

Marketing research of antifungal drugs

M. V. Rybalkin, L. S. Strelnikov, O. P. Strilets

National University of Pharmacy, Kharkiv

Introduction. Developing a vaccine against candidiasis is prospective to combat *Candida* infection. Studying market for antifungal drugs in Ukraine is of high significance.

The aim is to do the market research of antifungal drugs.

Materials and methods. When studying the market for antifungal drugs the ATC classification was used.

Results. Over 158 trade names are introduced at the modern pharmaceutical market for antifungal drugs.

Conclusions. In order to expand the range of antifungal drugs it is feasible to develop a vaccine against candidiasis.

Key words: vaccine, candidiasis, market research and technology.

Відомості про авторів:

Рибалкін Микола Вікторович — кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри біотехнології Національного фармацевтичного університету. Адреса: м. Харків, вулиця Пушкінська, 53.

Стрельников Леонід Семенович — доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри біотехнології Національного фармацевтичного університету.

Стрилець Оксана Петрівна — доктор фармацевтичних наук, професор кафедри біотехнології Національного фармацевтичного університету. Адреса: м. Харків, вулиця Пушкінська, 53.

УДК 615.1:615.07:543.544.3

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ HEADSPACE ДЛЯ ЕКСПРЕС-АНАЛІЗУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ МАЗІ З НАСТОЙКАМИ КАЛЕНДУЛИ ТА ЕВКАЛІПТУ

Л. П. Савченко, К. А. Умінська, В. А. Георгіянуц

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Останнім часом найпопулярнішим способом аналізу летких органічних сполук є метод headspace, який в тому числі застосовується для визначення концентрації летких компонентів лікарської рослинної сировини.

Мета. Визначення маркерів для аналізу стабільності мазі.

Матеріали і методи. Для досліджень використовувались екстемпоральна мазь з настоянками календули та евкаліпту, газовий хроматограф з мас-детектором GCMS-QP2010 Ultra Shimadzu.

Результати і висновки. Аналіз настойки календули виявив дві основні сполуки, в настійці евкаліпта виявлено дев'ять сполук, серед яких п'ять з концентрацією вище 5 %, інші — мінорні сполуки. На хроматограмі аналізу зразку мазі, розчиненому в хлороформі виявлено три основні сполуки: α -пінен (50.47 %), β -пінен (11.30 %) та евкаліптол (37.22 %), які можуть використовуватись як маркери при аналізі стабільності досліджуваної мазі.

Ключові слова: headspace аналіз, екстемпоральна мазь, настойка календули, настойка евкаліпта.

Вступ. Останнім часом найпопулярнішим способом аналізу летких органічних сполук є газова хроматографія методом headspace. Він забезпечує визначення найбільш летких сполук без забруднення частин системи нелеткими компонентами. Headspace аналіз найчастіше застосовується для визначення залишкової кількості органічних розчинників у лікарських засобах [1, 3]. Іншими сферами його застосування є визначення вмісту мономерів в полімерних та пластичних матеріалах, ароматизаторів у напоях та продуктах харчування, віддушок у косметичній та парфумерній продукції [1]. Крім цього, headspace аналіз досить популярний в токсикологічному аналізі летких сполук, особливо при визначенні спирту в біологічних зразках. За допомогою даного методу можуть також бути визначені інші токсичні речовини: органічні розчинники (етиловий спирт, ацетон), ароматичні сполуки (толуол, бензол, ксилени), алкілнітри (амілінітри, ізобутилнітри), анестетики (етиловий ефір, хлороформ, фторвуглеводи) [2]. Проведення дослідження методом headspace має свої переваги перед іншими методиками аналізу, що обумовлено можливістю швидкого виділення сполук-маркерів у зразках, необхідністю використання меншої кількості реактивів та інших необхідних матеріалів, простішою пробопідготовкою досліджуваних зразків, зниженням можливості забруднення системи та здатністю достатньо точно визначити кількість аналізованих речовин [2, 6]. В залежності від мети аналізу та типу досліджуваного зразку може використовуватись статичний та динамічний headspace аналіз. При використанні статичного виду аналізу зразок поміщають у віалу і після досягнення рівноважної концентрації летких сполук у зразку та вільному просторі над ним проводиться взяття проби і введення її в хроматограф. Дана методика є достатньо простою, оскільки не потребує затрат часу на пробопідготовку зразку, в процесі аналізу не утворюються побічні продукти, які могли б заважати проведенню аналізу, дозволяє визначити концентрацію летких сполук з низькою розчинністю у воді, але характеризується меншою чутливістю у порівнянні з динамічним методом аналізу. Динамічний headspace аналіз передбачає екстракцію летких сполук із зразку стійким потоком інертного газу [2].

