЛІВІНІЛПІРРОЛІДОНОМ ТА ПОЛІЕТИЛЕНГЛІКОЛЕМ МЕТОДАМИ КВАНТОВО – ХІМІЧНИХ РОЗРАХУНКІВ

Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П.Л.Шупика

Вступ. На сьогоднішній день в медичній практиці широко застосовується група нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), представники якої володіють рядом побічних дій, серед яких провідне місце посідає улцерогенна. Ібупрофен – класичний представник НПЗЗ, що володіє всіма позитивними та негативними властивостями цієї групи лікарських засобів. Тому важливою проблемою є зменшення побічних дій даної фармацевтичної субстанції. Одним з провідних методів модифікації властивостей субстанцій є комплексоутворення з високомолекулярними сполуками, серед яких широко використовуються полівінілпірролідони та поліетиленгліколи різних молекулярних мас.

Мета. Дослідження механізмів взаємодії ібупрофену з ПВП та ПЕГ та комплексів ібупрофен – ПВП, ібупрофен – ПЕГ, які мають різне співвідношення компонентів за допомогою напівемпіричного методу квантової хімії.

Методи. Для дослідження використовувався напівемпіричний метод розрахунку електронної структури РМЗ за допомогою програмного пакету Hyperchem 8.0.

Результати. В результаті дослідження нами отриманні просторові структури комплексів ібупрофен – ПВП у співвідношеннях від 1:1 до 1:4 та ібупрофен – ПЕГ від 1:1 до 1:5. Для всіх комплексів отриманні енергетичні параметри (повна, ізольована, електронна енергія, енергія міжмолекулярної взаємодії та ін.), визначенні довжини та енергії водневих зв'язків. Висновки. Просторова структура змодельованих комплексів та отриманні енергетичні параметри свідчать про утворення водневих зв'язків між карбоксильною групою

ібупрофену та карбонільною групою ПВП, киснями скелету та ОН-групами ПЕГ у порядку від центру до краю молекули полімеру.

Ключові слова: ібупрофен, полівінілпірролідони, поліетиленгліколі, дослідження, механізм, взаємодія.

### ВСТУП

Розчинність – основна біофармацевтична характеристика лікарського засобу, що визначає його біодоступність, ефективність, дозування, побічні дії. На сьогоднішній день в фармацевтичній галузі важливою проблемою є покращення розчинності лікарських засобів. Серед методів вирішення цієї проблеми провідне місце займає використання високомолекулярних сполук (ВМС), у тому числі полівінілпірролідонів (ПВП) та поліетиленгліколів (ПЕГ) різних молекулярних мас. Широкого застосування набули ПВП та ПЕГ через високу сольобілізуючу дію та безпечність [1, 2, 3].

Представники групи нестероїдних протизапальних засобів, крім ацетилсаліцилової кислоти потребують модифікації розчинності, оскільки відносяться до 2-го класу по біофармацевтичній класифікаційній системі (БФКС) - низька розчинність (0,01 мг/мл)/висока біодоступність. Не є виключенням ібупрофен, який на сьогоднішній день широко застосовується в медичній практиці та відноситься до групи препаратів безрецептурного відпуску. Поряд з вирішенням проблеми розчинності, однією з важливих задач фармацевтичної науки є зменшення побічних дій активних фармацевтичних інгредієнтів (ульцерогена дія, бронхоспазм, алергічні реакції), що можна досягнути за допомогою комплексоутворення ібупрофену з ПВП та ПЕГ.

ПВП – аморфний лінійний полімер. В залежності від способу отримання молекулярна маса коливається від декількох сотень до сотень тисяч. Важливою особливістю ПВП є його слабка взаємодія з поверхнею клітин та іншими біологічними об'єктами, тому він практично нетоксичний. Комплекси утворюються за допомогою водневих зв'язків, що виникають між киснем карбонільної групи та воднями активних фармацевтичних інгредієнтів[4].

