

standard samples and reagents is one of most important factors influencing the quality of tests performance in such laboratories.

Aim. Determining the effective procedures for automating the recording and handling of standard samples and reagents for the drug quality test laboratories.

Materials and methods. There were analyzed the handling procedures for standard samples and reagents in the drug quality test laboratories and studied the functionality of the software used at the laboratories.

Results. Applying the mentioned approaches when creating the information management systems for the drug quality test laboratories makes it possible both to test general options during the electronic monitoring of standard samples and reagents, and to ensure the maximum automation of recording all the procedures of handling such substances in order to obtain reliable scores in tests and to reduce expenses for the procedures support.

Key words: quality control, drugs, standard samples, reagents, laboratory information management system.

Відомості про авторів:

Останіна Наталя Вадимівна - завідувач лабораторією з контролю якості продукції, кандидат економічних наук «Інституту гігієни та медичної екології імені О.М. Марзєєва НАМН України». Адреса: Київ, вул. Попудренка, 50, тел.: (044) 559-57-11, (044) 559-57-00.

Брязкало Вадим Вадимович - старший науковий співробітник «Інституту гігієни та медичної екології імені О.М. Марзєєва НАМН України». Адреса: Київ, вул. Попудренка, 50, тел.: (044) 559-57-11, (044) 559-57-00.

Череменко Анатолій Миколайович - науковий співробітник «Інституту гігієни та медичної екології імені О.М. Марзєєва НАМН України». Адреса: Київ, вул. Попудренка, 50, тел.: (044) 559-57-11, (044) 559-57-00.

Кузнецова Олена Михайлівна - науковий співробітник «Інституту гігієни та медичної екології імені О.М. Марзєєва НАМН України». Адреса: Київ, вул. Попудренка, 50, тел.: (044) 559-57-11, (044) 559-57-00.

Лисенко Юлія Ігорівна - науковий співробітник «Інституту гігієни та медичної екології імені О.М. Марзєєва НАМН України». Адреса: Київ, вул. Попудренка, 50, тел.: (044) 559-57-11, (044) 559-57-00.

Лімбах Валентина Миколаївна - провідний інженер «Інституту гігієни та медичної екології імені О.М. Марзєєва НАМН України». Адреса: Київ, вул. Попудренка, 50, тел.: (044) 559-57-11, (044) 559-57-00.

Коваль Зореслава Сергіївна - провідний інженер «Інституту гігієни та медичної екології імені О.М. Марзєєва НАМН України». Адреса: Київ, вул. Попудренка, 50, тел.: (044) 559-57-11, (044) 559-57-00.

УДК 615.31:615.28+619.3:577.121

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2015

¹Ж.М. Полова, ²О.П. Долайчук, ¹І.В. Саханда

ВИВЧЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЦИТРАТУ СРІБЛА ЯК АКТИВНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ІНГРЕДІЄНТА

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,

²Інститут біології тварин НААН

Вступ. Срібло в іонному вигляді володіє бактерицидною, протівірусною, вираженою

протигрибковою і антисептичною дією і служить високоєфективним знезаражувальним засобом відносно патогенних мікроорганізмів, що викликають гострі інфекції. Науковий інтерес викликають сполуки срібла, а саме цитрат срібла, одержаний за оригінальною технологією українськими вченими, як активний фармацевтичний інгредієнт для розробки антимікробних препаратів для зовнішнього застосування.

Мета. Дослідження гострої токсичності цитрату срібла в експерименті на тваринах. **Матеріали і методи.** Гостру токсичність цитрату срібла з метою визначення ЛД₅₀ досліджували у відповідності з методичними рекомендаціями проф. І.Я Коцюмбаса шляхом одноразового внутрішньо шлункового введення.

Результати. Симптоми інтоксикації у вигляді матовості шерсті, пригнічення рухливості спостерігалися при введенні препарату у кількості 180 мг цитрату срібла /кг маси тіла. Патологічний розтин тварин що загинули не показав відхилень від фізіологічної будови внутрішніх органів.

Висновки. В ході проведеного експерименту було встановлено летальну дозу препарату, яка становить 507,4 мг цитрату срібла /кг маси тіла, а також було визначено токсичну дозу, що зумовлює загибель 50% цих щурів (DL₅₀), яка становить 245 мг цитрату срібла /кг маси тіла щура.

Ключові слова: гостра токсичність, цитрат срібла.