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Часто headspace аналіз застосовується при визначенні летких компонентів лікарської рослинної сировини. Метод дозволяє з меншими затратами визначати зміни концентрації летких сполук протягом терміну зберігання сировини в звичайних або стресових умовах. Його перевагою є збереження структури досліджуваних речовин в процесі аналізу, а в поєднанні з їх екстракцією з лікарської рослинної сировини за допомогою розчинників метод дає найбільш чітку картину вмісту летких компонентів [5].

Об'єктом нашого дослідження стала екстемпоральна мазь, виготовлена за наступним прописом:

Tinct. Calendulae 5 ml	Rp.:
Tinct. Eucalypti 5 ml	
Dimexidi 2,5 ml	
Ol. Vaselini 12,5	
Lanolini 12,5	
M. D. S.	

Мета. Проведення експрес-аналізу досліджуваної мазі методом газової хроматографії з використанням headspace аналізу для визначення маркерів, які в подальшому можуть використовуватись для дослідження її стабільності в процесі зберігання.

Матеріали та методи дослідження. Для приготування мазі та подальших досліджень використовувались настойка календули (с. 30416, виробник ПАТ "Фітофарм", Україна), настойка евкаліпту (с. 81115, виробник ПАТ "Фітофарм", Україна), диметилсульфоксид (с. PHS130916, виробник Gailord Chemical Company LLS, США), вазелінове масло (с. 0000022579, виробник Sasol Wax GmbH, Німеччина), ланолін безводний (с. 4039, виробник Imperial-Oel-Import, Німеччина). Дослідження проводились на газовому хроматографі з мас-детектором GCMS-QP2010 Ultra Shimadzu з автосемплером AOC 5000 Plus і колонкою Rxi-5MS (0,25 μ m \times 30,0 м). Для зважування зразків мазі використовували електронні ваги Shimadzu AUW 120D.

Умови хроматографування: швидкість потоку в колонці 1.22 мл/хв., температура інжекції 260 $^{\circ}$ C, температура колонки 50 $^{\circ}$ C, режим впорскування — split, газ-носії гелій. Програма температурного режиму: 50 $^{\circ}$ C (утримується 5 хвилин), протягом 5 хвилин температура зростає до 200 $^{\circ}$ C (утримується 8 хвилин) і до 40 хвилини температура піднімається до 310 $^{\circ}$ C (утримується 6 хвилин). Загальний час аналізу — 50 хвилин.

Для проведення аналізу у віали поміщали наважки мазі, розчинені в 5 мл хлороформу та в 5 мл гексану, настойки календули та евкаліпту у кількості, відповідній їх вмісту у наважках мазі.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати. Метод headspace може бути використаний для експрес-аналізу препаратів, до складу яких входять екстракти з лікарської рослинної сировини. За допомогою такого аналізу можуть бути визначені маркери для аналізу стабільності препарату в процесі зберігання. Кількісне визначення летких компонентів досить трудомістке, оскільки потребує проведення тривалої пробопідготовки. Використання ж такого аналізу для вивчення стабільності препаратів за зменшенням концентрації летких компонентів в процесі зберігання не потребує великих затрат реактивів та часу на проведення досліджень.

До складу досліджуваної мазі входять спиртові настойки календули та евкаліпту, що дозволяє використовувати метод headspace для її експрес-аналізу, оскільки настойки містять леткі компоненти, які можуть бути визначені методом газової хроматографії. В якості стандартів при проведенні досліджень використовувались настойки календули та евкаліпту, що входили до складу мазі. Такий підхід дозволив визначити маркери, що можуть використовуватись для аналізу стабільності мазі в процесі зберігання. Для проведення аналізу за рекомендаціями [4] мазь була розчинена в органічних розчинниках, оскільки даний варіант пробопідготовки забезпечує швидше досягнення стану рівноваги між концентрацією летких сполук в зразку та вільному просторі віали. Результати, отримані при використанні даного підходу характеризуються більшою відтворюваністю, крім того, робота з рідинами є зручнішою, ніж прямий аналіз м'якої лікарської форми.