ПЕГ – полімер етиленгліколю з загальною формулою  $[-OCH_2CH_2-]_n$ .

Низькомолекулярні ПЕГ мають молекулярну масу в межах 200 – 40000, а високомолекулярні 100 тис. – 10 млн. В фармацевтичній галузі використовують низькомолекулярні ПЕГ. Механізм комплексоутворення базується на утворенні водневих зв'язків з молекулами фармацевтичних субстанцій [5].

Дослідження комплексів ібупрофену з ПЕГ та ПВП має важливе значення для медицини і фармації, оскільки безпечність лікарського засобу є обов'язковою умовою для його застосування.

Мета роботи - дослідження за допомогою напівемпіричного методу квантової хімії механізмів взаємодії ібупрофену з ПВП і ПЕГ та комплексів ібупрофен – ПВП, ібупрофен – ПЕГ, які мають різне співвідношення компонентів.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктами дослідження є неселективний інгібітор ферменту циклооксигенази – ібупрофен (2 клас БФКС); високомолекулярні сполуки – ПВП, ПЕГ; комплекси ібупрофен – ПВП, ібупрофен – ПЕГ.

Для дослідження був обраний напівемпіричний метод квантової хімії РМЗ, комп'ютерне моделювання здійснювалось за допомогою програмного пакету Nuclechem 8.0. Особливістю напівемпіричних методів квантової хімії є те, що обчислення ведуться тільки для валентних електронів, нехтуються інтеграли певних взаємодій, використовуються стандартні бази функцій електронів, деякі параметри отримані експериментально. Метод РМЗ відноситься до найточніших напівемпіричних методів і використовується для розрахунку органічних молекул. У порівнянні з іншими методами він дозволяє проводити більш точні розрахунки молекул, що містять атоми азоту та кисню. Для оптимізації використовувався алгоритм Полака – Ріб'єра [6, 7].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оскільки в дослідженнях приймають участь високомолекулярні сполуки молекулярна маса, яких може досягати декілька мільйонів, не є доцільним моделювання усієї молекули полімеру через невиправдані затрати часу та потужностей обчислювальної техніки. Дослідження механізмів взаємодії відбувалось між ібупрофеном та одною мономерною ланкою полімерів, а також фрагментом молекули полімеру, що складається з 4 мономерних ланок.

Змодельовані просторові структури ібупрофену, етиленгліколю, мономерної ланки ПВП (рис. 1), та комплексів ібупрофен – ПВП (1 ланка) та ібупрофен – ПЕГ (1 ланка) (рис. 2). Енергетичні параметри молекул та комплексів наведені у таблиці 1.

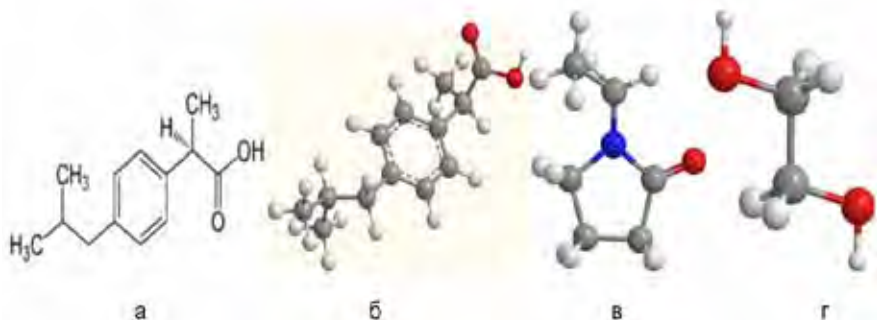


Рис. 1. Просторові структури ібупрофену, етиленгліколю, мономерної ланки ПВП  
Примітка: а, б – молекула ібупрофену; в – мономерна ланка ПВП; г – мономерна ланка ПЕГ.