Вступ. До антимікробних препаратів належать засоби, що чинять пригнічувальну дію на бактерії. Однією з груп таких препаратів є препарати невібіркової протимікробної дії, які згубно впливають на більшість мікроорганізмів. До них належать антисептичні і дезінфікуючі засоби. Особливу зацікавленість викликають сполуки срібла, а саме цитрат срібла, одержаний за оригінальною технологією українськими вченими, як активний фармацевтичний інгредієнт для розробки антимікробних препаратів для зовнішнього застосування. Препарати срібла мають широкий спектр антимікробної активності по відношенню до грампозитивних та грамнегативних, аеробних і анаеробних, споруютьворюючих та аспорогенних бактерій у вигляді монокультур і мікробних асоціацій, включаючи антибіотикорезистентні штами [1, 5]. Тому вважаємо актуальним доклінічне дослідження сполук срібла, як важливий етап створення ліків, який включає комплекс дослідницьких процедур та операцій з визначення нешкідливості та специфічної активності з метою одержання дозволу на їх клінічні випробування з подальшим упровадженням препарату в промислове виробництво. При дослідженні гострої токсичності препарату інтегральним показником є виживаність/летальність тварин, який дозволяє розраховувати середньо-летальну дозу (LD₅₀) – основну токсикологічну характеристику лікарського засобу [4].

Мета. Дослідження гострої токсичності цитрату срібла, розробленого вченими Українського державного науково-дослідного інституту нанобіотехнологій та ресурсозбереження при Держрезерві України, в експерименті на тваринах.

Матеріали і методи. Дослідження проводили в Інституті біології тварин НААН під керівництвом професора, член-кореспондента НААН Федорука Р.С. Експерименти, в яких використовували тварин проводили у відповідності до Міжнародних вимог про гуманне ставлення до тварин та виконанням вимог Директиви 86/609/ЄЕС щодо питання захисту тварин. Усіх дослідних тварин утримували у стандартних санітарних умовах. Під час експерименту тварин знаходилися у віварії при температурі 19-24оС, вологості не більше 50%, природному світловому режимі «день-ніч», у стандартних клітках, на збалансованому харчовому раціоні. Дослідження проведено на 5 групах тварин по

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМСПРАВИ

6 щурів у кожній, віком 2,5 місяці з вагою 110-120 г. Розчин цитрату срібла (1г/л) вводили внутрішньошлунково за допомогою зонду згідно до методики описаної Коцюмбасом І. Я. [2]. У зв'язку з низькою токсичністю препарату для досягнення летального ефекту введення проводили через кожні 1,5 год протягом однієї доби. Для вирахування DL50 (DE50) використовуються безпосередні результати експерименту. У кожній групі повинно бути однакове число тварин. Кожна група має складатися із 6 тварин. Достатньо, щоб було досліджено всього 4-5 доз, які включають, з одного боку, дозу, що не викликає загибелі (ефекту) ні в одній тварині в групі, та, з другого — дозу, яка викликає загибель (ефект) у всіх тварин групи. Визначення DL50 (DE50) проводять за формулою:

$$DL50 (DE50) = DL100 (DE100) - \Sigma(zd)/m,$$

де: DL100 (DE100) – доза речовини, яка вивчається, і викликає загибель (ефект, який вираховується) у всій групі тварин; d – інтервал між кожними двома суміжними дозами; z – середньоарифметичне з числа тварин, які загинули, або у котрих спостерігалася врахована реакція під впливом двох суміжних доз; m – число тварин у кожній групі.

Статистичні висновки при порівнянні рядів експериментальних даних отримували на основі однофакторного дисперсійного аналізу або дисперсійного аналізу для даних з повторними вимірюваннями, критеріїв Ньюмена-Кейлса [3].

Результати та їх обговорення. Симптоми інтоксикації у вигляді настовбурчення та матовості шерсті, пригнічення рухливості спостерігалися при введенні препарату у кількості 180 мг цитрату срібла /кг маси тіла. За введення препарату з розрахунку 200 мг цитрату срібла /кг маси тіла у тварин починалася діарея. Вираження симптомів інтоксикації зростало із збільшенням дози препарату. Летальність тварин наступала протягом першої доби від початку введення препарату. Патологічний розтин тварин що загинули не показав відхилень від фізіологічної будови внутрішніх органів. Через 2 доби стан тварин, які вижили не відрізнявся від фізіологічно здорових щурів. Спостереження проводились протягом 14 діб після введення препарату (табл. 1).