Результати headspace аналізу настойки календули (рис. 1) показали наявність в ній двох основних компонентів з близькими значеннями часу утримування. Основний із них α -феландрен (57.08 %) з часом утримування 8.446 хв., трохи нижчою концентрацією характеризується α -пінен (42.92 %) з часом утримування 8.674 хв.

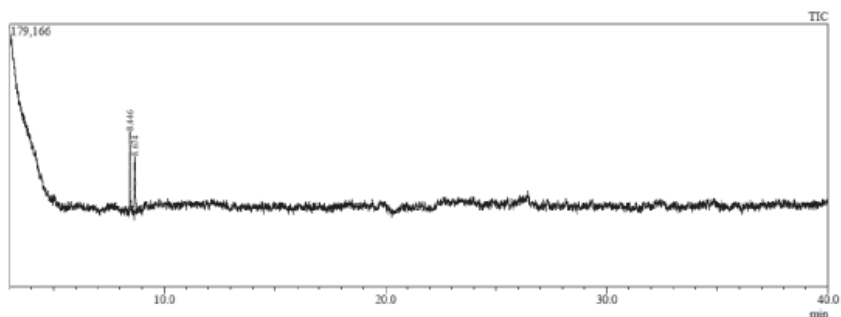


Рис. 1. Хроматограма аналізу настойки календули

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Настойка евкаліпту характеризується наявністю більшої кількості маркерів (рис. 2). В результаті проведеного аналізу виявлено дев'ять сполук, серед яких п'ять з концентрацією вище 5 %, інші — мінорні сполуки.

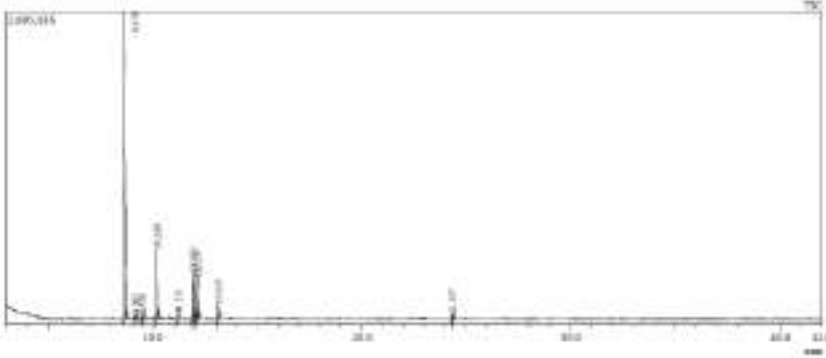


Рис. 2. Хроматограма аналізу настойки евкаліпту

Найвищою концентрацією характеризується α -пінен (58.71 %) з часом утримування 8.675 хв. Крім нього, серед основних летких компонентів настойки виявлені β -пінен (13.25 %) з часом утримування 10.220 хв., р-цимен (8.49 %) — 11.940 хв., евкаліптол (7.95 %) — 12.154 хв. та лимонен (5.91 %) — 12.083 хв. Серед мінорних сполук найвищою концентрацією характеризується γ -терпінен (2.74 %) — 13.129 хв. Інші сполуки характеризуються майже однаковою концентрацією: аромандрен (0.82 %) — 24.357 хв., α -феландрен (0.77 %) — 11.231 хв., камфен (0.61 %) — 9.202 хв.

Хроматограми, отримані після аналізу зразків мазі свідчать, що в подальшому при аналізі методом газової хроматографії в якості розчинника краще використовувати хлороформ, оскільки на хроматограмі зразку мазі, розчиненому в гексані, виявлена лише одна сполука з часом утримування 12.041 хв. На хроматограмі аналізу зразку мазі, розчиненому в хлороформі виявлено три сполуки (рис. 3). Був визначений α -пінен (47.84 %) з часом утримування 8.678 хв., що пояснюється його високим вмістом в обох настойках. Другою виявленою сполукою є евкаліптол (40.85 %) з часом утримування 12.156 хв., третьою — β -пінен (11.30 %) з часом утримування 10.214 хв.

Таким чином, ми можемо рекомендувати використовувати α -пінен, β -пінен та евкаліптол в якості маркерів при наступних дослідженнях стабільності мазі методом газової хроматографії за їх концентрацією. α -феландрен, який є основною сполукою в настой-

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ці календули, а в іншій настойці характеризується досить низьким вмістом, не виявляється на хроматограмі аналізу хлороформного розчину мазі.