При взаємодії ібупрофену з молекулами ПВП та ПЕГ відбувається утворення водневих зв'язків між карбоксильною групою ібупрофену та ОН-групою ПЕГ і карбонільною групою ПВП. Довжина водневого зв'язку з ПВП – 2,41 Е, з ПЕГ – 1,81 Е. Більш короткий водневий зв'язок з ПЕГ можна пояснити меншою взаємодією всієї молекули ПЕГ з ібупрофеном у порівнянні з ПВП, а отже меншими силами відштовхування молекул, що обумовлено просторовою структурою цих ВМС. Енергія водневого зв'язку з ПВП дорівнює 2,89 ккал/моль, а з ПЕГ - 4,5 ккал/моль.

Тому можна зробити припущення про слабкий водневий зв'язок між ібупрофеном та ПВП та середньої сили з ПЕГ.

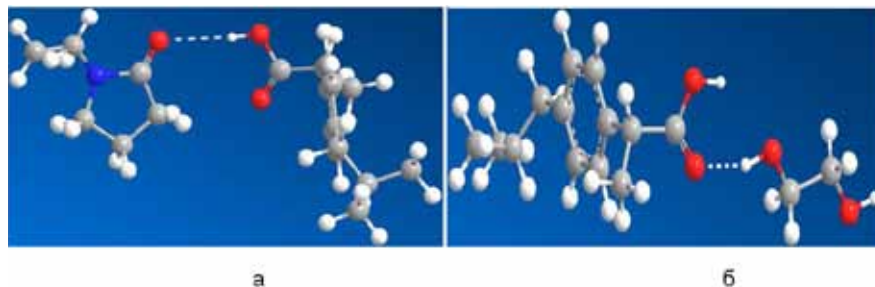


Рис. 2. Просторові структури комплексів ібупрофен – ПВП (1 ланка) та ібупрофен – ПЕГ (1 ланка)

Примітка: а – комплекс ібупрофен – ПВП; б – комплекс ібупрофен – етиленгліколь.

Таблиця 1

Енергетичні параметри молекул ібупрофену, мономерних ланок ПВП, ПЕГ та їх комплексів по методу РМ3

Показник	Ібупрофен	ПВП	ПЕГ	Ібупрофен – ПВП	Ібупрофен – ПЕГ
Повна енергія (ккал/моль)	-55497,56	-30108,41	-	-85608,51	-76653,95
Повна енергія (а.о.)	-88,44	-47,98	-33,70	-136,42	-122,15
Енергія зв'язків (ккал/моль)	-3379,98	-1697,42	-868,85	-5079,93	-4253,33
Ізольована енергія атомів (ккал/моль)	-52117,58	-28410,99	-	-80528,57	-72401,62
Електронна енергія (ккал/моль)	-345356,12	-	-	-635585,72	-505717,43
Міжатомна взаємодія (ккал/моль)	289858,55	107165,47	41510,19	549977,21	429063,48
Теплота утворення (ккал/моль)	-101,45	-30,60	-95,34	-134,59	-200,29
Дипольний момент	1,748	3,228	1,8	2,476	2,54

Після утворення водневого зв'язку між ібупрофеном та мономером ПВП, у останнього збільшується заряд оксигену карбонільної групи з  $-0,377$  до  $-0,364$  та заряди атомів вуглецю і водню в пірроліденовому циклі, а також зменшення їх зарядів поза ним, тобто збільшується реакційна здатність пірроліденового фрагменту. В молекулі ПЕГ для атому водню, що бере участь в утворенні водневого зв'язку, спостерігається збільшення заряду з  $0,129$  до  $0,189$ , та зменшення заряду приєднаного до нього кисню з  $-0,313$  до  $-0,373$ , що призводить до збільшення його реакційної здатності до утворення водневих зв'язків. Електронний заряд іншої частини молекули практично не змінюється. Підвищений дипольний момент в

## ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

комплексах з ПВП – 2,476 та ПЕГ – 2,54 у порівнянні з дипольним моментом молекули ібупрофену – 1,748 дає підставу зробити припущення про покращення розчинності в комплексах.