Таблиця 1

Протокол дослідження гострої токсичності цитрату срібла (1 г/л)

| Група піддослідних тварин | Доза мг/кг | Кількість щурів які вижили/кількість щурів які загинули |
|---------------------------|------------|---|
| 1 | 83 | 6/0 |
| 2 | 105 | 4/2 |
| 3 | 247 | 3/3 |
| 4 | 369 | 1/6 |
| 5 | 509 | 0,6 |

Розрахунок DL50 проводили за методом, що описаний Г. Кербером (табл.2)

Таблиця 2

Розрахунок DL50 за методом Г. Кербера

| Група | I | II | III | IV | V |
|--|----|-----|-----|-----|-----|
| Доза, мг/кг | 83 | 105 | 247 | 369 | 509 |
| Вижило | 6 | 5 | 3 | 2 | 0 |
| загинуло | 0 | 2 | 3 | 5 | 6 |
| z (середнє з тварин, що загинули від суміжних доз) | 1 | 2,5 | 3,5 | 5,5 | |
| d (інтервал між суміжними введеннями, г) | 22 | 142 | 122 | 140 | |
| zd | 22 | 355 | 427 | 770 | |

$m=6$ – кількість тварин у кожній групі; $DL_{100}=509$ мг/кг; $\sum(zd)=1574$;

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\sum(zd)}{m} = 509 - \frac{1574}{6} = 246,6 \text{ мг/кг.}$$

Висновки. В ході проведеного експерименту було встановлено летальну дозу препарату, яка становить 507,4 мг цитрату срібла /кг маси тіла, а також було визначено токсичну дозу, що зумовлює загибель 50 % цих щурів (DL50), яка становить 245 мг цитрату срібла /кг маси тіла щура.

Література

1. Бурмистров В. А. Новые серебросодержащие препараты – разработки ЗАО «Вектор-Бест» для медицины, лечебной косметологии и ветеринарии. // «Применение препаратов серебра в медицине». – Сб. трудов по материалам науч.-практич. конф. «Новые химические системы и процессы в медицине», под ред. Е.М. Благитко. – Новосибирск, 2003. – С. 10 – 15
2. Коцюмбас І.Я. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів. – Л.: Тріада плюс, 2006. - 359 с.
3. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Ремедиум, 2000. – С. 349.
4. Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів. Наказ МОЗ від 14.12.2009 р. №944. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.pharma-center.kiev.ua/view/new_doc.
5. Jung W. K., Koo H. C., Kim K. W. et al. Antibacterial Activity and Mechanism of Action of the Silver Ion in Staphylococcus aureus and Escherichia coli // Appl. Environ. Microbiol. -2008. - Vol. 74. -P. 2171-2178.

Ж.Н. Полова, О.П. Долайчук, И.В. Саханда

Исследование токсикологических свойств цитрат серебра как активного фармацевтического ингредиента

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца,
Институт биологии животных НААН Украины

Введение. Серебро в ионном виде обладает бактерицидным, противовирусным, выраженным противогрибковым и антисептическим действием и служит высокоэффективным обеззараживающим средством в отношении патогенных микроорганизмов, вызывающих острые инфекции. Научный интерес представляют соединения серебра, а именно цитрат серебра, полученный по оригинальной технологии украинскими учеными, как активный фармацевтический ингредиент для разработки антимикробных препаратов для наружного применения.

Цель. Исследование острой токсичности цитрата серебра в эксперименте на животных. **Материалы и методы.** Острую токсичность цитрата серебра с целью определения ЛД₅₀ исследовали в соответствии с методическими рекомендациями профессора И.Я. Коцюмбаса путем однократного внутрижелудочного введения.

Результаты. Симптомы интоксикации в виде матовости шерсти, угнетения подвижности наблюдались при введении препарата в количестве 180 мг цитрата серебра / кг массы тела. Вскрытие погибших животных не показало отклонений от физиологической нормы внутренних органов.

Выводы. В ходе проведенного эксперимента было установлено летальную дозу препарата, которая составляет 507,4 мг цитрата серебра/кг массы тела, а также было определено токсическую дозу, приводящая к гибели 50% крыс (DL₅₀), которая составляет 245 мг цитрата серебра/кг массы тела крысы.