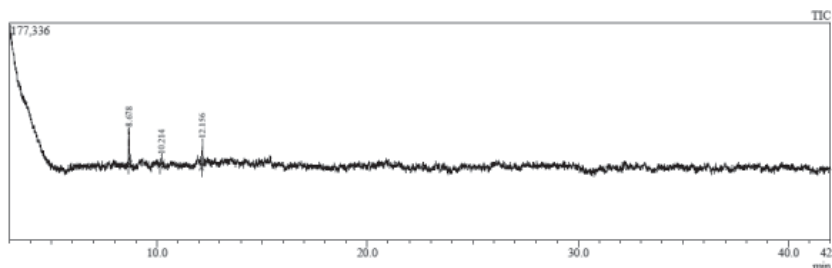


Рис. 3. Хроматограма зразку мазі, розчиненого в хлороформі

Висновки. Проведений експрес-аналіз екстемпоральної мазі з настойками календули та евкаліпту методом headspace. В результаті аналізу α -пінен, β -пінен та евкаліптол визначені як маркери, які в подальшому можуть використовуватись при дослідженні стабільності мазі методом газової хроматографії з використанням в якості розчинника хлороформу.

ЛІТЕРАТУРА

1. A Technical Guide for Static Headspace Analysis Using GC [Text]. — Technical Guide. — Bellefonte, USA : Restek Corporation, 2000. — 20 p.
2. Bernal E. Determination of volatile substances in forensic samples by static headspace gas chromatography / E. Bernal // Gas chromatography in plant science, wine technology, toxicology and some specific applications / Ed. by Dr. B. Salih. — In Tech Europe, 2012. — Ch. 10. — P. 197–224.
3. Jacq K. A generic method for the analysis of residual solvents in pharmaceuticals using static headspace-GC-FID/MS / K. Jacq, F. David, P. Sandra, M. S. Klee. — Application note. — USA : Agilent Technologies, 2008. — 12 p.
4. Slack G. C. Extraction of volatile organic compounds from solids and liquids / G. C. Slack, N. H. Snow, D. Kou // Sample preparation techniques in analytical chemistry / S. Mitra. — John Wiley & Sons, Canada, 2003. — P. 183–225.
5. Tholl, D. Practical approaches to plant volatile analysis / D. Tholl, W. Boland, A. Hansel, F. Loreto, S. R. U. Rose, J.-P. Schnitzler // The Plant Journal. — 2006. — Vol. 45. — P.540–560.
6. Tipler, A. An introduction to headspace sampling in gas chromatography: Fundamentals and theory [Text] / A. Tipler. — Waltham, USA : Perkin Elmer, 2013–2014. — 34 p.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

β -pinene (11.30 %) and eucalyptol (37.22 %), which can be used as markers in the ointment stability studies.

Key words: headspace analysis, compounding ointment, calendula tincture, eucalyptus tincture.

Відомості про авторів:

Савченко Леся Петрівна — кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків ІПКСФ. Адреса: м. Харків, пл. Захисників України, 17.

Умінська Катерина Анатоліївна — здобувач кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків ІПКСФ. Адреса: м. Харків, пл. Захисників України, 17.

Георгіяню Вікторія Анопівна — доктор фармацевтичних наук, завідувач кафедри фармацевтичної хімії. Адреса: м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

УДК 616 — 036:614.253.8:616 — 082

ЗАЛЕЖНІСТЬ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ ВІД СТУПЕНЯ ПРИХИЛЬНОСТІ ПАЦІЄНТІВ ДО ЛІКУВАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ

**Л. А. Стаднюк, В. Ю. Приходько, Д. Ю. Морєва,
М. І. Ширяєва**

**Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, м. Київ**

Вступ. На сьогоднішній день, маючи величезний арсенал ефективних лікувальних засобів, необхідно підтримання мотиваційного впливу на пацієнтів з метою посилення прихильності їх до лікувального процесу.

Мета. Визначення ефективності лікування артеріальної гіпертензії (АГ) у поєднанні зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) у хворих коморбідністю з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) за різної прихильності до лікування шляхом оцінки клінічної симптоматики ГЕРХ та показників артеріального тиску (АТ) під впливом поєднаної терапії.

Матеріали і методи. Обстежено 37 осіб з АГ та ІХС на фоні неерозивної рефлюксної хвороби (НЕРХ). Шкала оцінки прихильності до лікування D. Morisky, опитувальника GerDQ, візуальна аналогова шкала (ВАШ) оцінки виразності больового синдрому в грудній кліт-