Наступний етап дослідження був присвячений моделюванню фрагменту молекул, що складаються з 4 мономерів ПВП та ПЕГ, і подальшого приєднання до них молекул ібупрофену - від 1 до 4 з ПВП, від 1 до 5 з ПЕГ.

Змодельований фрагмент молекули ПВП, яка складається з 4 мономерів та комплекси ібупрофен – ПВП у співвідношеннях 1:1 та 1:4 представлені на рис. 3. Для зручності інтерпретації результатів дослідження, у фрагменті молекули ПВП нами було умовно позначено пірролідонний цикл як «хвіст», угруповання –  $\text{CH}_2 - \text{CH}_3$  як «голова», а молекули ібупрофену як «1», «2», «3», «4». В таблиці 3 наведені енергетичні параметри обраного фрагменту молекули ПВП та комплексів ібупрофен – ПВП у співвідношеннях від 1:1 до 1:4.

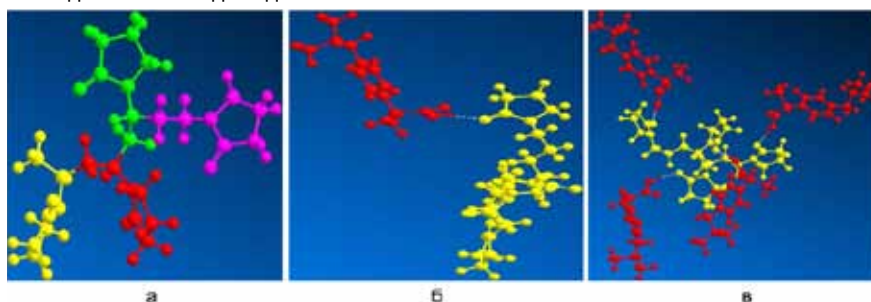


Рис. 3. Змодельований фрагмент молекули ПВП  
Примітка: а – фрагмент молекули ПВП (4 мономерних ланки); б – комплекс ібупрофен – ПВП (1:1); в – комплекс ібупрофен – ПВП (4:1)

Таблиця 2

Енергетичні параметри фрагменту молекули ПВП (4 ланки) та комплексів ібупрофен – ПВП у співвідношеннях від 1:1 до 4:1 по методу PM3

Показник	ПВП	Ібупрофен – ПВП (1:1)	Ібупрофен – ПВП (2:1)	Ібупрофен – ПВП (3:1)	Ібупрофен – ПВП (4:1)
Повна енергія (ккал/моль)	-121217,68	-176721,45	-232224,33	-287728,22	-343230,05
Повна енергія (а.о.)	-193,17	-281,62	-370,07	-458,52	-546,97
Енергія зв'язків (ккал/моль)	-6970,77	-10356,95	-13742,24	-17128,55	-20512,80
Ізольована енергія атомів (ккал/моль)	-114246,91	-166364,49	-218482,08	-270589,66	-322717,24
Електронна енергія (ккал/моль)	-1215812,55	-2010061,48	-2999495,92	-4167024,46	-5400120,82
Міжатомна взаємодія(ккал/моль)	1094594,86	1833340,02	2767271,59	3879296,24	5056890,77
Теплота утворення(ккал/моль)	-199,30	-306,95	-413,72	-521,51	-627,23
Дипольний момент	5,005	3,971	2,879	2,968	3,024

## ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

Змодельовано приєднання молекули ібупрофену «1» до «хвосту» фрагменту полімеру, наступні – по черзі вздовж ланцюга, молекула «4» була приєднана до «голови» полімеру. При дослідженні комплексу у співвідношенні 1:1 повна енергія комплексу менша на 5,76 ккал/моль ніж сума повних енергій молекул ПВП та ібупрофену, що свідчить про те, що комплексоутворення є вигідним для системи. Комплекси з молекулами ібупрофену «2», «3», «4» мають величину повної енергії нижчу на 11,53; 17,86; 22,13 ккал/моль відповідно. Приєднання всіх молекул ібупрофену є вигідним для системи, крім того прослідковується закономірність при утворенні водневих зв'язків з молекулами ібупрофену «1», «2», «3» – приєднання кожної наступної молекули ібупрофену більш вигідне в порівнянні з попередньою, а приєднання молекули «4» в енергетичному плані було найменш вигідним. Можна зробити припущення, що до «голови» та «хвосту» фрагменту ПВП молекули ібупрофену будуть приєднуватись в останню чергу.

Довжина всіх водневих зв'язків в комплексі з ПВП однакова – 1,78 Е, а енергія зв'язку – -6,2; -5,31; -6,33; -4,27 ккал/моль відповідно для молекул ібупрофену «1», «2», «3», «4», що відповідає водневим зв'язкам середньої сили. Отриманні данні підтверджують припущення про порядок приєднання молекул ібупрофену до молекули ПВП, тобто молекули ібупрофену будуть приєднуватись в останню чергу до «голови» та «хвосту» молекули ПВП.

1. Також можна говорити про те, що мономер не володіє властивостями полімеру, оскільки довжина та енергія водневого зв'язку у мономера та фрагменту молекули ПВП з 4 мономерних залишків відрізняються, причому кращі результати у останньої, тому можливе припущення, що при утворенні ПВП відбувається перерозподіл електронної густини вінілпіролідонів по всій молекулі полімеру зі зміною властивостей мономерів, а саме підвищенням реакційної здатності до утворення водневих зв'язків.

Змодельовані фрагмент молекули ПЕГ (4 ланки) та комплекси ібупрофен – ПЕГ у співвідношеннях 1:1, 3:1 та 5:1 (рис.4). Оскільки молекула ПЕГ симетрична, для зручності інтерпретації результатів, кінці фрагментів молекули ПЕГ нами були умовно позначені як «голова» та «хвіст», а молекули ібупрофену як «1», «2», «3», «4», «5». Енергетичні параметри наведені у таблиці 3.

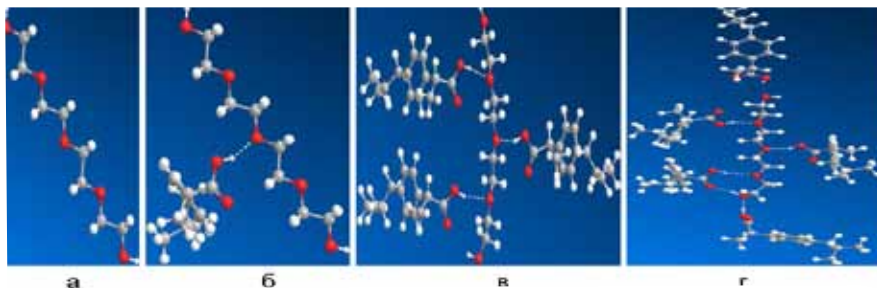


Рис. 4. Змодельовані фрагмент молекули ПЕГ (4 ланки) та комплекси ібупрофен – ПЕГ у співвідношеннях 1:1, 3:1 та 5:1

Примітка: а – фрагмент молекули ПЕГ(4 мономерних ланки); б – комплекс ібупрофен – ПЕГ (1:1); в – комплекс ібупрофен – ПЕГ (3:1); г – комплекс ібупрофен – ПЕГ (5:1).