Ключевые слова: острая токсичность, цитрат серебра.

Z.N. Polova, O.P. Dolaychuk, I.V. Sakhanda

Studying Toxicological Properties of Silver Citrate as Active Pharmaceutical Ingredient

Bogomolets National Medical University,

Institute of Animal Biology NAAS of Ukraine

Introduction. Silver in the ionic form has antibacterial, antiviral, antifungal and antiseptic effect and is a highly effective anti-pathogenic agent. Silver compounds, namely silver citrate, obtained by the original technology of the Ukrainian scientists, is of great scientific interest, as it is an active pharmaceutical ingredient for developing external antimicrobial drugs. **Purpose.** To study the acute toxicity of silver citrate in experimental animals. **Materials and methods.** The acute toxicity of silver citrate was investigated in accordance with the guidelines of Professor I. Kotsymbas by a single intragastric administration in order to determine the LD₅₀.

Results. The intoxication symptoms as ivory hairs, the mobility inhibition were observed after the administration of 180 mg of silver citrate / kg body weight. The animals post-mortem examination showed no deviations from the physiological norm of the internal organs.

Conclusions. During the experiment it was established the lethal dose which accounted for silver citrate 507.4 mg / kg of body weight, and it was determined a toxic median lethal dose (DL₅₀), which was 245 mg of silver citrate / kg body weight of a rat.

Key words: acute toxicity, silver citrate.

Відомості про авторів:

Полова Жанна Миколаївна - к. фарм. н., доц. каф. аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Адреса: Київ, вул. Пушкінська, 22, тел.: (044) 235-90-66.

Саханда Іванна Василівна - асистент кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Адреса: Київ, вул. Пушкінська, 22, тел.: (044) 235-90-66.

Долайчук Ольга Паєлівна - к. б. н., н. с. лабораторії екологічної фізіології та якості продукції Інституту біології тварин НААН. Адреса: Київ, вул. Пушкінська, 22, тел.: (044) 235-90-66.

УДК 615.322-453.3**© О.В. РЕХЛЕЦЬКА, 2015****О.В. Рехлецька**

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ГРАНУЛ З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ КОРЕНЯ СОЛОДКИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вступ. Препарати солодкового кореня (екстракти, сироп та комплексні препарати) добре зарекомендували себе у різних галузях терапії. Сироп кореня солодки часто призначається педіатрами, але має певні незручності при застосуванні: в'язку консистенцію і специфічний виражений смак. Нашим завданням була розробка аналогічного лікарського засобу у формі, зручній для застосування дітьми. **Мета.** Розробка лікарського засобу на основі коренів солодки для застосування у педіатричній практиці. **Матеріали та методи.** Літературний пошук та аналіз даних наукової літератури, періодичних видань. Технологічні методи.

Результати. Рациональною лікарською формою є гранули для приготування розчину в однодозовому упакуванні (саше). Активним фармацевтичним інгредієнтом гранул було обрано густий екстракт кореня солодки. Розробка складу гранул включала підбір наповнювачів та зв'язуючих речовин. У результаті експериментальних досліджень обрано оптимальний наповнювач - суміш глюкози і лактози (1:1) і зв'язуючу речовину - 5% розчин метилцелюлози. Опрацьовано склад гранул, показники якості яких відповідають вимогам нормативних документів.

Ключові слова: розробка, склад, технологія гранул, густий екстракт.

Вступ. Солодка гола - рослина з давньою історією застосування у медичній практиці як у країнах Європи, так і Азії. Фармацевтична промисловість виготовляє сироп коренів солодки, густий та сухий екстракт коренів солодки та комплексні препарати на їх основі. Ці лікарські засоби мають широкий спектр застосування, зокрема у педіатричній практиці, але і ряд незручностей, пов'язаних із дозуванням і прийманням.

Мета. Розробка гранул з густим екстрактом коренів солодки - перспективної лікарської форми з високою біодоступністю, зручної у застосуванні.

Матеріали та методи. Літературний пошук та аналіз даних наукової літератури, періодичних видань. Технологічні методи.

Результати та їх обговорення. У даний час велика увага приділяється не тільки ефективності фармакотерапії, але і її безпечності, і все популярнішими стають ліки на основі рослинної сировини. Препарати солодкового кореня (екстракти, сироп та комплексні препарати) добре себе зарекомендували у різних галузях терапії: для лікування захворювань шлунково-кишкового