Енергетичні параметри фрагменту молекули ПЕГ (4 ланки) та комплексів ібупрофен – ПЕГ у співвідношеннях від 1:1 до 5:1 по методу РМЗ

Показник	ПЕГ	Ібупрофен – ПЕГ (1:1)	Ібупрофен – ПЕГ (2:1)	Ібупрофен – ПЕГ (3:1)	Ібупрофен – ПЕГ (4:1)	Ібупрофен – ПЕГ (5:1)
Повна енергія (ккал/моль)	-62123,99	-117623,73	-173124,44	-228629,24	-284131,96	-339631,10
Повна енергія (а.у.)	-99,00	-187,44	-275,89	-364,34	-452,79	-541,23
Енергія зв'язків (ккал/моль)	-2814,24	-6196,39	-9579,51	-12966,73	-16351,87	-19733,42
Ізопьована енергія атомів (ккал/моль)	-59309,75	-111427,33	-163544,92	-215662,50	-267780,08	-319897,67
Електронна енергія (ккал/моль)	-315106,33	-944227,38	-1726290,34	-2790891,04	-3887801,71	-4936747,02
Міжатомна взаємодія (ккал/моль)	252982,33	826603,64	1553165,89	2562261,80	3603669,74	4597115,92
Теплота утворення (ккал/моль)	-211,49	-315,12	-419,71	-528,41	-635,03	-738,05
Дипольний момент	1,694	2,298	3,268	5,975	5,575	2,769

Молекула ібупрофену «1» була приєднана до «хвосту» фрагменту полімеру, наступні – по черзі вздовж ланцюга, молекула «5» була приєднана до «голови» полімеру. Повна енергія комплексу ібупрофен – ПЕГ у співвідношенні 1:1 менша на 2,18 ккал/моль ніж сума повних енергій ібупрофену та фрагменту молекули ПЕГ, що свідчить про прагнення системи до комплексоутворення. Різниця величини повної енергії комплексів у співвідношеннях 2:1, 3:1, 4:1, 5:1 дорівнює відповідно 5,33; 12,57; 17,73; 20,17 ккал/моль, тобто приєднання всіх молекул ібупрофену енергетично вигідно, проте кращі енергетичні показники при приєднанні молекули в центрі полімера, а приєднання ібупрофену до «хвосту» та «голови» найменш вигідно, тому при взаємодії ПЕГ та молекул ібупрофену водневі зв'язки спочатку утворюються в центрі молекули полімера, а далі відбувається утворення з центру фрагменту молекули полімера до його кінців.

Водневі зв'язки мають однакову довжину – 1,8 Е, що відповідає водневим зв'язкам середньої сили. Енергії водневих зв'язків для молекул ібупрофену «1», «2», «3», «4», «5» дорівнюють -2,17 ; -3,14; -7,24; -5,16; -1,57 ккал/мол відповідно, тому можна зробити висновок, що водневий зв'язок, утворений в центрі молекули полімера найсильніший і буде утворюватись в першу чергу, а водневі зв'язки в «голові» та «хвості» полімеру утворюватимуться в останню чергу і є найслабшими.

### ВИСНОВКИ

- За допомогою напівемпіричного методу квантової хімії PMЗдосліджено механізми взаємодії ібупрофену з ПВП та ПЕГ та комплекси ібупрофен – ПВП, ібупрофен – ПЕГ, які мають різне співвідношення компонентів.

- Отримані енергетичні та геометричні параметри комплексів ібупрофен – ПВП, які дозволили припустити, що при утворенні комплексів молекули ібупрофену спочатку будуть утворювати водневі зв'язки з киснем карбонільних груп, розташованих в середині фрагменту молекули полімеру, а в останню чергу - з карбонільними групами мономерів в «голові» та «хвості».

- В комплексах ібупрофен – ПЕГ більш вигідним є утворення водневих зв'язків з киснями скелету полімеру, тому вони будуть виникати в першу чергу, а далі утворення відбувається від центру фрагменту до його «кінців», де водневі зв'язки утворюються за допомогою карбоксильної групи ібупрофену та ОН-груп полімеру.

- Результати дослідження можуть бути використанні при вивченні розчинності ібупрофену та подальших дослідженнях механізмів взаємодії ібупрофену з високомолекулярними сполуками.

### Література

1. Boaz G. Oliveira, Maria C. A. Lima, Ivan R. Pitta, Suely L. Galdino, Marcelo Z. Hernandes. A theoretical study of red-shifting and blue-shifting hydrogen bonds occurring between imidazolidine derivatives and PEG/PVP polymers. *J. Mol. Model.* 2010, 16: 119–127.

2. Indranil Nandi, Michelle Bateson, Mohammad Bari, Hemant N. Joshi. Synergistic Effect of PEG-400 and Cyclodextrin to Enhance Solubility of Progesterone. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2003, 4 (1):1–5.

3. Jigar Shah, S. Vasanti, B. Anroop, Hiral V. Enhancement of dissolution rate of valdecoxib by solid dispersions technique with PVP K 30 & PEG 4000: preparation and in vitro evaluation. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2009, 63: 69–75.

4. Кириш Ю.Э. Поли-N-винилпирролидон и другие N-виниламиды: Синтез и физико-химические свойства. М.:Наука. 1998.

5. Дымент О. Н., Казанский К. С., Мирошников А. М. Гликоли и другие производные окисей этилена и пропилена. М.: Химия. 1976.

6. Ермаков А.И. Квантовая механика и квантовая химия : учеб. пособие. М. : Издательство Юрайт; ИД Юрайт. 2010.

7. Соловьев М.М., Соловьев М. Е. Компьютерная химия. М.: «СОЛОН-Пресс». 2005.

Н.А. Ветютнева, М. В. Римар

## Исследование механизмов взаимодействия ибупрофена с поливинилпирролидоном и полиэтиленгликолем методами квантово – химических расчетов

Национальная медицинская академия последипломного образования  
имени П.Л. Шупика

Вступление. На сегодняшний день в медицинской практике широко применяется группа нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), представители которой обладают



рядом побочных действий, среди которых ведущее место занимает ulcerогенное. Ибупрофен – классический представитель НПВС, обладающий всеми положительными и отрицательными свойствами этой группы лекарственных средств. Поэтому важной проблемой является уменьшение побочных действий данной фармацевтической субстанции. Одним из ведущих методов модификации свойств субстанций является комплексообразование с высокомолекулярными соединениями, среди которых широко используются поливинилпирролидоны и полиэтиленгликолы различных молекулярных масс.

Цель. Проведение исследований механизмов взаимодействия ибупрофена с ПВП и ПЭГ, комплексов ибупрофен – ПВП и ибупрофен – ПЭГ, которые имеют разные соотношения компонентов с помощью полуэмпирических методов квантовой химии

Методы. Для исследования был выбран полуэмпирический метод расчета электронной структуры РМЗ с помощью программного пакета Hyperchem 8.0.

Результаты. В результате исследования нами получены пространственные структуры комплексов ибупрофен – ПВП в соотношениях от 1:1 до 1:4 и ибупрофен – ПЭГ от 1:1 до 1:5. Для всех комплексов получены энергетические параметры (полная, изолированная, электронная энергия, энергия межмолекулярного взаимодействия и др.), Определение длины и энергии водородных связей.

Выводы. Пространственная структура смоделированных комплексов и полученные энергетические параметры свидетельствуют об образовании водородных связей между карбоксильной группой ибупрофена и карбонильной группой ПВП, кислорода скелета и ОН-группами ПЭГ в порядке от центра к краю молекулы полимера.

Ключевые слова: ибупрофен, поливинилпирролидоны, полиэтиленгликолы, исследования, механизм, взаимодействие.

N.O. Vetiutnieva, M.V. Rymar

### Investigation of the mechanisms of interaction of ibuprofen with polyvinylpyrrolidone and polyethyleneglycol by methods of quantum - chemical calculations

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Introduction. To date, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which have a number of side effects including ulcerogenic, are widely used in medical practice.. Ibuprofen as a classic representative of NSAID has all positive and negative characteristics of this group of drugs. Therefore, an important issue is to reduce the side effects of the given pharmaceutical substances. One of the leading methods of modifying the properties of substances is complex formation with high-molecular compounds, among which polyvinylpyrrolidone and polyethyleneglycols of various molecular weights are widely used.

Aim. Study the mechanisms of interaction of ibuprofen with PVP and PEG and ibuprofen - PVP and ibuprofen - PEG complexes having different ratio of components using semi-empirical methods of quantum chemistry.

Methods. Semi-empirical method for calculations of the electronic structure PM3 using the software package Hyperchem 8.0. was employed

Results. As a result of the study we obtained the spatial structures of ibuprofen – PVP complexes in the ratio from 1:1 to 1:4 and ibuprofen – PEG from 1:1 to 1:5. For all complexes there were

found energy parameters (full, sealed, electronic energy, intermolecular interactions, etc.), there was also determined the length and energy of hydrogen bonds.

Conclusions. The spatial structure of the simulated systems and obtained energy parameters are indicative of the formation of hydrogen bonds between the carboxyl group of ibuprofen and carbonyl group of PVP, skeletal oxygen and OH groups of PEG in the order from the center to the edge of the polymer molecules.

Key words: ibuprofen, polyvinylpyrrolidone, polyethyleneglycols, investigation, mechanisms, interaction

© Н. О. ВЕТЬЮТНЕВА, О. П. ШУКАЄВА, 2013

Н. О. Ветютнева, О. П. Шукаєва

### МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ КОРТЕКСИН І РЕТИНАЛАМИН НА СУЧАСНОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ

Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П. Л. Шупика

Вступ. Біологічні лікарські засоби (БЛЗ) досить широко використовуються у світовій медичній практиці при лікуванні захворювань різної етіології.

Мета дослідження. Вивчення тенденцій розвитку сегменту біологічних лікарських засобів та маркетингове дослідження оригінальних препаратів Кортексин і Ретиналамин на сучасному фармацевтичному ринку.

Об'єкти і методи. Аналітичні матеріали щодо розвитку сучасного фармацевтичного ринку та сегменту БЛЗ, оригінальні лікарські засоби Кортексин і Ретиналамин. Аналіз проводили з використанням методів системного аналізу, узагальнення, порівняння і моделювання. Результати. Проведений нами аналіз об'єму продажів Кортексину та Ретиналамину на вітчизняному фармацевтичному ринку і ринку країн СНД за період з 2007 по 2012 (I півріччя) роки свідчить про стрімкий розвиток цього сегменту, щорічний приріст складає біля 50 %, що обумовлено перевагами цієї групи лікарських засобів - високою терапевтичною активністю, якістю та безпекою.

Висновок. Аналіз тенденцій розвитку світового фармацевтичного ринку показав стале збільшення сегменту біологічних лікарських засобів. Показники приросту продажів свідчать про успішне застосування препаратів Кортексин і Ретиналамин.

Ключові слова: маркетингове дослідження, біологічні лікарські засоби, Кортексин, Ретиналамин.

#### ВСТУП

Біологічні лікарські засоби (БЛЗ) досить широко використовуються у світовій медичній практиці при лікуванні різних захворювань. Важливою ознакою сучасного фармацевтичного ринку є його сталий розвиток при інтенсивному виведенні інноваційних препаратів, а також збільшення обсягів продажів генериків та біоаналогів. Слід зазначити, що винахід інноваційних препаратів йде саме по шляху створення біологічних лікарських засобів, і подальший прогрес медицини буде залежати від можливості їх застосування. Тому є актуальним простежити тенденції розвитку сегменту біологічних препаратів у структурі світового фармацевтичного ринку [1,2].